



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE OBEZİTE İNDÜKLENEN
SIÇANLARDA KURKUMİN VE POLİAMİNLERİN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖZDE DUMLU BİLGİN

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç.Dr. NİHAL BÜYÜKUSLU

İSTANBUL-2021



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE OBEZİTE İNDÜKLENEN
SIÇANLARDA KURKUMİN VE POLİAMİNLERİN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖZDE DUMLU BİLGİN

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç.Dr. NİHAL BÜYÜKUSLU

İSTANBUL-2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Tez Sahibi : Gözde DUMLU BİLGİN
Tez Başlığı : Yüksek Yağlı Diyet İle Obezite İndüklenen
Sıçanlarda Kurkumin ve Poliaminlerin Etkilerinin
Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 23.03.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman **Kurumu** **İmza**

Doç.Dr. Nihal BÜYÜKUSLU İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Doç.Dr. Şule AYLA İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Rabia İclal ÖZTÜRK İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Binnur OKAN BAKIR Yeditepe Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Birsen DEMİREL İstanbul Bilgi Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun
...../...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

GÖZDE DUMLU BİLGİN

İmza

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında hoşgörüsü, anlayışı ve bilimsel katkıları ile yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Doç.Dr.Nihal BÜYÜKUSLU'ya;

Tez izleme komitemde bilimsel görüşlerini paylaşan ve katkılarını sunan sayın Dr.Öğr.Üyesi Rabia İclal ÖZTÜRK ve sayın Dr.Öğr.Üyesi Şule AYLA'ya;

Doku takip ve analizleri süresince bana destek veren, analizlerimin yorumlanmasına katkıda bulunan sayın Dr.Öğr.Üyesi Alev CUMBUL'a;

Poliamin analizlerinin yapılmasında destek olan sayın Dr.Öğr.Üyesi Ozan Emre EYÜPOĞLU'na;

Lisans eğitimimden akademik hayatımın başlamasına bu uzun serüvende bana inanan, bu yolda yürümeme her zaman destek olan ve olmaya devam eden, desteklerini her zaman hissetmek istediğim sayın hocam Prof.Dr.Serdar ÖZTEZCAN, Dr.Öğr.Üyesi Binnur OKAN BAKIR, Dr.Öğr.Üyesi İrem KAYA CEBİOĞLU, Dr.Öğr.Üyesi Arzu DURUKAN, Dr.Öğr.Üyesi İskender KARALTI ve tüm Yeditepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik ailesine;

Son olarak, yoğun çalışma tempomda beni yalnız bırakmayan, manevi olarak her zaman yanımda olan anneme, babama, eşim Oğuz BİLGİN ve biricik kızım Ada BİLGİN'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
GÖRSELLER LİSTESİ	xv
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Obezite: Giriş	7
4.1.1. Obezitenin tanımı	8
4.1.2. Obezitenin Türkiye’de ve Dünyada görülme sıklığı	10
4.1.3. Obezite ve tanı yöntemleri	10
4.1.4. Obeziteye neden olan faktörler	12
4.1.5. Obezite ve eşlik eden hastalıklar	13
4.1.6. Obezite ve tedavi yöntemleri	17
4.2. Kurkumin: Giriş	18
4.2.1. Kurkuminin kimyasal yapısı ve metabolizması	20
4.2.2. Kurkumin ve genel sağlık etkileri	22
4.3. Poliaminler: Giriş	35
4.3.1. Poliaminlerin kaynakları	38
4.3.2. Poliaminler ve fizyolojik etkileri	42
5. GEREÇ VE YÖNTEM	51
5.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Barınma Koşulları.....	51
5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	52
5.3. Deney Protokolü.....	53
5.3.1. Yüksek yağlı diyet.....	55
5.3.2. Kurkumin takviyesi	57
5.3.3. Poliamin takviyesi	58

5.4.	Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	59
5.4.1.	Kan örneklerinin alınması	59
5.4.2.	Doku örneklerinin alınması.....	61
5.5.	Kan ve Doku Örneklerinin Analizi.....	62
5.5.1.	Kan örneklerinin analizleri.....	62
5.5.2.	Doku örneklerinin analizleri	65
5.6.	İstatistiksel Analiz	70
6.	BULGULAR.....	71
6.1.	Deney Hayvanlarında Obezite Geliştirilmesi.....	71
6.2.	Deney Hayvanlarının Yem Tüketimleri	73
6.3.	Kurkumin ve Poliamin Takviyeleri Alan Deney Hayvanlarında Ağırlık Değişimleri	74
6.4.	Deney Hayvanlarının Serum Poliamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	77
6.5.	Deney Hayvanlarının Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi	97
6.5.1.	Deney gruplarına göre müdahale sonu ağırlık ve bazı biyokimyasal parametrelerin korelasyonları	103
6.6.	Deney Hayvanlarının Doku Örneklerinin Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi	107
6.6.1.	Yağ dokularına ait değerlendirmeler.....	107
6.6.2.	Karaciğer dokularına ait değerlendirmeler.....	111
6.6.3.	Böbrek dokularına ait değerlendirmeler.....	115
7.	TARTIŞMA.....	121
7.1.	Ağırlık Değişimlerinin Değerlendirilmesi.....	121
7.2.	Serum Poliamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	124
7.2.1.	Obez sıçanlarda poliamin düzeyleri	124
7.2.2.	Yapılan müdahaleler ve serum poliamin düzeyleri.....	126
7.3.	Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	128
7.3.1.	Serum glukoz ölçümlerinin değerlendirilmesi	128
7.3.2.	Serum toplam kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi	130
7.3.3.	Serum ALT düzeylerinin değerlendirilmesi	132
7.3.4.	Serum CRP düzeylerinin değerlendirilmesi.....	133
7.4.	Doku Bulgularının Değerlendirilmesi	133

7.4.1. Yağ doku	133
7.4.2. Karaciğer doku	134
7.4.3. Böbrek doku	135
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	137
9. KAYNAKLAR	140
10. ETİK KURUL KARARI.....	155
11. ÖZGEÇMİŞ	156



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

Adomet	S-Adenozilmetiyonin
AGEs	İleri Glikasyon Son Ürünleri
AMD1	S-Adenozilmetiyonin Dekarboksilaz
AP-1	Aktivatör Protein-1
AMPK	AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz
Asetil-KoA	Asetil-Koenzim A
AZIN1	Antizim İnhibitörü 1
BDMC	Bis-Demetoksikurkumin
BKİ	Beden Kütle İndeksi
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP	C Reaktif Protein
DcAdomet	Dekarboksile S-Adenozilmetiyonin
DMC	Demetoksikurkumin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
eIF5a	Ökaryotik Translasyon Başlama Faktör 5A
ER	Endoplazmik Retikulum
FAS	Yağ Asidi Sentaz
FGF21	Fibroblast Büyüme Faktörü 21
GABA	Gama Aminobutirik Asit
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı 4 Proteini
HO-1	Hem Oksijenaz-1
ICAM-1	Hücreler Arası Yapışma Molekülü-1
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-1 β	İnterlökin-1 β

IL-18	İnterlökin-18
KONT	Kontrol Grubu
KUR+POL	Kurkumin ve Poliamin Grubu
KUR	Kurkumin Grubu
LFA-1	Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen 1
LXR-A	Karaciğer X Reseptör Alfa
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
MDA	Malondialdehit
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
NOAEL	Gözlenebilen Hiçbir Yan Etki Göstermeyen Doz Değeri
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
Nrf2	NFE2 ile İlişkili Faktör 2
OAZ1	Ornitin Dekarboksilaz Antizim 1
ODC	Ornitin Dekarboksilaz 1
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip-1
PAOX	Poliamin Oksidaz
POL	Poliamin Grubu
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör-Gama
SMOX	Spermin Oksidaz
SMS	Spermin Sentaz
SREBP1c	Sterol Düzenleyici Element Bağlayan Protein 1c
SRM	Spermidin Sentaz
SSAT	Spermidin/Spermin-N ¹ -Asetiltransferaz 1

TLR4	Toll-Benzeri Reseptör 4
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α
UCP1	Eşleşmemiş Protein 1/Uncoupling Protein
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Beyaz yağ dokudan salgılanan adipokinler	8
Tablo 4.2. DSÖ'ye göre yetişkinlerde BKİ sınıflandırılması	11
Tablo 4.3. Zerdeçalın kimyasal bileşimi ve besin ögesi profili	19
Tablo 4.4. Kurkuminin klinik bulgulara dayanarak farklı hastalıklara karşı etkinliği.....	29
Tablo 4.5. Poliaminlerin kimyasal yapısı, isimlendirilmesi ve öncü amino asitleri ..	37
Tablo 4.6. Poliaminlerin kaynakları.....	38
Tablo 5.1. Deney hayvanlarının gruplandırılması ve kısaltmaları.....	54
Tablo 5.2. Yüksek yağ içeren diyetin besin ögesi profili.....	55
Tablo 5.3. Çalışmada kullanılan poliaminlere ait bilgiler	58
Tablo 5.4. Deney süresince kan örneklerinin alınması	59
Tablo 5.5. Biyokimyasal analizlerde kullanılan ticari kitlelere ilişkin bilgiler.....	62
Tablo 5.6. Doku takip aşamaları	66
Tablo 5.7. Karaciğer, böbrek ve yağ dokularının histopatolojik incelemelerinde değerlendirilen parametreler	67
Tablo 5.8. Parafin kesitler için NF-κB p65 işlem basamakları	68
Tablo 6.1. Sıçanların deney başlangıcında ve obezite geliştirme sonucu kaydedilen ağırlık ölçüm ortalamaları.....	71
Tablo 6.2. Yem tüketiminin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve ölçümler arasındaki fark	73
Tablo 6.3. Obezite başlangıç ve son ağırlık ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark.....	74
Tablo 6.4. Obezite başlangıç ve son ağırlık ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	76
Tablo 6.5. Toplam poliamin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark.....	77
Tablo 6.6. Toplam poliamin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	78

Tablo 6.7. Serum putresin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark	79
Tablo 6.8. Serum putresin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	80
Tablo 6.9. Serum spermidin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark.....	81
Tablo 6.10. Serum spermidin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	82
Tablo 6.11. Serum spermin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark	83
Tablo 6.12. Serum spermin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	84
Tablo 6.13. Serum kadaverin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark.....	85
Tablo 6.14. Serum kadaverin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	86
Tablo 6.15. Serum N-Asetil putresin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark.....	87
Tablo 6.16. Serum N-Asetil putresin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	88
Tablo 6.17. Serum arjinin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark	89
Tablo 6.18. Serum arjinin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	90
Tablo 6.19. Serum N-asetil L sistein düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark.....	91
Tablo 6.20. Serum N-asetil L sistein düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	92
Tablo 6.21. Serum GABA düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark	93
Tablo 6.22. Serum GABA düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	94

Tablo 6.23. Serum agmatin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark	95
Tablo 6.24. Serum agmatin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	96
Tablo 6.25. Serum glukoz düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark	98
Tablo 6.26. Serum glukoz düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	98
Tablo 6.27. Serum toplam kolesterol düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark.....	99
Tablo 6.28. Serum toplam kolesterol düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	100
Tablo 6.29. Serum ALT düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark	101
Tablo 6.30. Serum ALT düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)	102
Tablo 6.31. KONT grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları	103
Tablo 6.32. KUR+POL grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları	104
Tablo 6.33. POL grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları	105
Tablo 6.34. KUR grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları	106
Tablo 6.35. Grupların yağ dokularının toplam histopatolojik skorları.....	107
Tablo 6.36. Yağ dokularına ait toplam histopatolojik skorların gruplar arası farkları.....	107
Tablo 6.37. Yağ dokusunun NF- κ B ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar.....	109
Tablo 6.38. Grupların karaciğer dokularının toplam histopatolojik skorları	111
Tablo 6.39. Karaciğer dokularına ait toplam histopatolojik skorların gruplar arası farkları.....	111

Tablo 6.40. Karaciğer dokusunun NF-κB ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar	113
Tablo 6.41. Sıçanların böbrek dokularının toplam histopatolojik skorları.....	115
Tablo 6.42. Böbrek dokularına ait toplam histopatolojik skorların gruplar arası farkları.....	115
Tablo 6.43. Böbrek dokusunun NF-κB ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar.....	118



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Adipoz doku yapısında veya sayısındaki değişikliğin potansiyel etkileri....	9
Şekil 4.2. Obezitenin klinik oluşumu ve sistemik etkileri	16
Şekil 4.3. Zerdeçalda bulunan ana kurkuminoitler	22
Şekil 4.4. Kurkuminin obezite ve obezite ilişkili komplikasyonların önlenmesinde olası etki mekanizmaları	34
Şekil 4.5. Poliamin yolağı	39
Şekil 5.1. Deney gruplarının oluşturulması	52
Şekil 5.2. Deney akış diyagramı	54
Şekil 5.3. Poliaminlerin HPLC analizinin şematik gösterimi	64
Şekil 6.1. Sıçanların obezite gelişim sürecinde haftalık ortalama ağırlık değerleri ...	72
Şekil 6.2. Kurkumin ve poliamin müdahalesi yapılan deney hayvanlarının haftalık ağırlık değişimleri	75
Şekil 6.3. Grupların ağırlık değişimi	75
Şekil 6.4. Grupların ortalama serum toplam poliamin düzeylerinin değişimi	79
Şekil 6.5. Grupların ortalama serum putresin düzeylerinin değişimi.....	81
Şekil 6.6. Grupların ortalama serum spermidin düzeylerinin değişimi	83
Şekil 6.7. Grupların ortalama serum spermin düzeylerinin değişimi.....	85
Şekil 6.8. Grupların ortalama serum kadaverin düzeylerinin değişimi.....	87
Şekil 6.9. Grupların ortalama serum N-asetil putresin düzeylerinin değişimi.....	89
Şekil 6.10. Grupların ortalama serum arjinin düzeylerinin değişimi	91
Şekil 6.11. Grupların ortalama serum N-asetil L sistein düzeylerinin değişimi	93
Şekil 6.12. Grupların ortalama serum GABA düzeylerinin değişimi.....	95
Şekil 6.13. Grupların ortalama serum agmatin düzeylerinin değişimi	97
Şekil 6.14. Grupların ortalama serum glukoz düzeylerinin değişimi	99
Şekil 6.15. Grupların ortalama serum toplam kolesterol düzeylerinin değişimi	101
Şekil 6.16. Grupların ortalama serum ALT düzeylerinin değişimi	102
Şekil 6.17. Grupların histopatolojik skorlarındaki değişimler.....	120
Şekil 6.18. Grupların NF-κB ekspresyonlarındaki değişimler	120

GÖRSELLER LİSTESİ

Resim 4.1. Zerdeçal (<i>Curcuma longa</i> L.) Bitkisi (A), Çiçeği (B), Kökleri (C) ve Kök tozları (D).....	20
Resim 5.1. Deney gruplarının kafes dağılımları	52
Resim 5.2. Kurkumin takviyesinin uygulama öncesi hazırlığı	57
Resim 5.3. Poliamin takviyesinin hazırlanması	58
Resim 5.4. Sıçanlardan kan alınması	59
Resim 5.5. Sıçanlardan deney sonunda kan alınması	60
Resim 5.6. Kan örneklerinin santrifüj işlemi	60
Resim 5.7. Sıçanlardan doku örneklerinin alınması ve saklanması	61
Resim 6.1. Sıçanların yağ dokularının hematoksilen-eozin ile boyanması	108
Resim 6.2. Sıçanların yağ dokularının NF- κ B ekspresyonu	110
Resim 6.3. Sıçanların karaciğer dokularının hematoksilen-eozin ile boyanması	112
Resim 6.4. Sıçanların karaciğer dokularınınNF- κ B ekspresyonu	114
Resim 6.5. Sıçanların böbrek dokularının hematoksilen-eozin ile boyanması	117
Resim 6.6. Sıçanların böbrek dokularının NF- κ B ekspresyonu.....	119

1. ÖZET

YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE OBEZİTE İNDÜKLENEN SIÇANLARDA KURKUMİN VE POLİAMİNLERİN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezite, ülkemizde ve dünyada artış göstermeye devam eden, bulaşıcı olmayan kronik bir hastalıktır. Çalışmamızda, kurkumin ve poliaminlerin obezite üzerine etkileri ve kan ve doku parametrelerine yansımalarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 28 adet Sprague-Dawley erkek sıçan deneysel obezite geliştirmek amacıyla 10 hafta yüksek yağlı diyet (%60) ile beslenmiş ve sonrasında kontrol (KONT); kurkumin (KUR); poliamin (POL); kurkumin ve poliamin (KUR+POL) grupları olmak üzere rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Deney süresince tüm gruplar yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve takviyeler 6 hafta boyunca, 3 gün/hafta oral gavaj yolu ile uygulanmıştır. Sıçanlardan deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve deney sonunda olmak üzere 3 kez kan alınmıştır. Karaciğer, böbrek ve yağ doku örneklerinde histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler yapılmıştır. Sıçanlarda en düşük yem tüketimi KUR+POL grubunda ($p<0,05$); en düşük ağırlık POL grubunda, sonra sırasıyla KUR+POL, KONT ve KUR gruplarında gözlenmiş ancak gruplar arasında anlamlılık bulunmamıştır. Serum toplam poliamin düzeyleri ile obezite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş, N-asetil putresin ($p<0,05$) ve Gama Aminobutirik Asit (GABA) ($p<0,001$) düzeylerindeki artış ise anlamlı bulunmuştur. Gruplar arasında glukoz değerlerindeki artış anlamlı değildir. POL grubunda serum toplam kolesterol değeri KONT ve KUR+POL gruplarına göre anlamlı düzeyde ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Tüm gruplarda serum ALT değerleri başlangıca göre artmış olmakla birlikte gruplar arasında anlamlılık gözlenmemiştir. Yağ, karaciğer ve böbrek dokularında toplam histopatolojik skor KONT grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde artmış olup patolojik bulguların dejenerasyon yönünde olduğu saptanmıştır. Dokulardaki hasar KUR+POL grubunda diğer gruplara oranla daha fazla iyileşme yönünde ve Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) ekspresyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Sonuç olarak, POL takviyesinin toplam kolesterol düzeylerini azaltma; KUR+POL takviyelerinin birlikte

kullanımının ise besin tüketimini azaltma ve inflamasyondan koruyucu etkileri görülmüştür. Kurkumin ve poliaminlerin obeziteye olan etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, kurkumin, obezite, poliamin, yüksek yağlı diyet



2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF CURCUMIN AND POLYAMINES IN HIGH-FAT INDUCED OBESE RATS

Obesity is a non-communicable chronic disease that continues to increase in our country and around the world. In our study, it was aimed to investigate the effects of curcumin and polyamines on obesity and the reflection of these effects on blood and tissue parameters. 28 male Sprague-Dawley rats were fed high-fat diet (60%) for 10 weeks to develop experimental obesity and then they were randomly divided into 4 groups as the control group (CONT); curcumin (CUR); polyamine (POL); curcumin and polyamine (CUR+POL). During the experiment, all groups were fed with a high-fat diet, supplements were administered by oral gavage for 3 days a week for 6 weeks. Blood was taken from rats at the beginning of the experiment, after the development of obesity, and at the end of the experiment, a total of 3 times. Histopathological and immunohistochemical examinations were performed on the liver, kidney, and adipose tissue. The lowest feed consumption in rats was recorded in the CUR+POL group ($p < 0.05$); the group with the lowest weight after supplements was the POL group, then the CUR+POL, CONT, and CUR groups, respectively, but there was no significant difference between the groups ($p > 0.05$). There was no significant relationship between serum total polyamine levels and the development of obesity ($p > 0.05$), the increase in N-acetyl putrescine ($p < 0.05$) and Gamma Aminobutyric Acid (GABA) ($p < 0.001$) levels was found to be significant. The increase in glucose levels between groups was not significant. Total cholesterol value in the POL group was found to be significantly lower ($p < 0.05$) compared to the CONT group and the CUR+POL group. Although serum ALT values increased in all groups compared to the baseline, no significance was observed between the groups ($p > 0.05$). The total histopathological score in fat, liver and kidney tissue increased significantly in the CONT group compared to the other groups and the pathological findings were found to be in the direction of degeneration. In the CUR+POL group, damage to the tissues was in the direction of recovery compared to the other groups and the expression of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) was significantly low ($p < 0.001$). As a result, it has been observed that POL supplementation reduced total cholesterol levels and the combined use of CUR+POL supplements may have

protective effects on reducing food consumption and inflammation. Comprehensive studies are needed to better understand the effects of curcumin and polyamines on obesity.

Key Words: Curcumin, high fat diet, inflammation, obesity, polyamine



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, dünyanın birçok yerinde salgın boyutlarına ulaşmış kronik bir sağlık sorunudur (1). Öyle ki 2016 yılında dünya genelinde 650 milyon üzerinde bireyin obez olduğu rapor edilmiştir (2). Beden kütle indeksi (BKİ) değerinin 30 kg/m² ve üzerinde olması obezite olarak sınıflandırılmakta ve obezite, beraberinde getirdiği metabolik ve kronik birçok hastalığın (kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet ve bazı kanser türleri vb.) morbidite ve mortalitesinde temel risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır (3,4).

Obezite davranışsal, çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen çok yönlü, karmaşık bir hastalıktır. Enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik, sedanter yaşam tarzı, fiziksel aktivitenin az olması bu süreçte etkin rol oynarken genetik yatkınlık, aile öyküsü ve gen çevre-etkileşimleri diğer obezojenik faktörlerdendir (3). Obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde temel strateji, diyet kontrolü ve egzersizin birlikte yer aldığı yaşam tarzı modifikasyonudur (4). Ancak bireylerin sedanter yaşam tarzı ve yoğun iş programlarından dolayı bu seçenekleri uygulamaları ve/veya sürdürmeleri oldukça zordur. Her ne kadar mevcut birçok ilaç obezite ile mücadelede terapötik bir yaklaşım olarak onaylansa da ilaçların potansiyel toksisiteleri, yararlılıklarını sınırlayabilmektedir. Bu süreçte, ham veya ekstrakte olarak bitkilerden izole edilen ürünler birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde alternatif yol olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Kurkumin gibi polifenollerin lipid, enerji metabolizması ve vücut ağırlığı değişiminde olumlu etkileri olduğu gösterilmektedir (6).

Kurkumin, Hint baharatı olan zerdeçal bitkisinin köklerinden saflaştırılarak elde edilen, kimyasal olarak diferuloilmetan olarak da bilinen sarı renkli bir bileşendir. Asya ülkelerinde birçok patolojide sağladığı olumlu etkiler ile (antiinflamatuvar, antimutajenik, antimikrobiyal ve antikanser vb.) uzun yıllardır tıbbi bitki amaçlı kullanılmaktadır (9,10). Deneysel kanıtlar, kilo kaybını kolaylaştırma ve obezite ile ilişkili hastalıkların insidansını azaltmada kurkuminin etkisini desteklemektedir (11-13).

Bunun yanı sıra, vücutta önemli birçok işlevi olan poliaminler (putresin, spermidin ve spermin), iki veya daha fazla amino grubu (-NH₃⁺) içeren, tüm ökaryotik ve prokaryotik hücrelerde bulunan polikasyonik moleküller olarak tanımlanmaktadır (14). Biyojenik aminler olarak da adlandırılan bu moleküller; hücre proliferasyonu, büyümesi ve farklılaşması gibi moleküler yolların düzenlenmesinde temel rol oynamakta, aşırı poliamin katabolizması inflamatuvar yanıtın artması ve buna bağlı meydana gelebilecek inme, böbrek hasarı, nörolojik hastalıklar, karaciğer hastalıkları, hatta kanser gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilmektedir (15). Poliaminlerin birçok mekanizma aracılığı ile obezitenin önlenmesine katkıda bulunduğu gösterilse de yapılan çalışmalar sınırlıdır (16,17).

Bununla birlikte, birçok çalışmada kurkuminin obezitedeki potansiyel etkileri belirtilmiş ancak kurkumin ve poliaminlerin birlikte uygulanmasının sinerjistik etkilerinin olup olmadığı değerlendirilmemiştir.

Bu çalışma; yüksek yağlı diyetle deneysel obezite geliştirilen sıçanlarda kurkumin, poliamin ve kurkumin+poliamin takviyelerinin obezite üzerine olan etkileri ve bu etkilerin bazı biyokimyasal ve histopatolojik parametrelere yansımalarını değerlendirmek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Böylece tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan obezite prevalansı ve eşlik eden hastalıkların önlenmesinde yeni öneri ve stratejiler geliştirilerek literatüre katkı yapılması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Obezite: Giriş

Obezite, halk sağlığını tehdit eden küresel bir sağlık sorunudur. Aşırı beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, Batı diyeti, genetik ve çevresel faktörler hastalığın oluşumunda anahtar rol oynamaktadır (18).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, “sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamış, 2016 yılında dünyada 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu, 650 milyondan fazlasının ise obez olduğunu bildirmiştir (2). Aşırı kilonun morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri 2000 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Hipokrat yüzyıllar öncesinde “Ani ölüm, şişmanlarda zayıflara göre daha sık görülür” şeklinde belirterek durumun ciddiyetini ortaya koymuştur (19). Günümüzde obezite; Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği), gastrointestinal hastalıklar, astım, osteoartrit ve bazı kanser türleri gibi hastalıklar için önlenebilir bir risk faktörüdür (18,20,21).

Her ne kadar kalori alımı obeziteye katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri olsa da insanlar yüzyıllardır diyetlerin obezitede oynadığı rolü bilmektedir. Bazı diyet türleri (proinflamatuvar) obeziteyi teşvik ederken, diğer türler (antiinflamatuvar) azaltabilmektedir. Yüksek kalorili, yüksek yağlı ve düşük lifli bir diyetin genellikle obeziteyi artırdığı; kalori kısıtlaması, egzersiz ve sağlıklı besinlerin ise obeziteyi tersine çevirdiği gösterilmiştir. Genellikle şeker ve hidrojene yağlarla yüklü, yüksek oranda işlenmiş, paketli ve rafine edilmiş besinlerin obeziteyi artırdığı düşünülmektedir (22).

4.1.1. Obezitenin tanımı

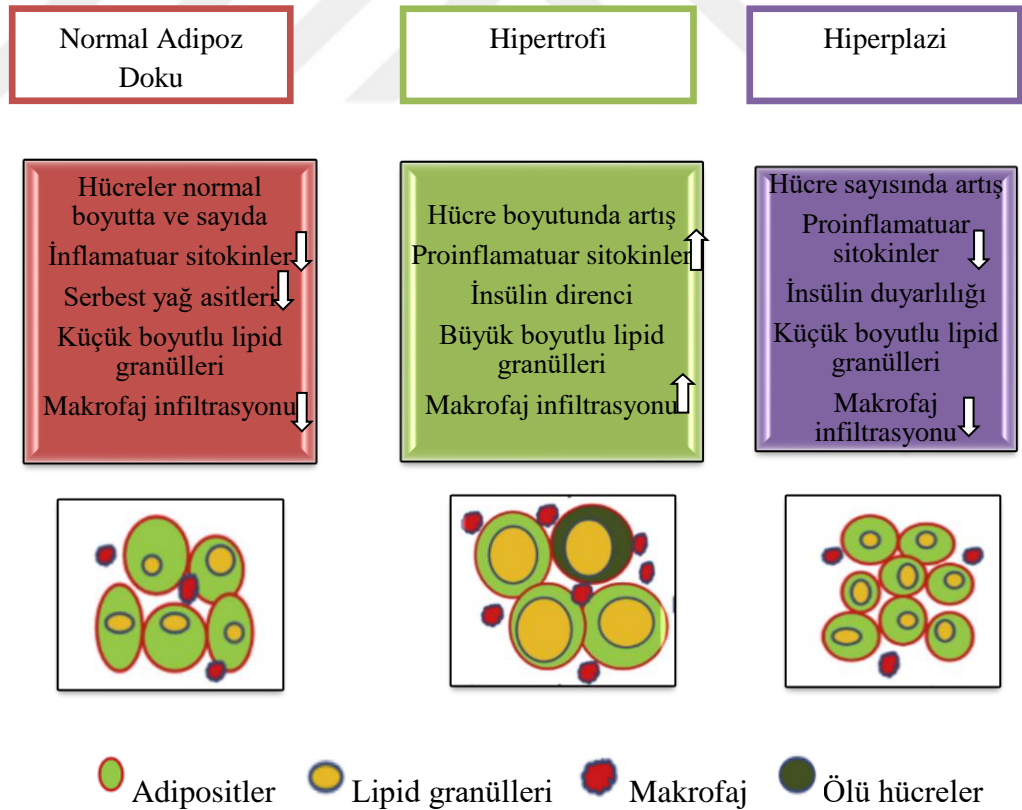
Obezite, beyaz yağ dokunun hiperplazi (adiposit sayısında artış) ve hipertrofi (adiposit büyüklüğünde artış) yoluyla aşırı büyümesi olarak tanımlanmaktadır (20). Adipoz doku; adipositler, makrofajlar, endotelial hücreler ve kök hücreler dahil birçok hücre tipinden oluşmaktadır. Önceki yıllarda yalnızca depo organı olarak düşünülen adipoz doku, günümüzde aynı zamanda endokrin bir organ olarak da değerlendirilmektedir (21). Bu endokrin işlevler öncelikle leptin, resistin, plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 (PAI-1) ve adiponektin (veya visfatin) gibi adipositokinlerin yanı sıra interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-18 (IL-18), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla elde edilmektedir. Bu sitokinler ve kemokinler, insülin direnci ve kronik inflamasyonda kritik rol oynamaktadır (Tablo 4.1) (11,22).

Tablo 4.1. Beyaz yağ dokudan salgılanan adipokinler (11)

Adipokinler	Obezitenin Etkileri	İnflamasyonun Rolü
Adiponektin	Obezitede azalır.	İnflamatuvar yanıtları aşağı regüle eder.
Leptin	Obezitede artar.	T hücreler üzerinde proinflamatuvar etki, NK hücre fonksiyonlarını bozar.
Apelin	Besin alımını inhibe eder.	BKİ ile pozitif korelasyon gösterir.
Omentin	Obezitede azalır.	TNF- α kaynaklı inflamasyonu inhibe eder.
Visfatin	İnsülin direnci ile ilişkili olarak dolaşımdaki düzeyleri artar.	Hem akut hem kronik inflamasyonda yükselir.
Proinflamatuvar Adipokinler	Obezitenin Etkileri	İnflamasyonun Rolü
TNF- α	Beyaz yağ dokudan ekspresyonu ve salınımı artar.	Sistemik inflamasyonda artar.
IL-6	Obezitede artar.	Hepatik C-Reaktif Protein (CRP)'yi artırır.
IL-18	Viseral beyaz yağ dokuda artar.	Proinflamatuvar sitokin
PAI-1	Obezitede artar.	TNF- α ve IL-1 tarafından yukarı regüle edilir.

Fizyolojik durumda adipoz doku, vücuda fazla enerji alındığında tüm dokulara daha fazla oksijen ve besin sağlamak için kan damarlarının artmasına (anjyogenez) eşlik eden hipertrofi ve hiperplazi yolu ile hızlı bir şekilde büyümektedir (Şekil 4.1) (23). Patolojik obezite durumunda ise adipoz doku azalmış anjyogenez, artmış hipoksi ve ekstraselüler matris düzeyleri, yüksek düzey immün hücre infiltrasyonu ve sonrasında düşük dereceli inflamasyon ile karakterize “adipoz doku yeniden modelleme” sürecine uğramaktadır (6).

Adiposit hiperplazisi, fazla enerjinin trigliserid olarak sağlıklı depolanma mekanizmasıdır ve enerji yoksunluğu durumunda serbest yağ asitleri olarak vücuda enerji kaynağı sunmaktadır. Adiposit hipertrofisi ise hipoksi, fibroz, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, insülin direnci ve adiposit disfonksiyonu ile ilişkilidir. M1 proinflamatuvar makrofajların adipoz dokuya infiltrasyonu, adiposit hipertrofisinin hücre ölümü ve inflamasyonu indüklemesine yol açmaktadır. Adiposit disfonksiyonu ve inflamasyonun, obezitenin yol açabileceği metabolik hastalık risklerinde ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (20).



Şekil 4.1. Adipoz doku yapısında veya sayısındaki değişikliğin potansiyel etkileri (23)

4.1.2. Obezitenin Türkiye’de ve Dünyada görülme sıklığı

Bulaşıcı olmayan, kronik bir hastalık olarak tanımlanan obezite, dünya genelinde epidemik boyutlara ulaşmıştır. Son 40 yılda, yetişkin obez bireylerin sayısı yaklaşık 7 kat, obez çocuk ve adölesanların sayısı ise 10 kat artış göstermiştir. Obezite, dünyanın birçok yerinde halen artış göstermeye devam etmekte, 2030 yılında dünya popülasyonunun neredeyse %40’nın fazla kilolu, her 5 kişiden birinin ise obez olacağı tahmin edilmektedir (24). 2013 yılında Amerikan Tıp Birliği’nin, obeziteyi bir hastalık olarak değerlendirmesinin ardından obezitenin epidemiyolojik ve ekonomik etkileri üzerine yapılan çalışmalar artış göstermiştir. 2016 yılında Birleşik Devletlerde obezite oranı %36,2’ye, fazla kiloluluk oranı ise %67,9’a ulaşmıştır (25).

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı günden güne artış göstermektedir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 ön çalışma raporuna göre Türkiye’de yetişkinlerde obezite sıklığının erkeklerde %20,5, kadınlarda %41, toplamda ise %30,3 olduğu saptanmıştır (26).

Sonuç olarak, obezite ve eşlik eden hastalıklardan ölümün, tüm dünyada yetersiz beslenmeye bağlı ölümlerden çok daha fazla olduğu bildirilmektedir (27).

4.1.3. Obezite ve tanı yöntemleri

Fazla kiloluluk ve obezite, klinik uygulamada genellikle BKİ ile ifade edilmektedir. BKİ’nin modern tanımı aslen 1832 yılında Fransız ve İskoç ordularındaki bireyleri değerlendirmek için boy ve kilo değerlerini kullanan Belçikalı gökbilimci ve istatistikçinin adını taşıyan Quetelet endeksinden gelmektedir (21). Ağırlığın (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesi ile elde edilen BKİ, DSÖ’ye göre Tablo 4.2’de belirtildiği gibi sınıflandırılmaktadır (28).

Tablo 4.2. DSÖ'ye göre yetişkinlerde BKİ sınıflandırılması (28)

BKİ (kg/m ²)	Sınıflandırma
<18,50	Zayıf
<16,00	Aşırı Düzey Zayıflık
16,00-16,99	Orta Düzey Zayıflık
17,00-18,49	Hafif Düzey Zayıflık
18,50-24,90	Normal
25,00-29,99	Preobezite/Fazla Kilolu/Hafif Şişman
30,00-34,99	1.Derece Obez
35,00-39,99	2.Derece Obez
≥40,00	3.Derece Obez

Çoğunluğu Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'dan yaklaşık 900.000 hastanın dahil edilerek yapıldığı 57 prospektif çalışmanın incelendiği bir araştırmada, tüm nedenlere bağlı mortalitenin her iki cinsiyette de en düşük 22,5-25,00 kg/m² BKİ seviyeleri arasında olduğu gösterilmiştir (29).

BKİ yönteminin uygulama kolaylığı, yaygın kullanımı ve düşük maliyetli olması gibi avantajlarına rağmen bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Obeziteyi değerlendirmek için BKİ kullanımı bireylerin yağ, kas ve iskelet ağırlığı arasındaki ayrımı yapamamakta, bu nedenle bireysel düzeyde yağlanma için doğru bir ölçüm sağlamamaktadır. Yağ kütlesi ve yağsız kütle arasındaki bu ayrımın olmaması nedeniyle, benzer BKİ'ye sahip bireyler çok farklı vücut kompozisyonlarına ve belki daha da önemlisi çok farklı metabolik profillere sahip olabilmektedir (21).

Obeziteyi ölçmenin daha gelişmiş yöntemleri arasında, toplam adipoz dokunun manyetik rezonans görüntülenmesi (MRI) ve dual enerji x ray absorpsiyometri (DEXA) yer almaktadır. Bu yöntemler, yağ dokusunu doğru bir şekilde ölçebilmekte ancak zaman ve maliyet açısından sınırlılıkları nedeniyle klinik uygulamada daha az kullanılmaktadır (30).

4.1.4. Obeziteye neden olan faktörler

Vücut ağırlığının normal aralıkta kalmasını sağlamak enerji alımı ve harcaması arasındaki denge ile mümkün olmaktadır. Buna rağmen sanayileşmiş toplumlarda obezitenin çevre ile birlikte giderek artan sedanter yaşam tarzı bu metabolik dengenin bozulmasına yol açmaktadır (31).

Obezite, aşırı enerji tüketiminin yanı sıra çevresel, sosyokültürel, fizyolojik, tıbbi, davranışsal, genetik ve epigenetik faktörlerin de patogenezinde rol oynadığı çok faktörlü, kronik bir hastalıktır (32). En basit tanımı ile obeziteye eşlik eden temel mekanizma, alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması ile açıklanmaktadır. 1970’den bu yana tipik bir Amerikan diyetinin bileşeni çok değişmemiş olsa da alınan kalori miktarı yıllar içerisinde artış göstermiştir. Amerikada optimal enerji dengesinin sağlanması için diyet rehberlerinin önerisi 1600-3000 kkal/gün iken ortalama bir Amerikalı günde 3800 kkal tüketmektedir (30).

Fiziksel aktivitenin azalması, sedanter yaşam tarzı ile birlikte televizyon izlerken geçirilen sürenin artması, yüksek kalorili enerjisi yoğun besinlerin büyük porsiyonlarda tüketilmesi ve yan etki olarak kilo artışına neden olan ilaç kullanımı obezitenin artışına yol açan çevresel faktörlerdendir. Çoğu bireyin bu çevresel faktörlere maruz kalmasına rağmen herkesin obez olmaması, bireylerin obezite geliştirme sürecinde altta yatan farklı genetik mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Pek çok genin obezite gelişimine potansiyel olarak katkıda bulunduğu tespit edilmiş; ikizlerle yapılan çalışmalar yeme davranışları için nispeten yüksek kalıtım derecesi göstermiştir. En çok çalışılan genlerden biri yağ kütlesi ve obezite ilişkili FTO genidir. Ayrıca 200 tip tek gen mutasyonunun obeziteye neden olduğu bulunmuş olsa da nispeten az sayıda birey monojenik obezite formlarına sahiptir (33).

Yapılan son çalışmalarda da obezite gelişmesinde genetik faktörlerin rolünün çevresel faktörlerden çok daha az olduğu gösterilmektedir. Ayrıca genetik faktörlerin bağımsız bir rol oynamak yerine, genlerin sağlıklı diyetler ve aktif olmayan yaşam tarzı gibi diğer risk faktörleri ile etkileşime bağlı olarak kilo alma riskini artırdığı bildirilmektedir. Bray ve arkadaşları genler ve çevre arasındaki ilişkiyi “genler silahı doldurur, çevre ise tetiği çeker” şeklinde tanımlamıştır (24).

Genetik ve çevresel etkenlerin dışında; hipotiroidizm, Cushing hastalığı, psödohipoparatiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, hipotalamik nedenler ve Polikistik Over Sendromu (PKOS) obeziteye yol açan diğer bazı nöroendokrin faktörler arasında yer almaktadır. Son zamanlarda DNA metilasyonu, mikroRNA ekspresyonu ve kodlayıcı olmayan mikroRNA'lar gibi epigenetik faktörlerin de obezitenin oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir (33).

4.1.5. Obezite ve eşlik eden hastalıklar

Yüksek vücut ağırlığı obezitenin yanı sıra; Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inme, non alkolik karaciğer yağlanması, safra taşları, osteoartrit, astım, uyku apnesi, kadınlarda infertilite, artmış sakatlık riski, sosyal izolasyon ve mental rahatsızlıklar gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilmektedir (34).

Adipoz doku; esterifiye olmayan yağ asitleri, gliserol, proinflamatuvar sitokinler, immün sistem hücreleri (makrofajlar, lenfositler), leptin ve adiponektin gibi hormon seviyelerini düzenleyerek metabolizmayı denetlemektedir. Obezitede bu moleküllerin çoğunun üretimi artmakta ve bu moleküller çoklu süreçler ile insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir (33).

Enerji metabolizması öncelikle proteinlerin, karbonhidratların ve lipidlerin sentezini ve depolanmasını destekleyen bir hormon olan insülin tarafından kontrol edilmektedir. Bu nedenle, insülin direnci yaygın olarak obezite ile ilişkilidir (22).

1993 yılında Hotamışlıgil ve arkadaşları, dört farklı kemirgen modelinin beyaz yağ dokusunda TNF- α mesajcı RNA indüksiyonunu ve sonrasında obez fa/fa sıçanlarında TNF- α 'nın nötralizasyonu ile insüline yanıt olarak periferik glukoz alımında artış saptamıştır. Bu gözlemler ve yoğun takip çalışmaları, kronik inflamasyonun insülin direnci ve obezite de dahil birçok tıbbi bozukluğa neden olduğu teorisinin kurulmasına olanak sağlamıştır (35,36).

Tip 2 diyabet prevalansı ile obezite sıklığında görülen artışın çok paralel seyretmesi, bu iki hastalığı “ikiz epidemiler” veya “diyabezite” olarak nitelendirmiştir. Öyle ki diyabet tanısı konan yetişkinlerin %61,3'ünün obez, %87,5'nin ise fazla kilolu olduğu gösterilmiştir (30).

NF- κ B, çoğu inflamatuvar gen ürününün ekspresyonunu kontrol eden 400'den fazla farklı genin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Çok fazla kanıt, bu transkripsiyon faktörünün aracılık ettiği inflamasyonun obezite ve insülin direnciyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (22). De Souza ve arkadaşları, uzun süreli yüksek yağlı diyetle maruz kalan sıçanların, Jun N-terminal kinaz (JnK) ve NF- κ B inflamatuvar yollarının aktivasyonunda artış olduğunu ve buna bağlı olarak mediobazal hipotalamik bölgede sitokinlerin arttığını (IL-6, TNF- α ve IL-1 β) göstermektedir. Bu inflamasyonun, insülin ve leptin sinyal yollarında anlamlı derecede bozulmaya yol açtığı kaydedilmiştir (1).

Adipozitenin artması, renin-anjiyotensin sistem ve sempatik sistem aktivasyonu, hiperleptinemi, insülin benzeri büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin bozulması gibi nörohormonal aktivasyon ve metabolik anomaliler ile de ilişkilidir (21).

Fazla kiloluk ve obezite, kalp yapısını ve fonksiyonunu (sistolik ve özellikle diyastolik ventriküler fonksiyonu) olumsuz etkilemekte, kalp yetmezliği prevalansını arttırmaktadır. Obezitede kalp yetmezliği riskini değerlendiren en büyük çalışma olan Framingham çalışmasının sonuçlarına göre; BKİ'deki her 1 kg/m²'lik artışın, kalp yetmezliği riskini kadınlarda %7, erkeklerde %5 artırdığı gösterilmiştir (21). Khan ve arkadaşlarının kardiyovasküler hastalıklar ve BKİ arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, 1964-2015 yılları arasında 10 büyük prospektif kohorttan 3,2 milyon kişi takip edilmiş, çalışmada normal BKİ'si olan hastalara kıyasla obez hastalarda kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite riskinin anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır (37).

Obezite ayrıca hormonal, inflamatuvar ve diğer açıklanamayan mekanizmalar aracılığı ile birçok kanser türü ile ilişkilendirilmektedir. Kilo artışı ve obezitenin kadınlarda %20, erkeklerde %14 tüm kanser ölümlerinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, BKİ'de artışın yüksek oranlarda tiroid, kolon, endometriyum, safra kesesi, renal ve ösafagus kanserleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Ulusal Kanser Enstitüsü, fazla kilolu ve obez bireylerin normal ağırlıkta olan bireylere kıyasla 2 kat daha fazla ösefageal adenokarsinoma, gastrik kardiya, karaciğer ve böbrek kanseri riski; kadınların ise 2-4 kat daha fazla endometrium kanser riski olduğunu bildirmektedir. Ayrıca menopoz sonrası

dönemdeki obez kadınlarda, normal ağırlıkta olanlara kıyasla %20-40 artmış meme kanseri riski belirtilmektedir (38).

Depresyon, anksiyete, beden algısı bozuklukları gibi mental sağlık problemleri de obezite ile birlikte görülmektedir. Ayrıca obezite; sosyoekonomik statü, sosyal ayrımcılık ve sosyal damgalanma gibi süreçlerde de etki göstermektedir (39).

Obezite artmış mortalite ile de ilişkilidir. Öyle ki 25 kg/m² olan BKİ'nin her 5 kg/m² lik artışı genel mortaliteyi %30, vasküler mortaliteyi %40, diyabetik, renal ve hepatik mortaliteyi %60-%120 artırmaktadır. BKİ'nin 30-35 kg/m² arasında olması ortalama yaşam süresini 2-4 yıl, 40-45 kg/m² arasında olması ise 8-10 yıl azaltmaktadır. Ölümün başlıca sebeplerini iskemik kalp hastalıkları, inme ve diyabet ile ilgili komplikasyonlar oluşturmaktadır (33). Obezitenin klinik oluşumu ve sistemik etkileri Şekil 4.2'de gösterilmiştir (20,25).

Prodromal/ Ön Belirti Aşaması

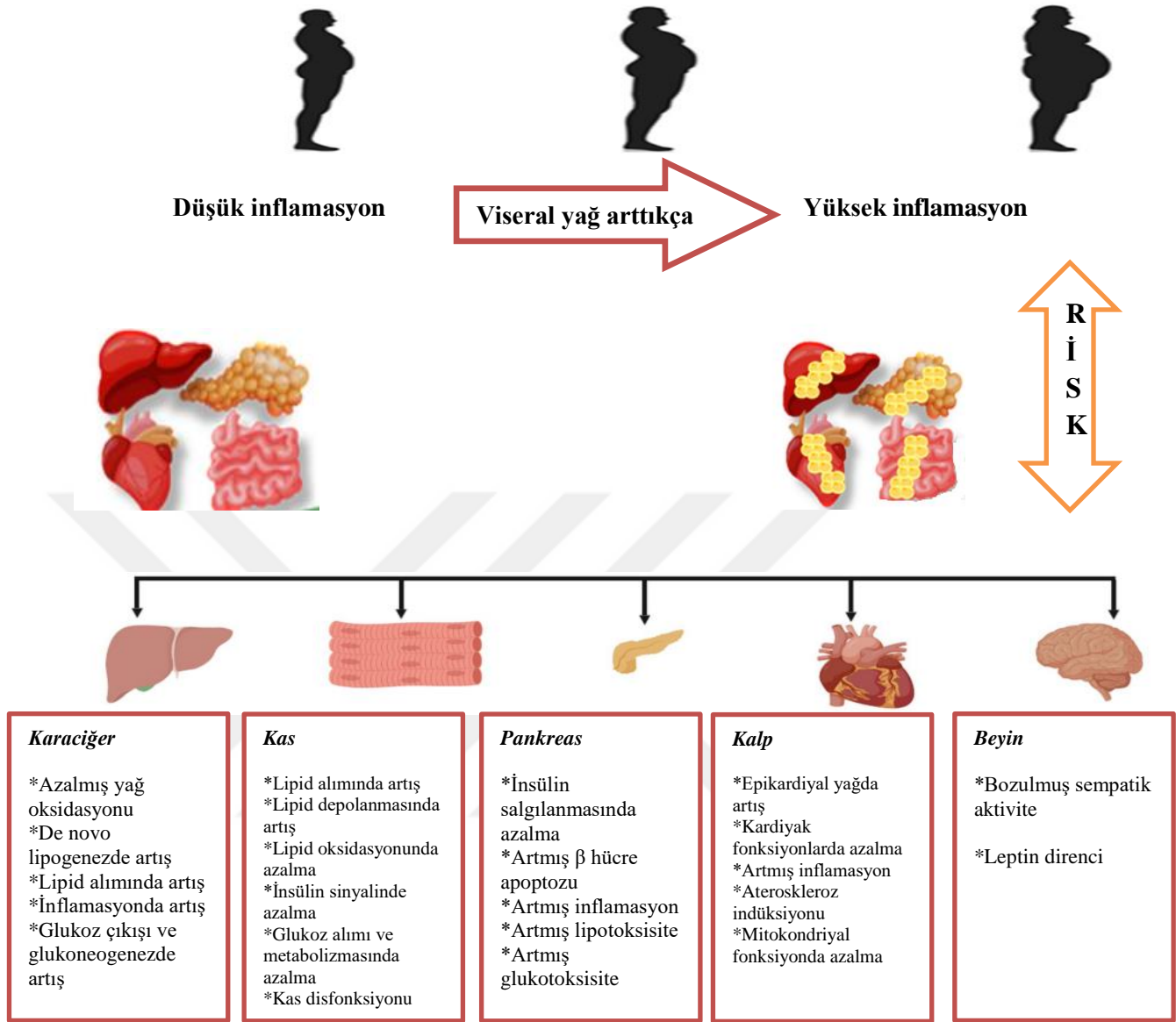
- Enerji alımının enerji harcamasından fazla olmasına bağlı olarak **adipositlerin periferik birikimi**
- Yumuşak doku sıkışması,
- Fonksiyonel kısıtlılıklar,
- Fiziksel aktivitede azalma,
- Gastroözofageal reflü, uyku apnesi
- Düşük dereceli inflamasyon**
- Tamamen geri dönüş sağlanabilir.

Orta Aşama

- Yağın organlarda birikimi (**ektopik yağ**),
- Fazla yağın viseral bölgelerde dağılması sonucu gelişen **lipotoksiste**,
- Ektopik yağ birikimi sonucu adipoz doku disfonksiyonunun doku ve organları etkilemesi ile görülen **adipozapati**,
- Adipokin ve inflamatuvar sitokinlerde artış,
- Değişen trigliserid ve karbonhidrat metabolizması sonucu görülen insülin direnci,
- Artmış oksidatif stres**,
- Geri dönüş sağlanabilir.

Son Aşama

- Yağ kütlelerinde kronik genişleme,
- Adipozapati sonucu hasarın çoğalması,
- Komorbiditelerin **kardiyovasküler hastalık riskine** neden olması,
- Komplikasyonlara bağlı **mortalite riskinde artış**,
- Geri dönüş sağlanamaz.



Şekil 4.2. Obezitenin klinik oluşumu ve sistemik etkileri (20,25)

Sağlıklı normal yağ dokusu içerisindeki adipositler, M2 makrofajlar tarafından infiltre edilir, aşırı enerjiyi trigliserid olarak depolar ve enerji yoksunluğu sırasında enerjiyi serbest yağ asitleri olarak bırakır. Obezite sıklıkla hipoksi, artmış bazal lipoliz seviyeleri, oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi, fibroz, adiposit hücresi ölümü, M1 makrofajlarının infiltrasyonu, adipositlerde kronik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili adiposit hipertrofisine yol açmaktadır. Bu durum, lipoliz ve proinflamatuvar sitokinler tarafından dolaşıma ve karaciğer, kas, pankreas, kalp ve beyin gibi önemli periferik dokulara aşırı serbest yağ asidi salgılanmasına neden olan adiposit disfonksiyonuna neden olmaktadır. Yüksek serbest yağ asidi seviyeleri,

karaciğer, pankreas ve kas gibi dokularda ektopik yağ birikimine ve lipotoksisiteye neden olurken, proinflamatuvar sitokinler karaciğer, kas, pankreas, kalp ve beyindeki sistemik düşük dereceli kronik inflamasyona neden olmakta, böylece bu dokularda metabolik işlev bozukluğuna ve obezite ile ilişkili hastalıkların gelişimine yol açmaktadır (20).

4.1.6. Obezite ve tedavi yöntemleri

2008 yılında Obezite Derneği'nden uzman bir heyet “obezite, bireylerin kontrolünün dışında gelişen birçok nedenin de dahil olduğu çok sayıda faktörden etkilenen karmaşık bir durumdur; obezite hastalıklarına, fonksiyonel bozukluklara, yaşam kalitesinde azalmaya ve artmış mortaliteye yol açmaktadır; gerçekleştirmesi kolay olmasa da başarılı bir tedavi birçok fayda sağlamaktadır” şeklinde açıklamıştır (33).

Tüm obez bireylerde ve prediyabet, diyabet, hipertansiyon veya dislipideminin eşlik ettiği fazla kilolu bireylerde ağırlık kaybı mutlaka önerilmelidir. Tıbbi nedenlerden dolayı kilo kaybı ihtiyacı olan hastalarda ilk 6 aylık dönemde başlangıç hedef %5-10 ağırlık kaybını sağlamak olmalıdır (32).

Birleşik Devletler, Avrupa ve diğer ülkelerde obez hastaların tedavisi için geliştirilen birçok profesyonel rehberin ortak teması olarak hastalığın tedavisinde; diyet değişiklikleri, fiziksel aktivitenin artırılması ve davranış modifikasyonunu içeren çok yönlü bir yaşam tarzı müdahalesine vurgu yapılmaktadır. Farmakoterapi, tıbbi cihazlar ve bariatrik cerrahi ek müdahaleye ihtiyaç duyan hastalar için diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (32).

Antioksidanlar, serbest radikalleri yakalayarak ve hücre fonksiyonlarını yenileyerek hücreleri oksidatif strese koruyabilmektedir. Son yıllarda, “fitokimyasallar” olarak adlandırılan doğal bitkilerden elde edilen kimyasal antioksidanlar, araştırmacılar tarafından obezite ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklar da dahil olmak üzere hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için büyük ilgi görmektedir. İncelenen fitokimyasallar arasında araştırmacılar, sebze ve meyveler gibi yiyeceklerden ve meyve suyu, kahve ve çay gibi içeceklerden elde edilen polifenollere daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle kersetin, kurkumin ve resveratrol gibi polifenollerin lipid ve enerji metabolizması ve potansiyel vücut ağırlığı değişimi üzerinde faydalı etkiler sağladığı gösterilmektedir (6).

4.2. Kurkumin: Giriş


Hindistan ve çevre ülkelerde kullanılan baharatlar yüzyıllar öncesinde Marco Polo, Vasco de Gama ve Christopher Columbus gibi büyük kâşifler tarafından araştırılmıştır. Baharatlar öncelikle yapraklar (örn. nane ve kişniş), tohumlar (örn. çemen otu), kabuklar (örn. tarçın), meyve (örn. karabiber, kırmızı biber, kakule, mango ve nar) ve kökler (örn. zerdeçal ve meyan kökü) olarak yiyecekleri korumak, rengini arttırmak, daha aromatik hale getirmek, tadını geliştirmek ve daha da önemlisi besinlerin sindirim özelliklerini ve tıbbi değerini arttırmak için yüzyıllardır kullanılmaktadır (22).

Kurkumin, Asya yemeklerinin popüler sarı baharatı olan zerdeçalın en önemli fenolik bileşenidir (40). Zencefilgiller (Zingiberaceae) familyasına ait çok yıllık bir bitki olan zerdeçal (*Curcuma longa* Linn) (*C.domestica* Val.), Ayurveda literatüründe yaklaşık MÖ 3000 yılından bu yana obezite de dahil birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Zerdeçal kelimesi zerdeçal tozunun rengine atıfta bulunan, Fransızca “değerli toprak” anlamına gelen “*terre-merite*” kelimesinden türetilmiştir (22,41).

Zerdeçal, 4000 yıl önce Hindistan Vedic kültüründe baharat olarak kullanımı ve dini önemi ile bilinen bir bitkidir ve parlak sarı renginden dolayı “Hint safranı” veya “Altın baharat” olarak tanımlanmıştır. Bitkinin kökü, özellikle Güney Asya tıp uygulamaları için en değerli kısımdır. Ana vatanı Güney Asya ve Doğu Hint Adaları olan zerdeçal özellikle Tayland, Pakistan ve Hindistan'da yaygın olarak kullanılmaktadır (42).

Kurkumin, zerdeçal rizomlarında (kök) bulunan ana kurkuminoidtir ve zerdeçalın yoğun sarı renginden sorumludur (43). Demetoksikurkumin (DMC) ve Bis-demetoksikurkumin (BDMC) zerdeçalda bulunan diğer kurkuminoidlerdir ve zerdeçal kimyasal bileşiminde %3'ten fazla kurkumin, %1,4 DMC ve %1,2 BDMC içermektedir (42). Bu bileşenlerin yanı sıra %4-5 uçucu yağ, nişasta ve resin de içermektedir (41). 100 g zerdeçal; 354 kilokalori, 10 g toplam yağ, 3 g doymuş yağ, 38 mg sodyum, 2525 mg potasyum, 65 g toplam karbonhidrat, 21 g diyet lifi, 3 g şeker ve 8 g protein içermektedir Ayrıca omega-3 yağ asidi içerebilmekte ve kolesterol içermemektedir (Tablo 4.3) (22).

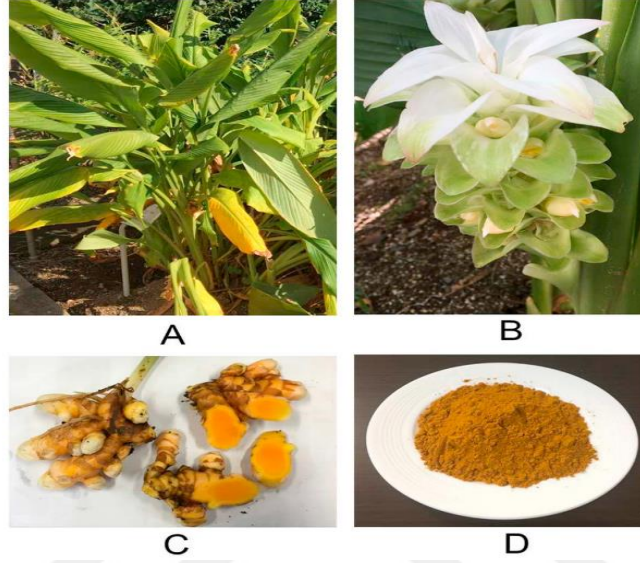
Tablo 4.3. Zerdeçalın kimyasal bileşimi ve besin ögesi profili (22)

		354 Kilokalori
Zerdeçal 	%3'ten fazla Kurkumin	10 g Toplam yağ
	%1,4 DMC	3 g Doymuş yağ
	%1,2 BDMC	%4-5 Uçucu yağ
		8 g Protein
		65 g Toplam karbonhidrat
		21 g Diyet lifi
		3 g Şeker
		38 mg Sodyum
		2525 mg Potasyum

Zerdeçal baharatının en önemli aktif bileşeni olan kurkumin, hepatoprotektif, antikarsinojen ve antimikrobiyal özellikler gibi birçok terapötik etki sayesinde potansiyel bir antioksidan ve antiinflamatuvar ajan olarak tanımlanmaktadır (40,44). Kurkumin çeşitli biyolojik hedefleri (transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, inflamatuvar aracılar, sitokinler, hücre döngüsü proteinleri, enzimler, protein kinazlar ve apoptotik proteinler) ve hücre yolakları modüle edebilmektedir (45). Ayurveda uygulamalarına göre ise zerdeçal, tüm vücudun enerjisini güçlendirir, sindirimi iyileştirir, menstruasyonu düzenler, safra taşlarını yok eder ve artriti hafifletir (43). Kurkumin, bilinen bir doz sınırlayıcı toksisiteye sahip değildir ve önemli yan etkileri olmadan 12 g/gün'e kadar tüketilebilmektedir (46).

Kurkumin; Çin, Hindistan ve İran geleneksel tıp uygulamalarında uzun bir uygulama geçmişine sahiptir ve diyabet, karaciğer hastalıkları, romatoid hastalıklar, konjonktivit, çiçek hastalığı, su çiçeği, yara iyileşmesi, idrar yolu enfeksiyonları, karaciğer rahatsızlıkları, ateroskleroz, enfeksiyon hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde farklı kültürlerde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ayrıca zerdeçal rizom tozundan aşçılık, tıp, kumaş boyama ve kozmetik alanında da yüzyıllardır faydalanılmaktadır. Bu önemli baharat, Batı dünyasına ise 14. yüzyılda tanıtılmıştır ve günümüzde halen kullanılmaktadır (47,48). Zerdeçalın bitkisi, çiçeği, kökleri ve kök tozları Resim 4.1'de gösterilmiştir.

Hindistan, en büyük zerdeçal üreticisi ve önde gelen zerdeçal ihracatçısıdır. Raporlara göre, zerdeçal için küresel pazarın yaklaşık 1,7 milyon metrik ton olduğu tahmin edilmekte ve 2027 yılına kadar önemli ölçüde artması beklenmektedir (45). Kurkumin pazarını 2014 yılında 20 milyon doları aşan geliri ile Kuzey Amerika oluşturmakta; 2022 yılına kadar ise küresel pazarın satışlarda 94 milyon dolar olacağı tahmin edilmektedir (49).



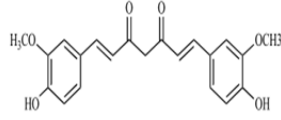
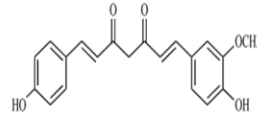
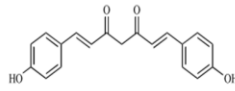
Resim 4.1. Zerdeçal (*Curcuma longa* L.) Bitkisi (A), Çiçeği (B), Kökleri (C) ve Kök tozları (D)

4.2.1. Kurkuminin kimyasal yapısı ve metabolizması

Kurkumin, diferuloilmetan olarak da bilinen polifenolik bir bileşendir. 1,7-bis (4-hidroksi, 3 metoksifenil) 1,6-heptadiene-3,5-dion kimyasal yapısında olup ilk kez 1815 yılında Alman bilim insanları Vogel ve Pelletier tarafından izole edilmiştir (7). 1910 yılında Milobedeska ve arkadaşları tarafından yapısal olarak tanımlanan kurkumin, 1913 yılında Lampe ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve onaylanmıştır (48,50). Kurkuminin insan hastalıklarında kullanımı ile ilgili ilk yayın ise 1937 yılında yayınlanmıştır. 1949 yılında ise kurkuminin antibakteriyel özellikleri rapor edilmiştir ve bu çalışma, kurkuminin çoklu etkilerine (antiinfektif, antiinflamatuvar, antioksidan, antikoagulan, hipoglisemik/antidiyabetik, anti karsinojenik, immünmodülatör, yara iyileştirme etkisi) odaklanan diğer çalışmalara da ışık tutmuştur (43).

Kurkumin oldukça iyi tolere edilebilen, lipofilik bir moleküldür ancak biyoyararlılığı düşüktür. Yüksek dozlarda alınsa dahi hayvanlar veya insanlar için toksik değildir. Chen ve arkadaşları tarafından yüksek riskli premalign lezyonları olan 25 vaka üzerinde yapılan faz I klinik çalışmada kurkumin 500 mg/gün başlangıç dozunda uygulanmış ve toksisiteye neden olmadıktan sonra doz 1000 mg/gün'e yükseltilmiştir. Sonrasında sırasıyla 2000, 4000, 8000 ve 12,000 mg/gün'e çıkılmış ve 8 g/gün'e kadar herhangi bir toksisite saptanmamıştır. Kurkuminin serum düzeyleri, oral alımdan 1-2 saat sonra pik yapmış ve 12 saat içerisinde kademeli olarak azalmıştır (51). Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) de kurkumini "genellikle güvenli" olarak ilan etmiştir. DSÖ ve Gıda ve Tarım Örgütü'nün ortak raporu ise önerilen günlük maksimum kurkumin kullanımını 1 mg/kg/gün olarak belirlemiştir (52). Ek olarak kurkuminin düşük demir depoları, kanser veya diğer kronik hastalıkları olan kişilerde demir eksikliğini artırabilecek aktif bir demir şelatörü olduğu ve demir taşınmasında rol oynayan düzenleyici bir protein olan hepsidin biyosentezini zayıflattığı bildirilmiştir (53).

Bir hidroksisinnamik asit türevi olan kurkumin, iki karbonil grubu ile bağlanmış iki hidrofobik polifenolik halkaya sahiptir. Bağırsaktaki kurkumin metabolizması; sülfatlama, glukuronidasyon ve indirgeme reaksiyonlarını içermektedir (53). Son çalışmalar, kurkuminin düşük biyoyararlılığının; zayıf emilim, hızlı metabolizma ve hızlı sistemik eliminasyon nedeniyle olduğunu göstermekte fakat kapsamlı farmakokinetik verilerin halen eksik olduğu da ayrıca vurgulanmaktadır (48). Kurkuminin 20 mg piperin (karabiberde bulunan bir alkaloid) ile birlikte alınmasının kurkumin emiliminde %2000 artış sağladığı bildirilmiş, ayrıca son yıllarda, kurkuminin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak için geliştirilen nanoparçacık bazlı bir kurkumin formu, in vitro insan pankreas kanseri hücre dizilerinde inflamatuvar yanıtların gerilemesi ve apoptozun desteklenmesinde etkili olmuştur (53). Marczylo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, erkek Wistar sıçanlarına fosfatidilkolin ile formüle edilen kurkumin verildiğinde, kurkuminin plazma seviyesinde 5 kat artış saptanmıştır (54). Kurkuminin zeytinyağı, stearik asit veya fosfatidilkolin ile birlikte uygulamalarının da kandaki kurkumin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (53). Zerdeçalda bulunan ana kurkuminoitler Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Kurkumin**Demetoksikurkumin****Bis-Demetoksikurkumin****Şekil 4.3.** Zerdeçalda bulunan ana kurkuminoitler (48)

4.2.2. Kurkumin ve genel sağlık etkileri

Kurkumin, antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser aktiviteler dahil birçok fizyolojik aktivite göstermektedir. Ayrıca kurkuminin obezite, metabolik sendrom, diyabet, farklı kanser türleri, depresyon, artrit, cilt hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kas lezyonları, menstruasyon öncesi sendrom belirtileri, jinekolojik hastalıklar ve iltihaplı hastalarda bazı umut verici etkileri gözlemlenmiştir (55). Kurkuminin sağlığa birçok faydası bulunmaktadır ve transkripsiyon faktörleri, sitokinler, protein kinazlar, büyüme faktörleri, hücre adezyon molekülleri, redoks durum enzimleri ve reseptörleri dahil olmak üzere çok çeşitli moleküler hedeflerle etkileşime girdiği gösterilmiştir (56). NF-κB ve miyeloid farklılaşma proteini 2/toll benzeri reseptör 4 gibi sinyal yollarının inhibisyonu, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör-gama (PPAR-γ) aktivasyonu ve TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu kurkuminin önemli fizyolojik etkileri olarak sıralanmaktadır (57). Artan kanıtlar PPAR-γ'nin temel olarak lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Ek olarak kurkumin, PI3-k/Akt aracılı yolağı hedefleyerek pankreatik β hücrelerinin oksidasyon yanıtını baskılamakta ve karaciğerde insülinle uyarılan protein kinaz B fosforilasyonunu iyileştirmektedir (58).

4.2.2.1. *Diyabet*

DeneySEL çalışmalar, kurkuminin etkili bir antidiyabetik ajan olduğunu göstermektedir. Kurkuminin glukoz homeostazındaki rolüne glikoliz aktivasyonu, hepatik glukoneogenezin inhibisyonu ve lipid metabolizmasının azaltılması yoluyla aracılık ettiği ileri sürmektedir. Oral kurkumin takviyesinin genetik olarak diyabetik KK-Ay farelerinde ve streptozotosin kaynaklı diyabetik sıçanlarda görülen hipergliseminin tedavisinde etkili olduğu gösterilmektedir (53). Prediyabetik katılımcıların yer aldığı çalışmalarda kurkumin takviyesinin Tip 2 diyabetin önlenmesi, β hücre fonksiyonunun iyileşmesi, insülin direncinin azalması ve dolaşımda daha yüksek adiponektin seviyeleri ile sonuçlandığı gösterilmiştir (59).

Yapılan bir çalışmada, kurkuminin diyabetik sıçanlarda antioksidan enzimlerin gen ekspresyonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeylerine olan etkisi incelenmiştir. Bu kapsamda 24 sıçan; kontrol, diyabetik ve diyabetik+kurkumin grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve 6 hafta süresince beslenmiştir. Kurkuminin diyabetik sıçanlara uygulanması, kan glukoz seviyelerini ve Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) değerlerini önemli ölçüde normalleştirmiş ve tüm antioksidan enzimlerin ve glutatyon (GSH) konsantrasyonunun aktivitelerini artırmıştır. Ek olarak, kurkumin ile tedavi edilen sıçanlar diğer gruplara kıyasla IGF-1, B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl2), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon S-transferaz'ın (GST) gen ekspresyonunda önemli bir artış göstermiştir (44).

Kurkumin, PPAR- γ 'yı aktive ederek hipoglisemik etkiler göstermekte böylece kan glukoz seviyelerindeki artışları önlemektedir. Yağ doku ve karaciğer dokusunda artan endoplazmik retikulum (ER) stresi de obezite ile ilişkilidir. Bu stresi azaltabilen bileşiklerin, obez fare modellerinde insülin direncini ve glisemik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir. Kurkumin; Sirtuin 1 (Sirt1) gen ekspresyonları, ısı çok proteinleri ve Fork-head box (FOXO) proteinleri gibi transkripsiyon faktörleri ile ER stresinde bir azalma sağlamaktadır.

Obez ve Tip 2 diyabetik, erkek albino Wistar sıçan modelinde (n=35) kurkuminin insülin direnci ve metabolik bozukluğu iyileştirmedeki olası terapötik rolünü araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, kurkuminin beyin glukoz taşıyıcı 1 proteini (GLUT1) ve femoral kas glukoz taşıyıcı 4 proteini (GLUT4) ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kurkumin 8 hafta süreyle, 80 mg/kg/gün

şeklinde intragastrik olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak kurkumin, her iki dokuda glukoz düşürücü etki ve azalmış insülin direnci, dislipidemi ve malondialdehit (MDA) düzeyleri göstermiştir. Ayrıca kurkumin, diyabetik kontrole kıyasla kas ve karaciğer glikojen içeriğini artırmış ve GLUT4 gen ekspresyonunu önemli ölçüde yukarı regüle etmiştir. Bu sonuçlar, kurkuminin diyabetik durumun, obezitenin ve GLUT4 gen ekspresyonunun geliştirilmesinde terapötik rolünü göstermektedir (60).

4.2.2.2. Lipid metabolizması

Kurkumin, HMG-CoA redüktaz ve Asil CoA kolesterol asil transferaz (ACAT) gibi hepatik enzimleri baskılayarak hepatik kolesterol ve toplam kolesterol düzeylerini düşürmektedir. Ayrıca kurkumin takviyesinin hepatik yağ asidi sentaz (FAS) aktivitesini inhibe ettiği ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Kurkuminin FAS'ı özellikle aşağı regüle ettiği ve yağ depolamasında etkili bir azalmaya yol açtığı gösterilmektedir (53).

Ramirez-Bosca yaptığı çalışmada, 10 mg kurkumin özütünün 8 katılımcıya 30 gün süre ile oral yoldan uygulanmasının HDL kolesterol ve apo A düzeylerini yükselttiğini, LDL kolesterol, apo B ve apo B/apo A oranını ise düşürdüğünü bildirmiştir. Aynı araştırma ekibi ayrıca 15 gün boyunca 10 mg kurkuminin (günde iki kez), katılımcılarda koroner hastalık riskini azaltabilecek plazma fibrinojen düzeylerini önemli ölçüde baskıladığını göstermiştir (61).

Asai ve Miyazawa tarafından yapılan bir çalışmada, erkek Sprague-Dawley ırkı sıçanlar (n=18) 2 hafta süresince yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve takviye almayan grup (CONT), 0,2 g/100 g diyet kurkuminoid alan grup (CUR 0,2) ve 1 g/100 g diyet kurkuminoid alan grup (CUR 1,0) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Deney sonucunda; karaciğer trigliserid, kolesterol ve plazma triaçilgliserol düzeyleri CUR 1,0 grubunda CONT grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hepatik asil KoA oksidaz aktivitesinin kurkuminoid alan iki grupta da CONT grubuna göre yüksek olduğu, epididimal adipoz doku ağırlığının ise anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (62).

Jang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 4 haftalık erkek hamster fareler yüksek yağlı diyet ile beslenirken (%10 Hindistan cevizi yağı, %0,2 kolesterol) kurkumin alan (0,05 g/100 g) ve almayan olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve 10 hafta süresince beslenmiştir. Deney sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

kurkumin alan grupta; serbest yağ asidi, toplam kolesterol, trigliserid, leptin ve HOMA seviyeleri önemli ölçüde azalmış ve plazma HDL kolesterol, apo AI ve paraoksonaz aktivite seviyeleri yükselmiştir (63).

Kurkumin, aterosklerozun gerilemesinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Batı tarzı bir diyetle beslenen ApoE/LDLR çift nakavt farelerine, düşük doz kurkumin (0,3 mg/gün/fare) ile oral destek verildiğinde, aterosklerotik lezyonlarda kayda değer bir azalma olmuştur. Kurkuminin gözlenen antiaterojenik etkisinin, değişen lipid metabolizmasından değil, bunun yerine aterosklerotik lezyonların gelişimi üzerindeki etkisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Kurkuminin vasküler endotel hücreler üzerinde antiproliferatif etkileri olduğu da gösterilmektedir. P300-histon transasetilaz gibi hipertrofiye neden olan transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu, hayvan modellerinde miyokardiyal hipertrofi ve kalp yetmezliğinin gelişimini önlemektedir (53).

Yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesi, obez bireylerdeki yağ depolarını da azaltabilmektedir. Kurkumin, gliserol-3-fosfat asil transferaz-1'in mRNA ekspresyonunu doza bağlı bir şekilde azaltarak adipositlerde lipid birikimini azaltmaktadır. Aynı zamanda kurkumin, karnitin palmitoil transferaz-1 mRNA ekspresyonunu arttırarak yağ asidi oksidasyonunu uyarmaktadır (53).

Yang ve arkadaşları yaptıkları randomize plasebo çift kör çalışmada, metabolik sendromu olan 65 hasta 1950 mg/gün kurkumin ekstraktı alan grup (n=33) ve plasebo alan grup (n=32) olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve 12 hafta süresince beslenmiştir. Çalışma sonunda kurkumin alan grupta HDL kolesterol anlamlı düzeyde artmış, LDL kolesterol ise anlamlı düzeyde azalmıştır (64).

Maithilikarpagaselvi ve arkadaşlarının yüksek fruktoz ile beslenen Wistar sıçanlarda kurkuminin hiperlipidemi ve hepatik steatoz üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, 40 erkek sıçan her grupta 10'ar adet olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. 10 hafta boyunca 2 grup standart diyet ile beslenirken diğer 2 grup %60 yüksek fruktoz diyet ile beslenmiş ve belirtilen diyet gruplarının her birine aynı anda kurkumin (200 mg/kg) uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda, kurkumin takviyesinin yüksek fruktoz diyet ile beslenen grupta vücut ağırlığında (280,6±7,4 g), karaciğer ağırlığında (2,5±0,2 g/100g), yağ ağırlığında (1,4±0,3 g/100g), plazma TAG düzeylerinde (86,1±13,5 mg/dL), VLDL kolesterol (17,2±2,7 mg/dL) ve lipid

oranlarında azalma ve HDL kolesterol seviyelerinde (28,4±4,5 mg/dL) artış sağladığı gösterilmiştir. Kurkumin takviyesi; TAG içeriğinde ve karaciğerde, karaciğer X reseptör alfa (LXR- α) (%43) ve sterol düzenleyici element bağlayan protein 1c (SREBP1c) (%59) ekspresyonlarında anlamlı düzeyde bir azalma sağlamıştır. Ek olarak kurkumin, yüksek fruktoz diyet ile beslenen sıçanlarda lipogenik enzim ekspresyonlarını baskılamıştır (65).

Toll-benzeri reseptör 4'ün (TLR4) ateroskleroz patogenezinde de kritik bir rol oynadığı bildirilmektedir. Zhang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kurkuminin ApoE-nakavt (ApoE -/-) farelerde TLR4 ekspresyonunu inhibe edip etmediğini araştırmıştır. Bu kapsamda 20 adet fare, yalnızca yüksek yağlı diyet alan kontrol grubu (n=10) ve yüksek yağlı diyete ilave kurkumin takviyesi alan deney grubu (n=10) olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve 16 hafta süreyle beslenmiştir. Çalışmanın sonunda aortik IL-1 β , TNF- α , vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonu, NF- κ B aktivitesi ve plazma IL-1 β , TNF- α , çözümlü VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri kurkumin alan grupta anlamlı düzeyde azalmıştır (66).

Ek olarak kurkumin, nitrik oksit sentaz (NOS) gibi kardiyovasküler sistemin düzgün çalışması için gerekli anahtar enzimleri etkileyebilmektedir. Kurkumin, NOS ekspresyonunu aşağı regule etmektedir. Nitrik oksit (NO) aracılı oksidatif stres, kronik diyabet ile ilişkili olduğundan, NO üretimini azaltmak kardiyovasküler komplikasyonların tedavisinde faydalı olabilmektedir. Kurkuminin NO'da azalmaya olan etkisinde NF- κ B, AP-1 ve çeşitli vazoaktif faktörlerin aracılık ettiği düşünülmektedir (53).

Campbell ve arkadaşları yaptıkları çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 18-35 yaş arası BKİ değeri 30 kg/m² üzerinde 22 erkek bireyde kurkuminin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili kan parametrelerine ve arterial fonksiyonlara olan etkisini değerlendirmiştir. Kurkumin alan grup 12 hafta boyunca 500 mg/gün kurkumin alırken kontrol grubu çemen otu lifi almış, her iki grup da herhangi bir diyet veya egzersiz müdahalesi almamıştır. Çalışma sonunda kurkumin alan grupta kontrol gruba kıyasla daha düşük homosistein düzeyleri ve daha yüksek HDL kolesterol düzeyleri saptanmıştır. Ancak glukoz, insülin, leptin, adiponektin ve

oksidatif stres belirteçlerinde kontrol gruba kıyasla herhangi bir fark bulunmamıştır (67).

Pan ve arkadaşları C57BC/6J erkek obez fare modelinde ve 3T3-L1 adipositlerinde yaptıkları in vitro ve in vivo çalışmada, yüksek yağlı diyet ile birlikte 8 hafta kurkumin desteğinin etkilerini değerlendirmiştir. Buna göre kurkumin alan grupta; vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve serum lipid profillerinde azalma kaydedilmiş ayrıca açlık kan glukozunun azaldığı, insülin duyarlılığının ise arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak kurkumin, fare yağ dokusunda adipoz trigliserid lipaz ve hormona duyarlı lipaz, PPAR γ/α ve CCAAT/güçlendirici bağlanma proteini (C/EBP α) ekspresyonlarını yukarı regüle ederek lipolizi ve glikolipid metabolizmasını uyarmıştır (58).

4.2.2.3. Antioksidan aktivite

Kurkumin, güçlü bir antioksidan özellik göstermektedir. Bu özelliğin, SREBP1c, LXR- α ve hedef lipojenik enzimleri olan FAS ve ACC'nin baskılanması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (65). Ayrıca kurkuminin siklooksijenaz-2 (COX-2), lipooksijenaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimlerinin aktivitesi ve inflamatuvar sitokin (TNF- α , MCP-1, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) inhibisyonu üzerindeki etkileri de antioksidan süreçte önemli rol oynamaktadır (56).

Costa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tek başına veya kombinasyon halinde yoğurt içine karıştırılan kurkumin veya trigonellin ile tedavinin yüksek yağlı diyetle (HFD) 9 hafta beslenen fareler (n=14) üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Deney sonucunda kurkumin içeren (90 mg/kg/gün) yoğurt verilen HFD farelerinin karaciğer ve böbreklerinde antiinflamatuvar ve güçlü antioksidan özellikler (artmış antioksidan enzim aktiviteleri ve azalmış lipid peroksidasyonu) saptanmıştır (68).

Stres kaynaklı bir protein olan hem oksijenaz-1'in (HO-1) hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu bilinmektedir. HO-1, proinflamatuvar uyarılara yanıt olarak doku hasarını kısıtlamakta ve ateroskleroz sırasında endotelyumu kormaktadır. İn vitro olarak kurkuminin, endotelial hücrelerde NFE2 ile ilişkili faktör 2'ye (Nrf2) bağlı antioksidan yanıt elemanının aktivasyonu yoluyla HO-1'i indükleyebildiği gösterilmiştir. Kurkuminin antiaterojenik etkisinin HO-1'i indükleme yeteneğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Birçok in vitro ve in vivo çalışma, kurkuminin

antioksidan özelliklerini göstermiştir. Aktivatör protein-1 (AP-1) bir grup transkripsiyon faktör grubuna aittir ve stres, büyüme faktörleri, sitokinler ve inflamasyonlara yanıt olarak aktive edilmektedir. Bir antioksidan olarak kurkumin, AP-1'in stresle uyarılmış aktivasyonunu inhibe edebilmektedir (53).

Adiponektin sekresyonunun artırılması, obezite ve Tip 2 diyabet tedavisi için potansiyel bir terapötik hedefdir. Kanıtlar, kurkuminin NF- κ B yolunu inhibe ederek adiponektin salgılanmasını indüklediğini göstermektedir. Ayrıca kurkumin tedavisi adiponektin mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır (53).

4.2.2.4. Diğer

Antiapoptotik ve antiproliferatif etkinliği, tümör ilerlemesiyle ilişkili sinyal yollarına müdahale etme ve tümörle ilişkili miRNA ekspresyonunu modüle etme yeteneği nedeniyle kurkumin antitümörjenik olarak kabul edilmektedir (69). Kurkuminin obez hayvan modellerinde tümör başlangıcını inhibe edebildiği, apoptozu ve DNA onarımını artırdığı gösterilmiştir (70).

Burge ve arkadaşları, kurkuminin mikrobiyom üzerindeki yararlı etkilerini, antimikrobiyal özelliklerini, TLR4/NF- κ B/AP-1 sinyal transdüksiyonunun inhibisyonunu, sitokin profillerindeki değişiklikleri ve bağışıklık hücresi olgunlaşmasına ve farklılaşmasına yönelik değişiklikleri açıklamaktadır. Tüm bu moleküler eylemlerin kombinasyonu, kurkumini nekrotizan enterokolit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarını tedavi etmek için umut verici bir aday yapmaktadır (69). Ayrıca yeni tanımlanan etki mekanizmaları kurkuminin, epitel hücrelerde topikal inflamatuvar yanıtı azaltarak ve bağırsak bariyerinin normal işlevini koruyarak bağırsaktaki inflamasyonu modüle edebileceğini önermektedir (55).

Kurkuminin klinik bulgulara dayanarak farklı hastalıklara karşı etkinliği Tablo 4.4'de gösterilmektedir (9).

Tablo 4.4. Kurkuminin klinik bulgulara dayanarak farklı hastalıklara karşı etkinliği
(9)

KURKUMİN



Kardiyovasküler Hastalıklar

Nörodejenatif Hastalıklar

Metabolik Hastalıklar

Kanser

İnflamatuar Hastalıklar

Deri Hastalıkları

Viral Hastalıklar

Diğer

4.2.2.5. Obezite

Bilimsel kanıtlar, obezitede beyaz yağ dokusunun artması ile birlikte yağ dokusunun hücresel yapısında ve salgılanan faktörlerde belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir. Obezite ile birlikte yağ dokusu M1 makrofajları daha fazla ve aktif hale gelmekte, bu da tehlikeli moleküler paternleri ve inflamatuvar aracılı uyarılmaktadır. Kurkumin; inflamatuvar makrofaj infiltrasyonunu azaltmak, inflamatuvar adipokin sentezini azaltmak ve adiposit adiponektin üretimini arttırmak için beyaz yağ doku üzerinde doğrudan etkilere sahiptir. Kurkumin ayrıca preadiposit farklılaşmasını doğrudan geciktirebilmekte ve antioksidan ekspresyonu teşvik edebilmektedir (11). Kurkuminin, obezite ve obezite ilişkili komplikasyonların önlenmesinde olası etki mekanizmaları Şekil 4.4'de gösterilmiştir (53,71).

4.2.2.5.1. Adipogenez inhibisyonu

Adipogenez, preadipositlerin olgun adipositlere dönüştüğü hücre farklılaşma sürecidir. Bu işlemin, β -katenin/TCF'nin anahtar efektör olarak işlev gördüğü Wnt sinyal kaskadı tarafından inhibe edildiği bilinmektedir (36). Kim ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, kurkuminin hem 3T3-L1 murin hücre modelinde hem de insan preadipositlerinde antiadipojenik etki sağladığı gösterilmiştir (72).

Kurkuminin adipositler üzerindeki etkisini incelemek için yapılan in vitro çalışmaların çoğunda adipositlere farklılaşan 3T3-L1 fare embriyonik fibroblastları kullanılmaktadır. Ejaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bu hücrelerde kurkuminin anjiyogenez, adipogenez, farklılaşma ve apoptoz üzerindeki etkisini incelemiştir. Kurkuminin, preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını baskıladığı ve apoptozu indüklediği ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü-a ekspresyonunun baskılanması yoluyla insan endotel hücrelerinin adipokin uyarımlı anjiyogenezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kurkumin, adipositlerde AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivasyonunu artırmış ve aminosiklopropan karboksilik asidin ekspresyonunu baskılamıştır. Ayrıca hücrelerin kurkumin ile tedavisi, adipositlerde yağ asidi oksidasyonunu artırmıştır (73).

4.2.2.5.2. Termogenezin artırılması

Memelilerde yağ doku, kahverengi yağ doku ve beyaz yağ doku olarak sınıflandırılmaktadır. Beyaz yağ doku, fazla enerjinin trigliserid olarak depolanmasında; kahverengi yağ doku ise titreme olmayan termogenezde önemli işleve sahiptir. Kahverengi yağ doku, soğuğa adaptasyonu kolaylaştırma mekanizması olarak çoğunlukla bebeklerde ve küçük memelilerde bulunmaktadır. Son yıllarda, yetişkinlerde de fonksiyonel bir kahverengi yağ doku olduğu gösterilmektedir (74). 10 yıldan uzun süren yoğun araştırmalar, esas olarak mitokondri iç zarında bulunan ve soğuk maruziyetine veya diğer çevresel değişikliklere yanıt olarak termogenezde aracılık eden Eşleşmemiş Protein 1/Uncoupling Protein'in (UCP1) rolünü tanımlamıştır (36).

Kahverengi yağ doku, soğuğa karşı savunma yapan mitokondriyal UCP1 yoluyla besinden gelen enerjiyi ısıya dönüştürmektedir. Bazı durumlarda, beyaz adipoz doku içinde bej adipositler olarak da bilinen indüklenebilir 'kahverengi benzeri' adipositler gelişebilmektedir. Bu bej adipositler, klasik kahverengi adipositler ile benzer özelliklere sahiptir ve bu nedenle, ısı üretmek için lipidleri yakabilmektedir. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, C57BL/6 erkek fareler kontrol grubu, 50 mg/kg/gün ve 100 mg/kg/gün kurkumin alan grup olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve 50 ardışık gün takip edilmiştir. Deney sonucunda kurkumin alımının farelerde besin tüketimini etkilemeden vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca kurkuminin farelerde soğuk toleransını arttırdığı da gösterilmiştir. Bu etkiye muhtemelen bej adipositlerin ortaya çıkmasının ve inguinal beyaz yağ dokuda termojenik gen ekspresyonu ve mitokondriyal biyogenez artışın neden olduğu düşünülmektedir. Ek olarak kurkumin, inguinal beyaz yağ dokuda B3AR gen ekspresyonunu arttırmış ve beyaz yağ doku esmerleşmesini indükleyebilen bir hormon olan plazma norepinefrin seviyelerini yükseltmiştir. Veriler birlikte ele alındığında, kurkuminin inguinal beyaz yağ dokunun esmerleşmesini norepinefrin-B3AR yoluyla indükleyerek obeziteyi potansiyel olarak önleyebileceği düşünülmektedir (74).

4.2.2.5.3. *İnflamasyonun baskılanması*

Kurkuminin antiinflamatuvar süreçleri etkilediği birçok mekanizma bulunmaktadır. Kurkuminin çeşitli moleküler hedefleri arasında transkripsiyon faktörleri (NF- κ B, AP-1), büyüme ve farklılaşma faktörleri (Wnt10b), inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β ve IL-6), mitojenle aktive olan protein kinaz, AMPK ve diğer karmaşık düzenleyici sistemler yer almaktadır. Kurkumin ayrıca preadiposit farklılaşmasını geciktirmekte ve daha fazla sayıda olgun adiposit oluşumunu önlemektedir. Bu eylemin altında yatan hücresel mekanizmanın, adipogenez için gerekli transkripsiyon faktörleri olan C/EBP α ve PPAR γ 'nin b-katenin bağımlı baskılanması ile beyaz yağ doku içinde aktif kanonik Wnt sinyalinin korunması ile ilgili olabileceği de düşünülmektedir (11).

Woo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 8 haftalık erkek C57BL/6 fareler 3 hafta süresince yüksek yağlı diyet ile (%45) beslenmiş ve farelerin mezenterik yağ dokuları izole edilmiştir. Deney sonucunda kurkumin uygulamasının 3T3-L1 adipositlerinden MCP-1 salınımını inhibe ettiği gösterilmiş ayrıca kurkuminin yağ dokuda makrofaj birikimini ve TNF- α , MCP-1 ve nitrit gibi adipositokinlerin ekspresyonunu baskılayarak obeziteye bağlı inflamatuvar yanıtları önlediği gösterilmiştir. Bu etkiler, kurkuminin obeziteye eşlik eden kronik inflamatuvar durumları iyileştirme potansiyeli sağlayabileceğini de göstermektedir (75).

Ganjali ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 30 obez birey 1 g/gün kurkumin ve plasebo alan grup olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve 4 hafta süre ile beslenmiştir. Çalışma sonunda kurkumin alan grupta kontrol gruba kıyasla ortalama serum IL-1 β , IL-4 ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (56).

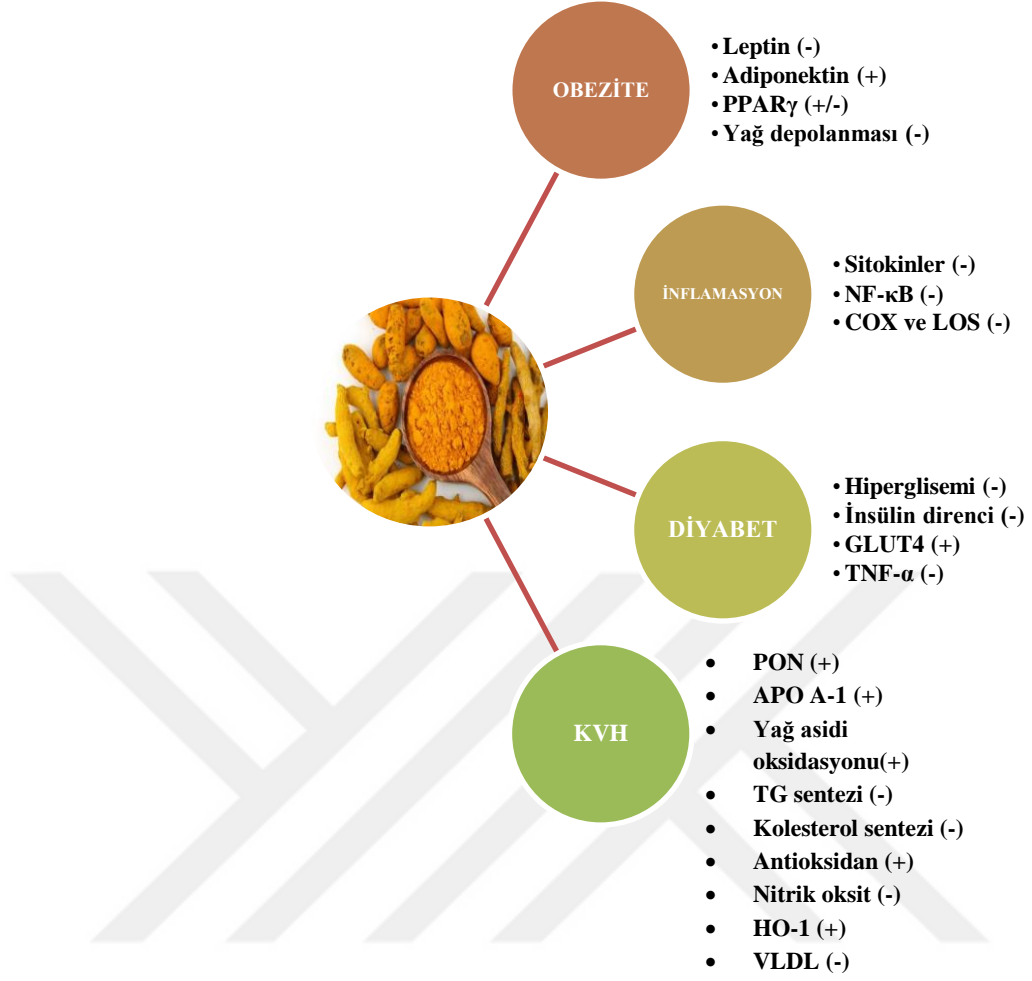
Weisberg ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yüksek yağlı diyet ile obezitee indüklenen ve leptin eksik ob/ob erkek C57BL/6J farelerde kurkuminin beyaz yağ dokuda makrofaj infiltrasyonunu anlamlı düzeyde azalttığı, adipoz doku adiponektin üretimini artırdığı ve hepatik NF- κ B aktivitesini azalttığını göstermiştir (46).

Kurkumin, NFE2 ile ilişkili faktör 2'yi (Nrf2) etkilemektedir. Nrf2, oksidatif stresi baskılama ve karsinojenezi inhibe etmedeki koruyucu rolü ile kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Nrf2; antioksidan enzimleri, immün yanıtları ve inflamasyonu kontrol eden yüzlerce sitoprotektif genin ekspresyonunun etkileyen antioksidan yanıtların ana düzenleyicisi olan bir transkripsiyon faktörüdür. Düşük doz kurkumin, hepatositlerde Nrf2'nin nükleer translokasyonunu desteklemektedir (11).

4.2.2.5.4. Diğer

Kurkumin müdahalesi, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) duyarlılığını artırabilmektedir. FGF21, esas olarak karaciğerde üretilmekte ve “açlık” hormonu olarak işlev görmektedir. FGF21'in insülin duyarlılığı üzerine etkisi belgelenmiştir ve bu hormon ve homologları prelinik ve klinik çalışmalarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Bununla birlikte, obez insan ve murin modellerinde, yüksek serum FGF21 seviyeleri saptanmış, bu durum obezitenin FGF21 direnci oluşturabildiğini göstermektedir. Düşük yağlı diyet ile beslenen normal C57BL/6 farelerde, fare veya insan hepatositlerinde kısa süreli (4 veya 8 gün) kurkumin gavajı veya doğrudan in vitro kurkumin tedavisi uyarılmış FGF21 mRNA ekspresyonunu, hepatik FGF21 hormon üretimini veya plazma FGF21 düzeyinin yükselmesini uyarmıştır. Bununla birlikte, yüksek yağlı diyet ile beslenen C57BL/6 farelerde, 12 haftalık kurkumin müdahalesinin yüksek yağlı diyet ile indüklenen plazma ve hepatik FGF21 yükselmesini azalttığı gösterilmiştir (36).

Sonuç olarak kurkumin; inflamasyonu baskılamak, preadiposit farklılaşmasını önlemek ve güçlü hücrel antioksidanları aktive etmek için lokal ve sistemik hedefleri düzenlemektedir. Kurkumin, inflamasyonu baskılamak için doğrudan yağ dokusu ile etkileşmektedir. Yağ dokusunda kurkumin, makrofaj infiltrasyonunu ve proinflamatuvar ajanlar tarafından indüklenen NF- κ B aktivasyonunu inhibe etmekte, TNF- α , MCP-1 ve PAI-1 dahil inflamatuvar adipokinlerin ekspresyonunu aşağı regüle etmekte ve adipositlerden salgılanan antiinflamatuvar ajanın ekspresyonunu indüklemektedir.



Şekil 4.4. Kurkuminin obezite ve obezite ilişkili komplikasyonların önlenmesinde olası etki mekanizmaları (53,71)

+, aktivasyonu; -, inhibisyonu veya indirgemeyi; +/-, aktivasyonu veya inhibisyonu belirtmektedir.

Kısaltmalar: APOA-1: Apolipoprotein A1; COX: Siklooksijenaz; HO-1: Hem Oksijenaz-1; LOS: Lipooksijenaz NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa B; KvH: Kardiyovasküler Hastalık; PON: Paraoksonaz; PPAR γ : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama; TG: Trigliserid; TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa; VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

4.3. Poliaminler: Giriş

Poliaminler, tüm memeli hücrelerinde ve besinlerde bulunabilen, 2 veya daha fazla primer amino grubu (-NH₂) içeren alifatik polikasyonlardır (76). “Protein olmayan nitrojen bileşenleri” olarak da adlandırılan bu polikasyonların fizyolojik fonksiyonları moleküler düzeyde henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da yapılan birçok çalışma poliaminlerin hücre büyümesi, çoğalması ve patofizyolojik süreçlerde oynadığı rolleri daha iyi anlamaya olanak sağlamıştır (77,78).

Poliaminler geleneksel olarak biyojenik aminler grubu içinde sınıflandırılırken 1990'lardan itibaren özellikle ökaryotik hücrelerdeki farklı oluşumları ve spesifik rolleri nedeniyle özgün bir grup olarak ayrılmıştır (79). 2018 yılında Tayvan'da düzenlenen 5. Uluslararası “Poliaminler: Biyokimyasal, Fizyolojik ve Klinik Perspektifler” Konferansı'nda, poliaminlerin karsinojenezdeki rolüne, kanser tedavisi ve diğer hastalıklar için yeni yaklaşımlar geliştirilmesine özellikle dikkat çekilmiştir (78).

Poliaminlerin tarihi, 1677 yılında van Lewenhoek'in insan semeninde ilk mikroskopik gözlemi yapması ve birkaç gün bekledikten sonra bu örneklerde kristallerin varlığını rapor etmesi ile başlamıştır. 1878 yılında Schreiner, bu kristalleri organik bir bazın fosfat türevleri olarak tanımlamış, A.Landenburg ve J.Abels ise bu kristalleri izole edildiği kaynak nedeniyle spermin olarak adlandırmıştır. Bununla birlikte, bazın kesin kimyasal bileşimi ve yapısı belirsiz kalmış ve doğru yapı 1924 yılında Dudley ve arkadaşları tarafından sığır beyninden spermin izole edilmesi ile belirlenmiştir (80-82).

Bitkiler ve hayvanlardan, prokaryotik ve ökaryotik hücrelere yaşayan tüm canlı organizmalarda poliaminler bulunmaktadır (79,82). Memeli hücrelerinde bulunan başlıca poliaminler; spermidin, spermin ve onların öncüsü olan diamin putresin'dir (83). Son yıllarda arjininden türetilen yeni bir molekül olan agmatin de poliamin olarak tanımlanmıştır. Agmatin, L-arjinin dekarboksilasyonu yoluyla hücrelerde sentezlenen ve başlangıçta bir nörotransmitter olarak tanımlanmış bir polikasyonik amindir (84). Bu moleküllere ek olarak mikroorganizmalar ve bitkiler de kadaverin, agmatin ve termospermin gibi poliaminleri sentezlemektedir. Agmatin ve kadaverin bazı memeli dokularında da çok düşük miktarlarda bulunmaktadır (83).

Poliaminler, fizyolojik pH'da tamamen protonlu moleküllerdir ve DNA, RNA, ATP, belirli tip proteinler ve fosfolipidler gibi polianyonik makro moleküllerle güçlü bir şekilde bağlanabilmektedir. Böylelikle poliaminler; hücre büyümesi, hücre proliferasyonu, farklılaşması, gelişimi ve migrasyonu, DNA stabilizasyonu, protein ve nükleik asit sentezinde elzem rol oynamaktadır. Ayrıca poliaminler hücre adezyonu, hücre dışı matriksin onarımı ve spesifik sinyal yollarında da görev almaktadır (80,85). Ek olarak poliaminler; immün yanıtı değiştirebilmekte, kalsiyum iyon kanallarını bloke edebilmekte ve apoptozu düzenleyebilmektedir (84). Vücuttaki önemli işlevleri nedeniyle poliaminlerin hücre içi seviyeleri, metabolizmalarında yer alan anabolik ve katabolik bileşenler arasındaki homeostatik etkileşimlerle dikkatlice düzenlenmektedir (86).

Poliaminler yapıları gereği stabil bileşiklerdir; asit ve alkali durumlara direnç gösterebilmekte, su ve alkol gibi hidroksil çözücülerde hidrojen bağı kurabilmektedir (80). Düşük molekül ağırlıklı, suda çözünebilir alifatik aminlerin pK değerleri 8,3-10,9 arasındadır (85). Poliaminlerin işlevlerinin DNA, RNA, proteinler gibi negatif yüklü bileşenlerle elektrostatik etkileşimler için gerekli elektrik yüküne bağlı olduğu gösterilmekte ve bağlanma enerjisi, yük miktarına (spermin>spermidin>putresin) göre azalmaktadır. Çeşitli biyolojik süreçlerin kontrolünde sperminin en aktif, putresinin ise en az aktif olduğu gösterilmiştir (84). Poliaminlerin kimyasal yapısı, isimlendirilmesi ve öncü amino asitleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir (83,87).



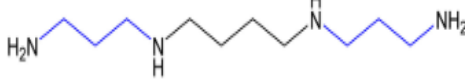
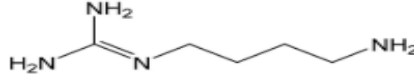
Wistar sıçanlarında putresin, spermidin ve spermin için oral akut toksisite sırasıyla 2000, 600 ve 600 mg/kg; gözlenebilir hiçbir yan etki göstermeyen doz değeri (NOAEL) ise sırasıyla 180, 83 ve 19 mg/kg olarak bildirilmiştir (79).

Canlı sistemlerde toplam poliamin miktarı milimol düzeyindedir ancak serbest poliaminlerin konsantrasyonu aminlerin nükleik asitler, proteinler veya fosfolipidlerle kovalent olmayan etkileşimlere dahil olması nedeniyle nispeten düşüktür (76). Spermidin ve spermin, protein sentezini düzenlemek için tüm hücrelerde RNA-poliamin kompleksi halinde bulunmaktadır (78). Kandaki poliamin seviyeleri, hücre proliferasyon indeksi olarak kabul edilmektedir. Paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin (pRBC) spermidin ve spermin için normal konsantrasyonlarının sırasıyla 8-14 ve 5-8 nmol/ml⁻¹ olduğu gösterilmektedir (79). Ek olarak bu poliaminlerin mutlak değerleri ve spermidin spermin oranı hücre ve

dokunun türüne bağlı olarak değişmekte ve doku konsantrasyonları yaş gibi birçok faktörden etkilenmektedir (83).

Kan dolaşımına ulaşan poliaminler bağırsak, timus ve karaciğer gibi birkaç doku tarafından alınmaktadır. Bu nedenle bu dokular, bu bileşiklerin en yüksek miktarlarını içerirken, kandaki poliamin konsantrasyonları çok daha düşük miktarlarda ifade edilmektedir (84).

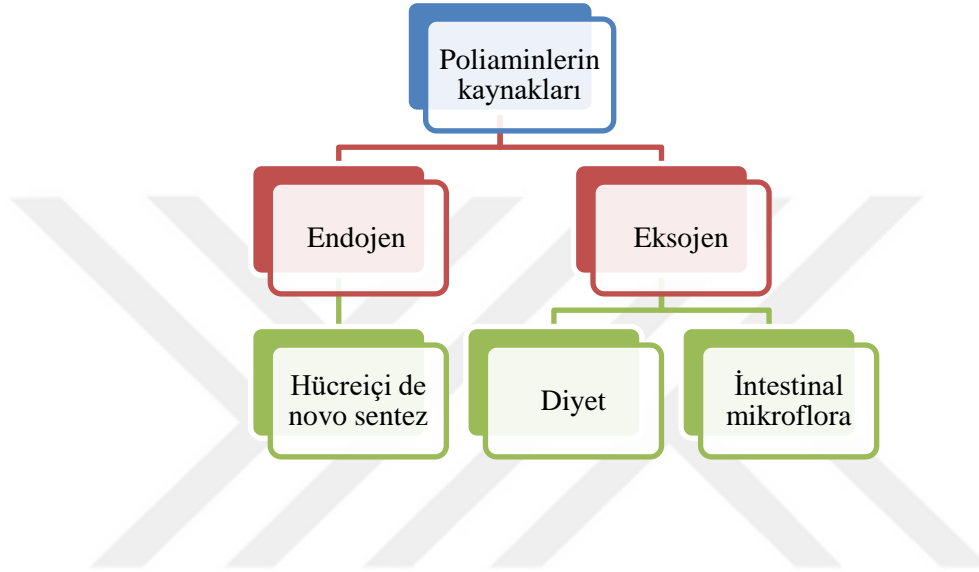
Tablo 4.5. Poliaminlerin kimyasal yapısı, isimlendirilmesi ve öncü amino asitleri (83,87)

Poliaminler	IUPAC Adlandırma	Öncü Amino Asit
<p>Putresin (Put)</p> 	Bütan, 1-4, diamin	L-Ornitin
<p>Spermidin (Spd)</p> 	N'-(3-aminopropil) bütan-1,4-diamin	L-Ornitin & L-Metiyonin
<p>Spermin (Spm)</p> 	N,N'-bis (3-aminopropil) bütan-1,4-diamin	L-Ornitin & L-Metiyonin
<p>Agmatin (Agm)</p> 	2-(4-aminobutil) guanidin	L-Arjinin

4.3.1. Poliaminlerin kaynakları

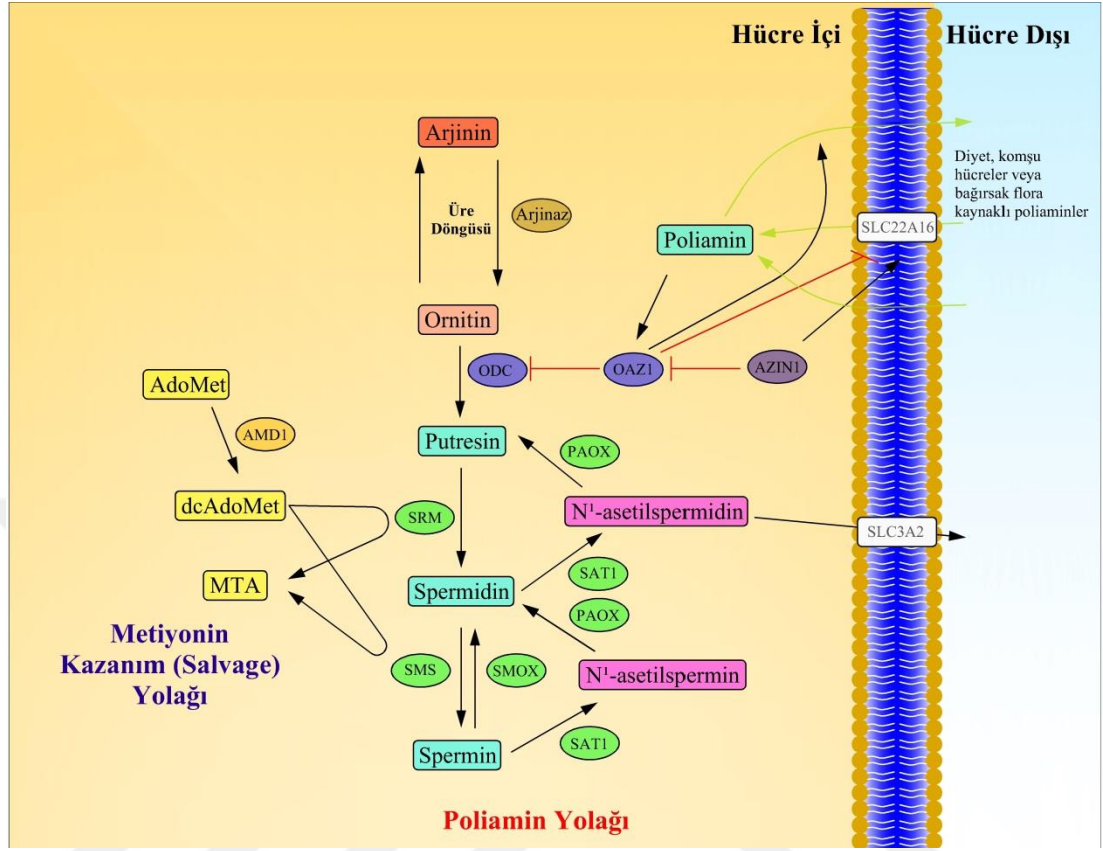
Vücutta poliamin havuzu; endojen veya de novo biyosentez, intestinal mikroflara ve diyetle alım olmak üzere üç kaynaktan beslenmektedir (Tablo 4.6) (84,88).

Tablo 4.6. Poliaminlerin kaynakları (84)



4.3.1.1. Poliaminlerin biyosentezi

Organizmada poliaminlerin de novo sentezi arjinin, ornitin ve metiyonin amino asitleri ile gerçekleşmektedir. Mitokondriyal arjinaz enzimi, arjininden ornitin sentezini katalizlemekte, ornitin amino asidinin ornitin dekarboksilaz 1 (ODC) enzimi aracılığıyla putresine dönüşümü ile sentez başlamaktadır (Şekil 4.5). Enzim yardımıyla ornitin dekarboksilasyona uğramakta, bu reaksiyonu S-adenozilmetiyonin'in (AdoMet), S-adenozilmetiyonin dekarboksilaz (AMD1) etkisiyle dekarboksile S-adenozilmetiyonin'e (dcAdoMet) dönüşümü takip etmektedir. dcAdoMet, spermidin sentaz (SRM) aracılığıyla putresini spermidine dönüştürmekte, ikinci dcAdoMet ilavesiyle, spermin sentaz (SMS) spermidinden spermin oluşturmaktadır. Böylelikle, putresinden spermidin ve spermidinden spermin sentezi gerçekleşmektedir (89).



Şekil 4.5. Poliamin yolağı (85)

Kısaltmalar: **AdoMet**: S-adenozilmetiyonin; **AMD1**: S-adenozilmetiyonin dekarboksilaz; **dcAdoMet**: dekarboksile AdoMet; **MTA**: 5'-metiltioadenozin; **ODC**: ornithin dekarboksilaz; **SRM**: spermidin sentaz; **SAT1**: spermidin/spermin-N¹-asetiltransferaz 1; **SMOX**: spermin oksidaz; **SMS**: spermin sentaz; **PAOX**: poliamin oksidaz

Poliaminlerin katabolizması ise SAT1, PAOX ve SMOX olarak 3 enzim ile sağlanmaktadır. SSAT, spermin ve spermidinin sırasıyla N¹-asetilspermin ve N¹-asetilspermidine asetillenmesinden sorumludur. PAOX, daha sonra N¹-asetilspermini ve N¹-asetilspermidini sırasıyla spermidin ve putresine okside edebilmektedir. SMOX, asetilasyon olmadan spermini doğrudan spermidine dönüştürmektedir. Poliaminler ayrıca ekzositoz yolu ile hücre dışına, endositoz yolu ile hücre içine alınabilmektedir. ODC ve dolayısıyla poliamin biyosentezi, ornithin dekarboksilaz antizim 1 (OAZ1) ve antizim inhibitörü 1 (AZIN1) ile kontrol edilebilmektedir. OAZ1, ODC aktivitesini inhibe etmek ve onu proteazomal degradasyon yoluna yönlendirmek için hareket etmektedir (85).

4.3.1.2. *Poliaminlerin besinsel kaynakları*

Eksojen poliaminlerin %80'i diyet kaynaklıdır (90) ve diyet ile alınan günlük poliamin miktarı 350-500 μmol 'dür. Bunun ortalama yarısından fazlasını putresin oluşturmaktadır. Poliamin açısından zengin besinler arasında meyve, et, peynir, patates ve bazı sebzeler bulunmaktadır. Meyve ve peynir putresin; sebzeler putresin ve spermidin; et ise spermin açısından zengindir (84,91). Sütte yer alan ana poliamin spermidindir. Peynir ve mikrobiyal fermantasyon ile elde edilen diğer süt ürünlerinde ise putresin ve spermidin yüksektir (84). İşleme ve depolama koşulları toplam poliamin içeriğini etkileyebilmektedir (80). Besinlerde bulunan poliamin miktarları her bir poliamin için <10 mg/kg düşük seviye; 10 mg/kg yüksek seviye ve 100 mg/kg ise çok yüksek seviye poliamin içeriği şeklinde bildirilmektedir (79).

Besin seçimi, poliamin alım miktarını büyük ölçüde etkileyebilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için Akdeniz diyeti ve Amerikan Kalp Birliği önerisi, poliamin içeriği yüksek besinlerin tüketimindeki artışı desteklemektedir (92).

Birçok besinin çok değişik konsantrasyonda içerdiği doğal poliaminlerin, in vitro ve in vivo olarak proinflatuar sitokinlerin sentezini baskıladığı ve in vivo olarak periferik insan kanı mononükleer hücrelerinde lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 1 (LFA-1) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bunlar, poliaminlerden özellikle spermin ve spermidinin doğal ve güçlü antiinflatuarlar olduğunu göstermektedir çünkü proinflatuar sitokinler, lökositlerdeki LFA-1 ve endotelial hücrelerdeki ICAM'lar arasındaki bağlantıyı doğrudan uyarmakta, böylelikle lökositleri aktive etmekte ve doku transmigrasyonunu uyarmaktadır (92).

Önemli bir eksojen kaynak olan anne sütünde bulunan poliaminlerin enfeksiyonlara karşı koruma sağlama, oral toleransı iyileştirme ve inflamatuvar yanıtları kontrol etme gibi etkiler sağlayarak yenidoğanın bağışıklık sisteminin gelişimi için önemli olduğu bilinmektedir (93).

4.3.1.3. *Bakteriyel poliamin üretimi*

Bağırsak mikrobiyomu, konakçıya zarar verebilecek veya fayda sağlayabilecek çok çeşitli bir metabolit repertuarına sahiptir. Bu bağırsak mikrobiyal metabolitleri arasında; kısa zincirli yağ asitleri, polifenoller, vitaminler, triptofan katabolitleri ve poliaminler bulunmaktadır (92). Poliaminler bağırsakta hücre proliferasyonu, metabolik düzenleme ve bağırsağın fizyolojik fonksiyonları gibi süreçlerde çok çeşitli roller üstlenmektedir. Bağırsak poliaminleri; enterositlerin endojen üretimi, diyet ve proteinlerin bakteriyel fermantasyonu aracılığı ile oluşmaktadır. İnce bağırsakta diyet ile alınan poliaminler temel kaynaktır ve lümen den alım hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Kolonda ise poliaminlerin esas kaynağını proteinlerin bakteriyel fermantasyonu oluşturmakta ve artmış besin tüketimi aracılığı ile kolona ne kadar fazla protein girerse bakteriler tarafından o kadar çok poliamin üretilmektedir (94).

Suşlarına göre bağırsak bakterileri poliaminleri üretebilmekte veya bozabilmektedir. Dolayısıyla, poliaminleri parçalayan bakteriler baskın olduğunda, poliaminlerin mevcudiyeti azalabilmektedir. Tersine, bazı bakteriler ise etkili poliamin üreticileridir. Örneğin; insanlarda *Bifidobacterium animalis lactis LKM512* probiyotik suşunun uygulanması lüminal poliamin içeriğini önemli ölçüde artırabilmektedir (91).

Beslenme düzenindeki değişiklikler de bağırsak lümenindeki mikrobiyal poliamin üretimini etkilemektedir. Sıçanlarda yüksek yağ içeren diyetlerin, soya proteini bazlı bir diyetle karşılaştırıldığında mukozadaki spermin ve spermidin konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Birlikte ele alındığında, bir kişide lüminal poliamin düzeylerinin en belirgin belirleyicilerinin diyet, konakçı türler ve mikrobiyom bileşimi olduğu saptanmıştır (94).

4.3.2. Poliaminler ve fizyolojik etkileri

Memeli dokularındaki poliamin içeriği biyosentez, katabolizma ve taşınma gibi karmaşık yollarının modülasyonu ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Bununla birlikte, poliaminlerin dolaşımdaki konsantrasyonları kanser, Tip 2 diyabet, otoimmün hastalıklar ve nörolojik bozukluklar gibi patolojilerde değişiklik göstermektedir (95).

Poliaminler hücre büyümesi ve proliferasyonu, DNA stabilizasyonu, RNA transkripsiyonu, protein sentezi, immün yanıtın düzenlenmesi, apoptoz, iyon kanallarının düzenlenmesi ve antioksidan etkilerin sağlanması gibi vücutta birçok süreçte elzem rol oynamaktadır (80). Çeşitli kanıtlar, hiperproliferatif ve nörodejeneratif hastalıklarda poliamin sisteminin bozulduğunu göstermektedir. Birçok kanser türünde değişmiş poliamin metabolizmasının olması poliamin yollarının antikanser tedavi için bir seçenek olarak kullanılmasına olan ilgiyi sürdürmektedir (83). Ayrıca poliamin yollarında herhangi bir bozukluk, inflamasyon, inme, böbrek yetmezliği, diyabet ve hatta kanser gibi hastalıkların gelişmesine de yol açabilmektedir (15).

Memeli hücrelerinde bulunan üç temel poliaminin görevlerinden genel olarak bahsedilse de her bir poliaminin kendine özgü benzersiz işlevleri bulunmaktadır. Putresin sıçan bağırsağında büyüme faktörü olarak fonksiyon göstermekte ve doğrudan epitelial DNA, RNA ve protein sentezini indüklemektedir. Ayrıca putresin ince bağırsakta GABA yoluyla suksinat üretiminde önemli rol oynamaktadır. Böylelikle bağırsak dokusunun yüksek metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere gerekli metabolik enerjiyi sağlamaktadır. Spermidin ise büyüme ve protein sentezi için gerekli ökaryotik translasyon başlama faktör 5A (eIF5A)'nın hipusin modifikasyonu için substrat olarak görev yapmaktadır. eIF5A, tüm organizmalarda hayati önem taşıyan yüksek korunumlu bir proteindir ve eIF5A'nın hipusin/deoksihipusin modifikasyonu tüm ökaryotik hücreler için önemlidir. Bu iki poliaminden farklı olarak sperminin özgün bir fonksiyonu bulunmamakla birlikte içeri doğrultucu potasyum kanallarına (Kir kanalları) bağlanarak potasyumun hücre içine hareketini kolaylaştırarak hafıza ve öğrenme ile ilişkili beyin glutamat reseptör aktivitesini etkilemek, stres korunması, reaktif oksijen türleri indüklü hasarın

önlenmesi ve büyüme yanıtlarının modülasyonu gibi spesifik görevleri bulunmaktadır (85,94).

Öte yandan, farklı hücre ve hayvan modellerinde yapılan deneyler, eksojen spermidin veya diğer doğal poliaminlerin uygulanmasının hücresel stres, kronik inflamasyon, bozulmuş lipid veya glukoz metabolizması gibi süreçleri etkileyerek faydalı etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (83).

Kanıtlar, oksidatif stresin hastalıkların neredeyse çoğunun ana nedeni olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı serbest radikallerin sağlık üzerindeki zararlı etkilerini önleyen ve yağlar, lipidler ve DNA üzerindeki zararlı oksidasyon etkilerinden kaçınan antioksidanlara olan ilgi günden güne artmaktadır. Genel olarak, akut ve kronik inflamasyonda poliaminlerin antioksidan yetenekleri görülmektedir (15).

Poliaminlerin antioksidan ve antiinflamatuar etkileri kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik inflamatuvar patolojilerin önlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Öyle ki poliaminlerin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisindeki antiinflamatuar rolü, çoklu doymamış yağ asitleri ve statin grubu ilaçlar ile benzerdir. Yüksek miktarda spermidin alımı kardiyovasküler hastalık insidansı, kalp yetmezliği riski ve kan basıncında azalma ile ilişkilidir (80).

Poliaminlerin antioksidan etkisi en çok membran lipidlerini ve nükleik asitleri etkilemektedir. Spermin, içerdiği yüksek sayıda pozitif yük ile en yüksek antioksidan özelliğe sahip poliamindir (80). Putresin, T hücresi aktivitesinin önemli bir modülatörüdür. Ayrıca spermin, makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek ve proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1) sentezi üzerindeki inhibe edici etkisiyle antiinflamatuar aktivite sergilemektedir. Bu nedenle, inflamasyonun kontrolünde rol oynamaktadır (91). Poliaminlerin antioksidan etki göstermesindeki temel mekanizma hidroksiperoksit oluşumunu engelleyen ve sekonder oksidasyon bileşenlerin üretimini geciktiren metal şelasyonudur. Ayrıca poliaminler özellikle lipofilik ortamda serbest radikalleri elimine edebilmektedir (80). Jeong ve arkadaşları, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan makrofajlar ve zebra balığında yürüttükleri çalışmalarında, spermidinin proinflamatuvar ve oksidatif etkileri azaltma potansiyelini araştırmıştır. Çalışmanın sonunda elde edilen verilere göre, spermidinin RAW 264,7 makrofajlarında önemli bir sitotoksikite olmaksızın NO ve prostaglandin E2 gibi

proinflamatuar aracılarn ve TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerin üretimini anlamlı düzeyde inhibe ettiği gösterilmektedir (96).

Poliaminler, özellikle spermidin ve spermin, villus yüksekliğinde ve kripta derinliğinde artışla ilişkili olarak bağırsak olgunlaşması, sindirim sisteminin gelişimi ve yetişkin sindirim sisteminin korunmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca poliamin tükenmesi artmış paraselüler geçirgenlik ile epitelyal bariyer disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır (91). Poliaminler, paraselüler geçirgenliği ve epitelyal bariyer fonksiyonunu düzenlemek için gerekli olan okludin, zonula okludenler 1 ve E-kadherin gibi hücreler arası bağlantı proteinlerinin üretimini uyarabilmektedir (83). İlginç bir şekilde, zamanından önce doğan bebekleri besleyen annelerin anne sütü poliamin konsantrasyonu, zamanında doğan bebekleri besleyen annelerin sütüne göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durumun, zamanından önce doğan bebeklerin bağırsak gelişimini teşvik etmenin bir yolu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca domuz yavrularının süt formüllerine poliamin takviyesinin, ince bağırsak olgunlaşma biyobelirteçlerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (94).

Poliaminler ve metabolik ve katabolik enzimleri, arjininin tek substrat olduğu NO sentezini etkilemektedir. NO, normal vasküler fizyolojiyi korumak için önemlidir bu nedenle, NO'nun biyoyararlanımının azalması çeşitli bozuklukların patogenezinde rol oynamaktadır (92).

4.3.2.1. Diyabet

Pankreas adacıklarında poliaminler, esas olarak proinsülin biyosentezi ve insülin salgılanmasının olduğu β hücrelerinin sekretuar granüllerinde bulunmaktadır. Adacık poliamin düzeylerinin yaş ve obezite gibi etkenler ile azalması gibi hücre içi poliamin düzeylerindeki değişikliklerin β hücre fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmektedir (83).

Fernandez-Garcia ve arkadaşları, PREDIMED-Plus çalışmasında yer alan Tip 2 diyabet hastası (n=44) ve Tip 2 diyabet hastası olmayan (n=70) tamamı obez veya fazla kilolu 114 metabolik sendromlu katılımcının yer aldığı vaka kontrol çalışmasında serum arjinin, ornitin, poliamin ve asetil poliamin seviyelerini takip etmiştir. Çalışmanın sonucunda, poliamin metabolizmasının Tip 2 diyabet hastalarında bozulmuş olduğu ve serum putresin ve spermin seviyelerinin sırasıyla glisemik kontrol ve dolaşımdaki insülin seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tip 2 diyabet hastalarında anlamlı düzeyde artmış putresin seviyeleri, putresin spermidin (spermidin sentaz tarafından) dönüşümünün bu hastalarda bozulabileceğini düşündürmektedir (97).

Diyabetin komplikasyonlarının gelişmesinde glikasyon reaksiyonları önemli bir role sahiptir, dolayısıyla bu reaksiyonun etkisini yok eden bileşenler önemli bir yer tutmaktadır. Kimyasal yapıları sayesinde poliaminler, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikimini geciktirerek anti glikasyon ajanları olarak fonksiyon gösterebilmektedir. Bu etkinin, poliaminlerin serbest amino grupları ile yüksek reaktif karbonil bileşenleri arasındaki etkileşim nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (80).

Yapılan bir çalışmada, izole edilmiş sıçan adipositlerinde spermidin ve sperminin glukoz metabolizmasında insülin etkisini taklit ettiği gösterilmiştir (17).

4.3.2.2. *Kanser*

Kanser hücrelerinde poliamin biyosentezi ve tutulumu artmaktadır. Yüksek poliamin içeriği meme, kolon, deri ve prostat kanseri gibi sayısız tümör çeşidi ile bağdaştırılmaktadır. Poliamin düzeylerinde artış malign dönüşüm, hücre proliferasyonunda artış ve poliamin biyosentetik enzimlerin artmış ekspresyonu (ODC enzimi) aracılığı ile neoplastik fenotiplerin korunması ile sonuçlanmaktadır (85). Artmış poliamin seviyesi olan bir ortamda bağışıklık hücreleri antitümör fonksiyonlarını kaybetmekte, kanser hücrelerinin yeni dokulara istila ve metastaz yapma kapasitesi artmaktadır (79). Bu nedenle, poliamin sentezinin kontrol altına alınabilmesi antineoplastik tedavide yararlı olabilmektedir (80). ODC ve poliamin oksidaz inhibitörleri ile poliamin kısıtlı diyet kombinasyonunun birçok solid tümör gelişimini azalttığı gösterilmiştir (98).

4.3.2.3. *Yaşlanma*

Yaşlanma sürecinde poliaminlerin (özellikle spermin ve spermidin) hücre sel düzeyleri ve ODC enzimatik aktivitesi azalma eğilimindedir (80). İnsanlarda yapılan çalışmalar, 60-80 yaş arası bireylerde spermidin düzeylerinin 50 yaşın altındaki kişilere göre daha düşük olduğunu, 90 yaş ve sonrası için genç popülasyon ile (<50 yaş) benzer olduğunu göstermiştir (80,99). Bu durum, yaşlanma sürecinde spermidin düzeylerinin korunumunun uzun ömürlülük ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Hücrel yaşlanma fenotipi, yaşa bağlı poliamin düzeylerinde azalmanın bir sonucu olabilmekte ve poliamin takviyesi hücrel yaşlanma ilişkili etkileri azaltabilmektedir. Soda ve arkadaşlarının yaşlı farelerde yürüttükleri bir çalışmada, spermin (374 nmol/g) ve spermidinden (1540 nmol/g) yüksek diyetin kanda proinflatuar belirteçleri, yaşa bağlı DNA metilasyonunu, renal glomerular atrofisini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (100).

Yapılan bir prospektif toplum bazlı kohort çalışmada, 45-84 yaşları arasında 829 katılımcı 20 yıl boyunca takip edilmiş ve 146 besinin mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre, en güçlü ters ilişkinin spermidin için olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu etkinin spermidinin yaşlanmada hücre homeostazı için kritik süreçler olan otofajinin indüklenmesi ve histon asetilasyonunun azalması gibi durumlar ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bu bağlamda, spermidinden zengin bir diyetin (temel olarak sebze ağırlıklı/yeşil biber, buğday, mantar vb.) genel toplumda tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

Eisenberg ve arkadaşları, fizyolojik olarak yaşlı C57BL/6 vahşi tip fareler ve hipertansif Dahl tuz-duyarlı sıçanlar kullanarak spermidinin etkilerini yaşlanma ve hipertansiyon olmak üzere 2 farklı deney ortamında incelemiştir. Yaşlı farelerde diyet ile alınan spermidinin ömrü uzattığı ve kardiyomiyositlerin mekanik-elastik ve metabolik özelliklerini geliştirerek yaşa bağlı hipertrofi ve kalbin sertliğini önlediği gösterilmiştir. Diyet ile alınan spermidinin, (i) kardiyak otofajiyi ve mitofajiyi indüklemek, (ii) proinflatuar sitokin TNF/TNF- α 'nın subklinik plazma seviyelerini düşürmek, (iii) kardiyomiyositlerin iç esnekliğini destekleyen bilinen bir moleküler olay olan titin (TTN) fosforilasyonunu arttırmak ve (iv) gelişmiş mitokondriya bağlı metabolit bileşimi ile birlikte kardiyak mitokondriyal hacim ve solunumu arttırmak gibi çoklu sistemik düzeyde yararlı etkilerini göstermektedir. Spermidinin antihipertansif etkisi, kısmen arjinin biyoyararlanımındaki bir artışla açıklanabilmektedir. Arjinin, vazodilatör NO biyosentezi için tek kaynak olarak bilinmektedir. Sonuçlar diyetsel spermidin uygulamasının, arjinin ve poliamin metabolizmasının kesişen hücrel yollarını manipüle ettiğini göstermektedir. Bu manipülasyonun bir sonucu olarak arjinin, poliamin biyosentezi için kullanılmak yerine NO üretimi için tercih edilmektedir (102).

Bu süreçte diyetin poliaminlerle zenginleştirilmesinin yaşa bağlı patoloji risklerinde azalma ve yaşam süresinin uzaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

4.3.2.4. Obezite

Transgenik fare modellerinde bozulmuş poliamin metabolizmasının glukoz, lipid ve enerji homeostazını etkilediği gösterilmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar, beyaz yağ dokusu, karaciğer veya iskelet kasındaki artan poliamin düzeylerinin enerji tüketimini uyarabileceğini ve diyet kaynaklı obezite ve non-alkolik karaciğer yağlanması karşı direnç gösterebileceğini düşündürmektedir (83).

Poliamin katabolizması da adipogenez etkileyebilmektedir. SSAT veya SAT1, asetil gruplarının asetil-koenzim A'dan (asetil-KoA) spermidin veya spermine transferini katalize eden poliaminlerin katabolizmasında yer alan anahtar enzimdir. Poliaminlerin daha hızlı ve etkin bir şekilde parçalanması ve uzaklaştırılması büyük ölçüde, daha fazla poliaminin SSAT enzimi tarafından asetilasyonuna bağlıdır (86,94). Poliaminlerin artan asetilasyonu, ODC ekspresyonunun indüklenmesine yol açmakta, böylece poliamin metabolik yolları boyunca toplam akış değişmektedir. Bu asetilasyon, moleküller üzerindeki pozitif yükleri azaltmakta, biyolojik moleküller ile bağlanma aktivitelerini değiştirmekte ve hücre atılım ve/veya katabolizmaya duyarlı hale getirmektedir. Poliamin homeostazının düzenlenmesinde SSAT'ın önemi, hücre enziminin ve poliamin seviyelerinin hızla değişmesine olanak sağlayan 20 dakikalık çok kısa yarılanma ömrü ile açıklanmaktadır (86).

Karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilgili SSAT gen kopya sayısındaki artışa bağlı olarak SSAT'ı aşırı eksprese eden farelerde ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır. Buna göre; beyaz yağ dokuda azalma, yüksek bazal metabolizma hızı ile vücut yağında azalma, glukoz toleransında ve insülin duyarlılığında artma gözlenmiştir. Farelerde SSAT'ın aşırı ekspresyonu, poliaminlerin asetilasyonunun artması nedeniyle adipoz dokuda asetil-KoA seviyelerinin azalmasını sağlamıştır. Böylelikle Asetil-KoA'da ve malonil-KoA'da azalma, glukoz ve palmitat oksidasyonunda büyük bir artış ve yağ kaybı sağlanmış, bu da farelerin zayıf fenotipi ile ilişkilendirilmiştir (103,104).

Spermidin, adipogenezde çok önemli bir rol oynamaktadır. Doğal spermidin kaynakları ve bazı analogları ile takviyenin preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşması için gerekli olan gen ekspresyonunu önlediği gösterilmiştir (83).

Codoner-Franch ve arkadaşları, 7-14 yaş arası 60'ı obez 42'si obez olmayan 102 çocuk ile çocukluk çağı obezitesi ile kan poliamin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını, bu moleküller ile oksidatif ve nitrosatif stres parametreleri, endotel disfonksiyon arasında ilişki varlığını araştırmak üzere bir çalışma yürütmüştür. Bu bağlamda; kan poliamin düzeyleri, NO yolak metabolitleri, oksidatif stres parametreleri, inflamatuvar belirteçler, adezyon molekülleri ve adipositokinler ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda, poliamin düzeyleri obez çocuklarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Poliaminler arasında sperminin, obezite dikkate alındığında daha ayırıcı güce sahip poliamin olduğu gösterilmiştir. Tüm çocuklarda spermin düzeylerinin, oksidatif /nitrosatif stres, inflamasyon ve leptin biyobelirteçleri ve adezyon molekülleri, çözümlü E-selektin ve çözümlü hücreler arası adezyon molekülü-1 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen anahtar bulgu, çocuklarda artan yağlanma oranının, dolaşımdaki 3 poliamin düzeyindeki artışla ilişkili olduğudur. Poliamin düzeylerindeki bu artış, ODC aktivitesinde artış veya ODC aktivitesini kontrol eden düzenleyici bir protein olan ODC antiziminin inhibisyonunu göstermektedir. Ayrıca çalışmada spermin düzeylerinin nitrosatif ve oksidatif stres belirteçleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Poliaminlerin güçlü nükleofilik yapısı radikalleri bloke edebilmekte ve antioksidan görevi görebilmektedir. Eritrositlerde toplam poliamin konsantrasyonunun reaktif oksijen türlerine karşı hücrel duyarlılığın belirlenmesinde kritik bir faktör olması sebebiyle bu hücrelerdeki antioksidan sistemlerinin güçlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle, obez çocuklarda poliamin düzeylerinde gözlenen artışın, obeziteye eşlik eden oksidatif stres nedeniyle sentezin yukarı regülasyonu ile ilişkili olabileceği ve kompanse edici bir mekanizma nedeniyle artışın gözlemlendiği savunulabilmektedir. Ek olarak, 3T3-L1 fibroblastlarının adiposit oluşumunu ve sonuç olarak obeziteyi düzenleyen adipositlere farklılaşması için poliaminlerin gerekli olduğu gösterilmektedir. Mevcut çalışmada da poliamin seviyeleri, adipozite belirteçleri ile birlikte artış göstermektedir (105).

İnsan ve hayvan çalışmaları, obezitede anne sütü kompozisyonunun değiştiğini ve obez çocukların serum poliamin konsantrasyonlarının arttığını göstermektedir. Ayrıca, anne sütünde spermidin ve spermin varlığı makromoleküllerin bağırsak geçirgenliğini azalttığı ve çocuklarda besin alerjilerinin sıklığını azalttığı

bildirilmiştir. Obez ve normal kilolu annelerin (n=50) farklı laktasyon aşamalarında anne sütündeki poliaminlerin düzeylerini araştıran bu çalışmada, obez annelerden alınan anne sütündeki poliamin konsantrasyonları normal kilolu annelere göre daha düşük bulunmuştur. Spermin seviyeleri, putresin ve spermidin seviyelerinin aksine gruplar arasında hiçbir zaman farklılık göstermemiştir. Ayrıca gebelik sırasında diyet müdahalesi uygulanan obez annelerin, uygulanmayanlara kıyasla anne sütü putresin ve spermidin konsantrasyonlarında artış saptanmıştır. Bu durum, obezitedeki anne sütü düşük poliamin seviyelerinin kısmen beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (106).

Putresin, spermidin ve spermin hipotalamus, beyincik ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde de bulunmaktadır. Spermidin ve spermin en yüksek konsantrasyonda bulunurken bunu diğer ikisinden yaklaşık 100 kat daha düşük bir konsantrasyona sahip putresin izlemektedir (82). Kohno ve arkadaşlarının yaptıkları orta-yüksek doz sperminin (30 nmol/yapı) yeme içme davranışına etkisini inceleyen tek çalışma olan araştırmada spermidinin lateral hipotalamusa, substantia nigra ve ventral adrenerjik demete bi lateral infüzyonu anoreksi ve adipsi sağlamıştır. Öte yandan, spermidinin ventro medial hipotalamusa infüzyonu ise yeme içme davranışını artırmıştır (107).

Morbid obez hastaların ($BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$) tedavisinde uygulanan bariyatrik cerrahi yönteminin, dolaşımdaki poliamin düzeylerini modüle edebilecek önemli bir yöntem olduğu iyi bilinmektedir. Ocana-Wilhelmi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, morbid obez hastalarda bariyatrik cerrahinin serum poliamin ve ilişkili metabolitlerinin düzeylerini nasıl etkilediği ve bu metabolitlerin dolaşımdaki düzeylerinin ameliyattan 6 ay sonra metabolik sendrom ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma, 18-60 yaş arası tüp mide ameliyatı (sleeve gastrektomi) geçiren, metabolik sendrom kriterlerinin 3 ve daha fazlasını sağlayan 32 morbid obez hasta ile yürütülmüştür. Ameliyattan önce ve ameliyattan 6 ay sonra serum poliamin (putresin, spermidin ve spermin), asetilpoliamin ve poliamin ile ilişkili aminoasit (arjinin ve ornitin) düzeyleri ölçülmüştür. Metabolomik analizler sonucunda poliamin metabolizması ile ilişkili birçok metabolitte (putresin, spermidin ve sperminin asetil türevleri) anlamlı bir artış saptanmıştır. Bariyatrik cerrahi sonrasında beslenme alışkanlıkları ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler

serum poliamin düzeyindeki farklılıkları açıklayabilmektedir. Ayrıca bariyatrik cerrahi, spermidin ve sperminin asetile formlarında artışa neden olmuştur. Asetile poliaminlerin, poliamin katabolizması ürünleri olduğu bilinmektedir ve SSAT enzimi, spermidin ve spermin asetilasyonuna aracılık etmektedir. Ayrıca SSAT enziminin özellikle adipoz dokuda önemli metabolik fonksiyonları bulunmaktadır. Bu nedenle, SSAT aktivitesindeki değişiklikler metabolik disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir. Bu metabolomik çalışmada, dolaşımdaki tüm asetilpoliamin düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum, kilo kaybı süresince adipositlerde SSAT indüksiyonu ile açıklanabilmektedir (108).

Yapılan bir çalışmada, sperminin glisemik parametreler, lipid ve vücut ağırlığı parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, yüksek yağlı diyetle indüklenen obez farelere (22 haftalık yüksek yağlı diyetle beslenen 6 haftalık erkek C57B6/J fareler) 4 hafta boyunca 2 farklı dozda (5 mg/kg ve 10 mg/kg) intraperitoneal spermin verilmiş ve vücut ağırlığı, glisemik ve lipid parametreleri üzerindeki etkisi izlenmiştir. Çalışmanın sonunda, 10 mg/kg dozunda spermin tedavisinin, tedavi edilmemiş kontrollere kıyasla vücut ağırlığında %24 ve açlık glukozunda %18 azalma sağladığı kaydedilmiştir. Ayrıca spermin ile tedavi edilen fareler, gelişmiş yağ oksidasyonu ve beyaz yağ kütlesi kaybıyla ilişkili olarak düzelmiş bir glukoz kullanımını sergilemiştir (109).

Cao ve arkadaşları, spermin uygulamasının ve uzamış uygulama süresinin emen domuz yavrularında (n=80) timus ve dalaktaki Nrf2 sinyal moleküllerinin ekspresyonu ve antioksidan durumu üzerine etkilerini araştırmıştır. Bu kapsamda, 12 günlük emen yavruların yarısına 7 saat, 3, 6 veya 9 gün süresince yeterli besin ögesi alımı ile birlikte 0,4 mmol/kg spermin takviyesi, diğer yarısına ise aynı sürelerde kısıtlı besin alımı ile birlikte eşit dozlarda fizyolojik salin solüsyon verilmiştir. Spermin takviyesinin ve uygulama süresinin uzaması ile timüs ve dalakta MDA ve protein karbonil içeriklerinde anlamlı düzeyde düşüş sağlanmış ayrıca antisüperoksit anyon, antihidroksil radikal, katalaz, toplam süperoksit dismutaz, total antioksidan kapasite, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz aktiviteleri ve glutatyon içeriğinde anlamlı düzeyde iyileşme kaydedilmiştir (110).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, İstanbul Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (YÜDHEK) 27.07.2018 tarihli 681 Karar no'lu karar doğrultusunda Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Araştırma Merkezi (YÜDETAM) Deney Hayvanları Ünitesinde yürütülmüştür. Randomize kontrollü klinik bir araştırma olan bu çalışmada, kurkumin ve poliamin takviyelerinin sıçanlarda ağırlık değişimi ve obezite ile ilgili bazı kan ve doku parametrelerine olan etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

5.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Barınma Koşulları

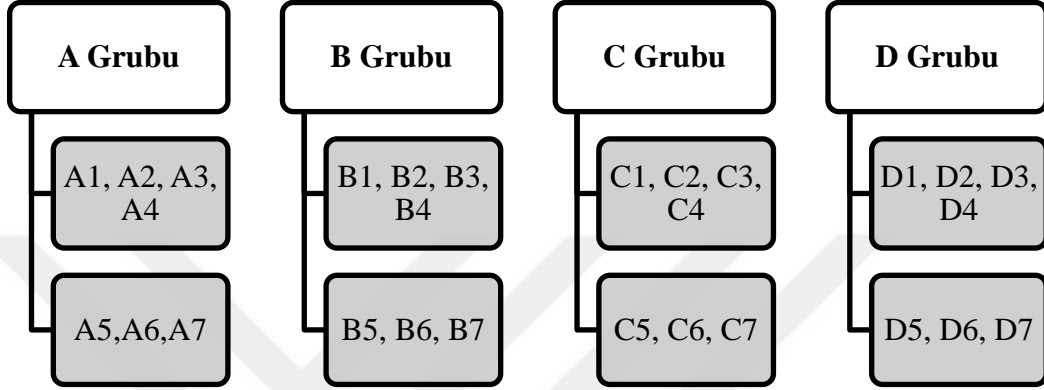
Bu çalışmada, YÜDETAM'dan temin edilen sağlıklı, 4 haftalık 28 adet erkek Sprague-Dawley ırkı sıçan kullanılmıştır. "İnsani Deney Tekniğinin İlkeleri" nde belirtildiği şekilde "3R" kuralı dikkate alınarak hayvan sayısı mümkün olduğunca az tutulmuştur (111).

Çalışmaya 16.04.2019 tarihinde başlanmış ve çalışma toplamda 16 hafta sürmüştür. Sıçanların barınma, bakım, yem tüketimleri ve ağırlık takipleri, kanlarının alınması ve sakrifikasyon süreçleri YÜDETAM bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma süresince tüm hayvanlar Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın "Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmeliği"nde belirtildiği üzere, türüne uygun boyutlardaki pleksiglas kafeslerde ve her bir kafeste en fazla 4 adet sıçan olacak şekilde yerleştirilmiştir. Sıçanlar deney süresince; oda sıcaklığı 21 ± 2 C°, bağıl nem %45-65, kafes içi ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/12 saat karanlık, gürültü düzeyi 85 dB'in altında-gürültüsüz ortam olacak şekilde kontrollü ve hava değişimini 10-15/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırılmış ve bakılmıştır.

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Tüm sıçanların kafes dağılımları yapılmadan önce kuyrukları boyanmış, ilk ağırlıkları ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Randomize olarak 4 gruba (A, B, C, D), dağılım olarak 8 kafese ayrılan sıçanlar (Şekil 5.1), her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde gruplandırılmıştır (Resim 5.1).



Şekil 5.1. Deney gruplarının oluşturulması



Resim 5.1. Deney gruplarının kafes dağılımları

5.3. Deneş Protokolü

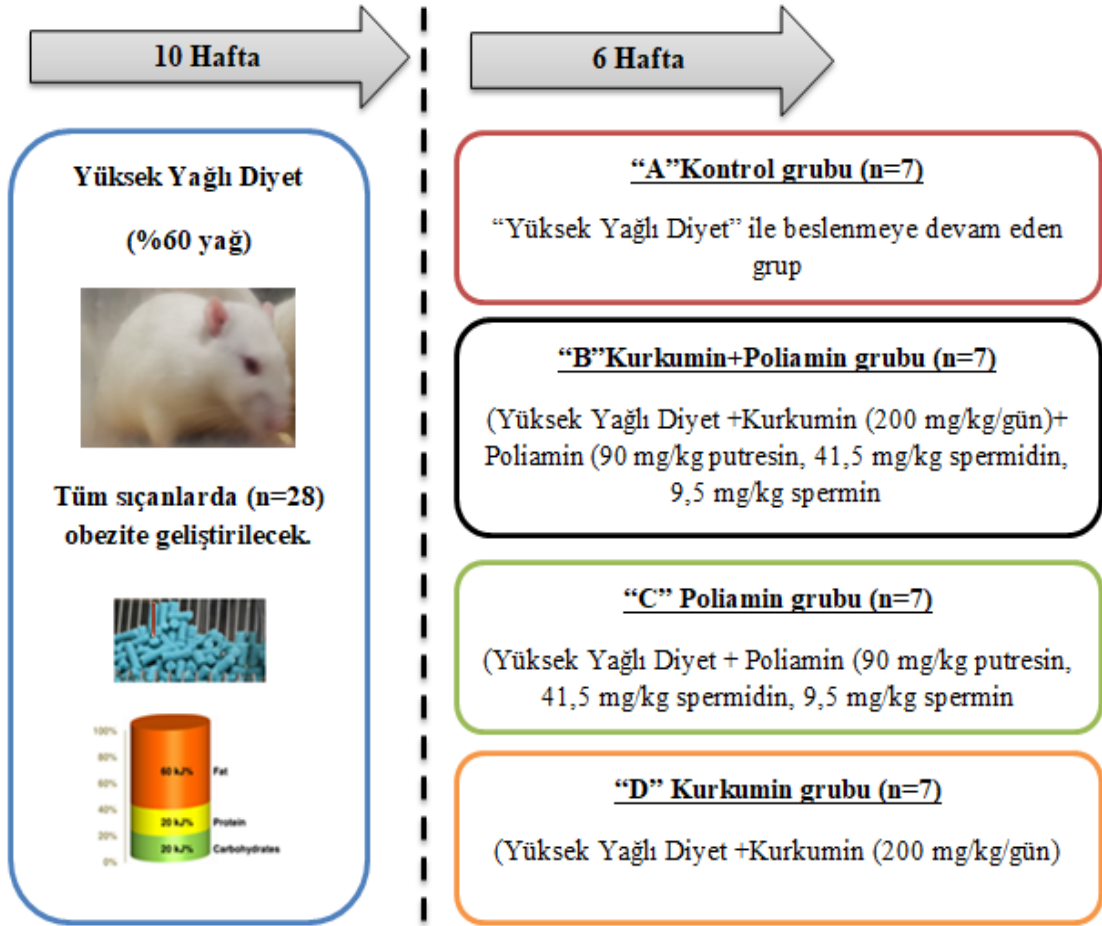
Sıçanlarda obezite geliştirmek amacı ile kafes dağılımları yapıldıktan sonra tüm sıçanların (n=28) %60 yağ içeren yem ile 10 hafta ad libitum beslenmesi planlanmış ve sıçanlarda obezite gelişimi takip edilmiştir (112). Hayvanların tüm deney süresince su ve yem erişimleri serbest bırakılmıştır.

Deneyin başlangıcında her bir hayvan başına 10g/gün olacak şekilde yem hesabı yapılmıştır. Buna göre; 4 hayvan olan kafese 280 g; 3 hayvan olan kafese ise 210 g yem bırakılmıştır. Deney başlangıcından 2 hafta sonra kafeslere koyulan yem miktarı hayvan başına 10 g/gün daha fazla olacak şekilde artırılmış ve böylece 4'lü kafeslere 320 g; 3'lü kafeslere 240 g yem olacak şekilde tekrar düzenleme yapılmıştır. Deney süresince hayvanların genel durumları günlük olarak kontrol edilmiş, yem ve su tüketimleri izlenmiş, canlı ağırlıkları (*Precisa, BJ 4100D*) kaydedilmiştir. Ayrıca hayvanların hareketlilik, duruş ve tüylerinin durumu, ateş vb. parametreleri de takip edilmiştir. Pazartesi günleri olmak üzere haftada 1 kez ağırlık takibi; pazartesi ve perşembe günleri olmak üzere ise haftada 2 kez yem tüketim takibi yapılmış ve kaydedilmiştir.

10 haftanın sonunda obezite gelişiminin ardından beslenme tarzı değişikliği olmaksızın farklı diyet müdahalelerinin etkinliğini incelemek amacı ile her grupta 7 sıçan olacak şekilde kontrol grubu ve 3 ayrı deney grubu oluşturmak üzere yeniden randomize gruplama yapılmıştır. Randomizasyon hayvanlarda kanibalizm gelişme riskini önlemek adına kafes randomizasyonu şeklinde yapılmıştır. Buna göre, A numaralı kafes Kontrol grubu (KONT); B numaralı kafes Kurkumin+Poliamin grubu (KUR+POL); C numaralı kafes Poliamin grubu (POL); D numaralı kafes ise Kurkumin grubu (KUR) olarak planlanmış (Tablo 5.1) ve 6 hafta daha devam etmiştir. Deney akış diyagramı Şekil 5.2'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Deneş hayvanlarının gruplandırılması ve kısaltmaları

Deneş Başlangıç	Obezite Geliştikten Sonra Randomizasyon	
Kafes numarası	Grup	Kısaltma
A	Kontrol Grubu	KONT
B	Poliamin+Kurkumin grubu	KUR+POL
C	Poliamin grubu	POL
D	Kurkumin grubu	KUR



şekil 5.2. Deneş akış diyagramı

5.3.1. Yüksek yağlı diyet

Çalışmada tüm sıçanlar, deneysel obezite geliştirmek ve müdahale süresince aynı beslenme alışkanlığına maruz bırakmak üzere yüksek yağlı diyet ile beslenmiştir. Bu amaçla *ssniff, Almanya; DIO-60 kJ %fat (Lard&Soybean oil), D12492* temin edilmiştir. Kullanılan diyetin besin ögesi profili Tablo 5.2’de yer almaktadır.

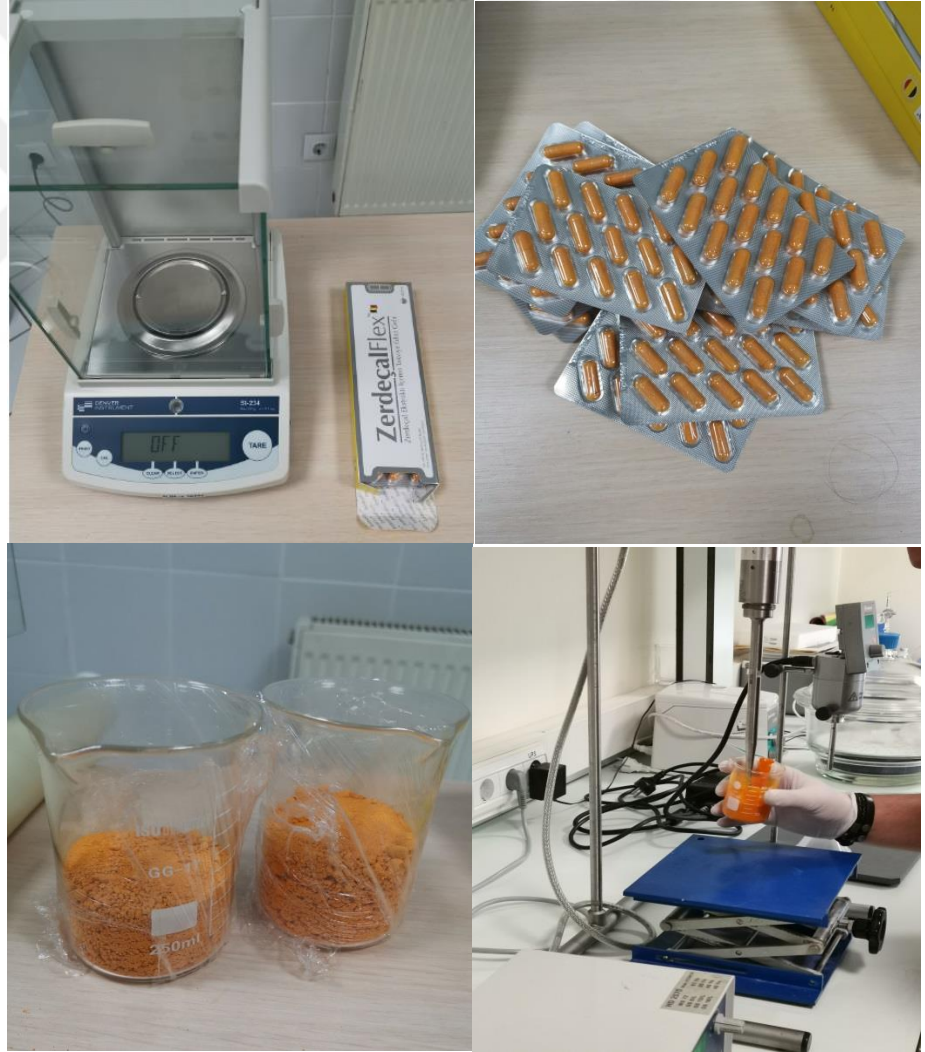
Tablo 5.2. Yüksek yağ içeren diyetin besin ögesi profili

Metabolize edilebilir enerji		%60 Yağ %20 Protein %20 Yağ 5,150 kkal/kg
Ham besin ögeleri (%)	Protein (N x 6,25)	24,4
	Yağ	34,6
	Lif	6,0
	Kül	5,3
	Nişasta	0,1
	Şeker	9,4
	Azotsuz bileşenler	26,3
	Yağ Asitleri (%)	C 12:0
C 14:0		0,44
C 16:0		7,93
C 18:0		4,37
C 20:0		0,11
C 16:1		0,94
C 18:1		13,97
C 18:2		4,64
C 18:3		0,49
Amino Asitler (%)	Lizin	2,02
	Metiyonin	0,86
	Sistin	0,45
	Metiyonin+Sistin	1,31
	Threonin	1,07
	Triptofan	0,33
	Arjinin	0,95

Amino Asitler (%) (devamı)	Histidin	0,74
	Valin	1,70
	İsolösin	1,38
	Lösin	2,42
	Fenilalanin	1,27
	Fenilalanin+Tirozin	2,56
	Glisin	0,52
	Glutamik asit	5,50
	Aspartik asit	1,82
	Prolin	2,80
	Serin	1,46
	Alanin	0,81
Vitaminler (/kg)	A vitamini	15000 IU
	D ₃ vitamini	1500 IU
	E vitamini	150 mg
	K vitamini	20 mg
	B ₁ vitamini	25 mg
	B ₂ vitamini	16 mg
	B ₆ vitamini	16 mg
	B ₁₂ vitamini	30 µg
	Nikotirik asit	47 mg
	Pantotirik asit	55 mg
	Folik asit	16 mg
	Biyotin	300 µg
Kolin	920 mg	
Eser Elementler (mg/kg)	Demir	168
	Manganez	95
	Çinko	65
	Bakır	13
	İyot	1,2
	Selenyum	0,2

5.3.2. Kurkumin takviyesi

Kurkumin takviyesi için zerdeçal ekstratı içeren “Takviye Edici Gıda” statüsünde, fitozom teknolojisi ile üretilen Neptün İlaç firmasına ait *Zerdeçal Flex* (*Zerdeçal Kök Ekstratı (Curcuma Longa (C.domestica))*) kullanılmıştır. Her bir kapsulde “102,8 mg kurkuminoid” bulunmaktadır. Kurkumin alan deney gruplarına 200 mg/kg/gün olacak şekilde haftada 3 gün (Pazartesi, Çarşamba, Cuma) günde 1 kere, 6 hafta boyunca oral gavaj yolu ile uygulanmıştır (65). Kurkumin, hayvanlara uygulanmadan önce taşıyıcı madde olarak mısır yağı içerisinde çözülmüştür. Bu işlem, her uygulama haftasının başında Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarında homojenizasyon cihazı (*Bandelin Sonopuls HD 2070*) ile yapılmış ve 1 haftalık olacak şekilde hazırlanmıştır (Resim 5.2).



Resim 5.2. Kurkumin takviyesinin uygulama öncesi hazırlığı

5.3.3. Poliamin takviyesi

Poliamin takviyesi alan deney gruplarında putresin, spermidin ve spermin kullanılmıştır (Tablo 5.3). Literatürde diyet poliamin takviyesi için uygun bir doz yer almamaktadır (84). Wistar ırkı sıçanlarda yapılan bir çalışmada; putresin için 2000 mg/kg, spermidin ve spermin'in her biri için 600 mg/kg akut oral toksisite dozları olarak bildirilmiştir (113).

Tablo 5.3. Çalışmada kullanılan poliaminlere ait bilgiler

Ürünün Adı	Üretici Firma	Ürün
Putresin <i>Putrescine dihydrochloride</i> ≥98% (TLC)	Sigma-Aldrich	Lot#BCBQ5279V
Spermidin <i>Spermidine trihydrochloride</i> ≥99,5% (AT)	Sigma-Aldrich	Lot#BCBJ3890V
Spermin <i>Spermine tetrahydrochloride</i> ≥99,5% (AT)	Sigma-Aldrich	Lot#BCBP0592V

Belirtilen poliaminler suda çözülerek (Resim 5.3) haftada 3 gün (Pazartesi, Çarşamba, Cuma) günde 1 kere olmak üzere 6 hafta boyunca hayvanlara oral gavaj yolu ile uygulanmıştır.



Resim 5.3. Poliamin takviyesinin hazırlanması

5.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

5.4.1. Kan örneklerinin alınması

Kan örnekleri deney başlangıcında, 10 haftanın sonunda obezite geliştikten sonra ve deney sonunda olmak üzere toplamda 3 kez (Tablo 5.4), YÜDETAM bünyesinde uzman veteriner hekim tarafından alınmıştır (Resim 5.4).

Tablo 5.4. Deney süresince kan örneklerinin alınması

	1.Ölçüm	2.Ölçüm	3.Ölçüm
Kan Örneklerinin Alınması	Deney başlangıcı	Obezite geliştirildikten sonra	Deney sonu
	16.04.2019	25.06.2019	06.08.2019



Resim 5.4. Sıçanlardan kan alınması

İlk ve ikinci ölçümlerde inhalasyon anestezisi (*Isoflurane-USP*) kullanılarak hayvanlar uyutulmuştur. Orta hatta, jugular vene paralel olarak ve cilt altı katlar dikkatlice geçilerek jugular ven'den yaklaşık 1 mL kan alınmıştır.

Deney sonunda hayvanların ötenazisi için inhalasyon anestezisi cihazı (*Surgivet 100 vaporizer*) ile kapalı sistemde, %10-30 hacim/dk karbondioksit gazı 3-5 dk hayvanlara verilmiştir. Sonrasında sıçanların kalp kanı alınmıştır (Resim 5.5).



Resim 5.5. Sıçanlardan deney sonunda kan alınması

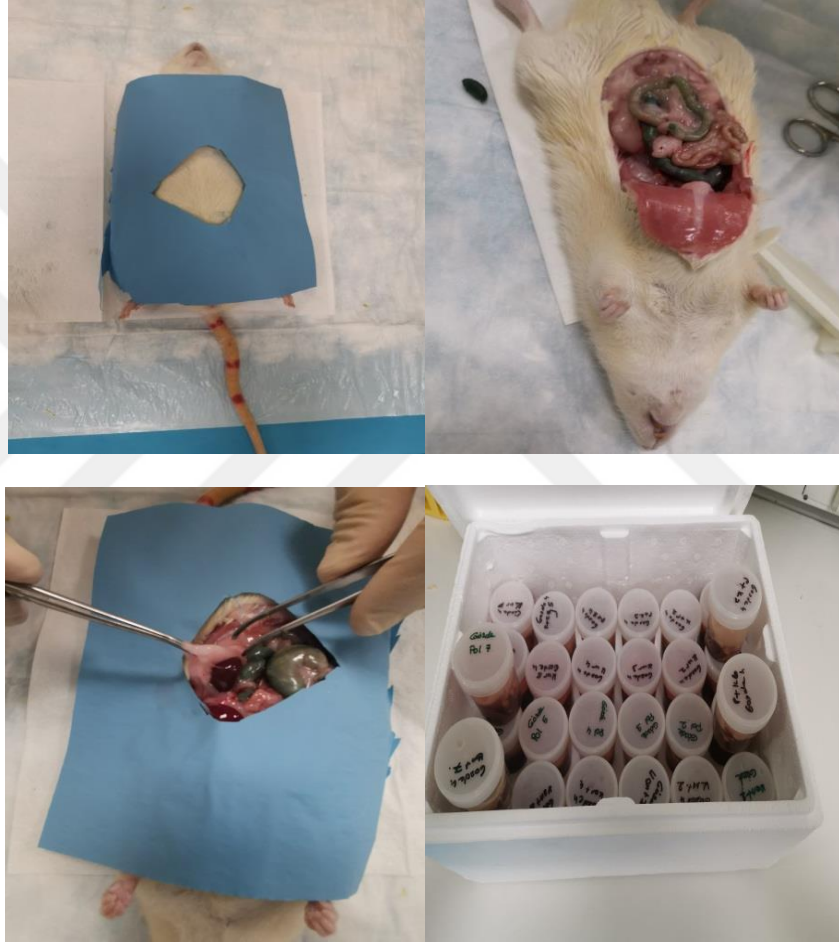
Alınan kan örnekleri, YÜDETAM bünyesinde yer alan santrifüj cihazında (Resim 5.6.) (*UNIVERSAL 320 R-Hettich*) +4°C de 3000 rpm 10 dakika santrifüj edilmiştir. Tüpün üst kısmında yer alan kan serumları pipet yardımıyla önceden etiketlenmiş eppendorf tüplerine alınarak çalışma zamanına kadar -80°C'de saklanmıştır (*New Brunswick Scientific-U570*).



Resim 5.6. Kan örneklerinin santrifüj işlemi

5.4.2. Doku örneklerinin alınması

Deney süresini tamamlayan sıçanlar, anestezi uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Histopatolojik değerlendirme için alınan karaciğer, böbrek ve yağ örnekleri +4 °C’de, %10’luk nötral formaldehit solüsyonu içeren doku kaplarına alınmıştır (Resim 5.7). Fiksasyon aşamasından sonra dokular, akan suda yıkanmış ve alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilmiş, bunu takiben parafine gömülmüştür.



Resim 5.7. Sıçanlardan doku örneklerinin alınması ve saklanması

5.5. Kan ve Doku Örneklerinin Analizi

Belirtilen aşamalarda hayvanlardan alınan serum kan örneklerinin biyokimyasal analizleri Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda; poliamin analizleri İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Deney sonunda alınan doku örneklerinin analizi ise Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Histoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

5.5.1. Kan örneklerinin analizleri

5.5.1.1. *Biyokimyasal analizler*

Sıçanlardan alınan serum kan örneklerinde glukoz, toplam kolesterol, ALT ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Analiz sırasında kullanılan ticari kitler Tablo 5.5'de gösterilmektedir.

Tablo 5.5. Biyokimyasal analizlerde kullanılan ticari kitlere ilişkin bilgiler

Ölçülen parametre	Üretici firma	Ürün	Referans
Glukoz	Cobas,	Glucose HK Gen.3	04404483
	Roche		190
Toplam kolesterol	Cobas,	Cholesterol Gen.2	03039773
	Roche		190
ALT	Cobas,	Alanine Aminotransferase acc. to	04467388
	Roche	IFCC	190
CRP	Cobas,	Tina-quant C-Reactive Protein IV	07876033
	Roche		190

5.5.1.2. *Poliamin analizleri*

Analitik standartlar olarak putresin (100 mg) (*Lot: #BCBQ6832V*), spermidin (100 mg) (*Lot:#BCBQ6134V*),N-asetil-L-sistein (>%99) (5 g) (*Lot: #WXBC0011V*), N-asetil putresin hidroklorür (>%98) (5 g), kadaverin (100 mg), spermin (100 mg), γ -aminobutyric acid (5 g), agmatin (>%98) (5 g) ve arjinin (5 g) *Sigma-Aldrich*'den alınmıştır. Poliaminlerin HPLC analizi için dış standart ve türevlendirme reaktifi olarak sırasıyla 1,6-diamino heksan (*Sigma-Aldrich*) ve benzoil klorür (*Sigma-Aldrich*, (>% 98)) kullanılmıştır. HPLC cihazına uygun saflıkta yürütme çözücüleri olan etil asetat, metanol, asetonitril ve formik asit *Merck*'den satın alınmıştır. Çalışma sırasında ultra saf su üreten reçineli su saflaştırma sistemi (*Milli-Q purification system*) kullanılmıştır.

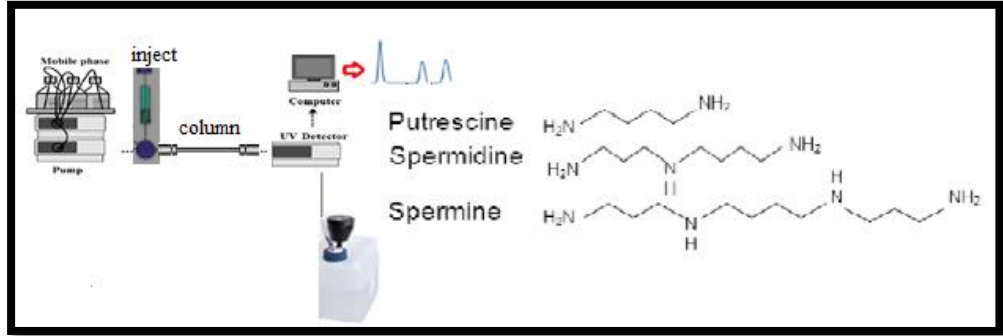
Çalışma süresince sıçanlardan alınan kan örnekleri -80°C'de otomatik sıcaklık termostatu (*Telstar Igloo, Tetra technological systems*) ile soğuk depoda, poliamin standartları ise +4°C'de saklanmıştır. Tüm standart poliamin solüsyonlarının ve seyreltilmiş formlarının varyasyonları için 10 ppm sulu stok karışımı hazırlanmış ve HPLC analizinde kalibrasyon grafiği için kullanılmıştır.

5.5.1.2.1. *HPLC analizinden önce numune türevlendirmesi*

Tüm çalışma grupları için 200 μ L kan numunesi alikotları, eppendorf mikrosantrifüj tüplerine aktarılmış ve protein çökeltmesi için 100 μ L metanol:asetonitril (1:2) ve 10 μ L %5 formik asit ile karıştırılmıştır. Soğutulmuş bir *Nüve santrifüj cihazı* ile 4000 ppm'de santrifüjlendikten sonra her grup için ayrı ayrı süpernatantlar (200 μ L) toplanmış ve oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika manyetik karıştırıcıda (*Mettler Toledo*) karıştırılarak benzoil klorür çözücüsü (200 μ L) ile türevlendirilmiştir. Dış standart olarak 1,6-diamino heksan (200 μ L), ayrıca bazik ortamda benzoil klorür çözücü (200 μ L) ile türetilmiştir (114).

5.5.1.2.2. Gelişmiş HPLC yöntemi ile poliamin analizi

HPLC sisteminin bileşenleri olan gradyan pompası, otomatik numune örnekleme ünitesi, gaz giderici (degasser), termostabil kolon fırını ve UV detektörü, *Shimadzu LC-2010C* kontrol paneli ve yazılımı tarafından sağlanmıştır. Deneyle, koruyucu kolon (Merck, Almanya) ile birleştirilmiş bir *Purospher®STAR C18* kolonu (4,6x250 mm, 5 µm) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Akış hızı 0,7 mL/dk olarak ayarlandı ve enjeksiyon hacmi 50 µL idi. Tüm analizler sırasında kolon sıcaklığı 25°C oda sıcaklığı olarak ayarlanmıştır. Mobil fazı oluşturan dörtlü gradyan çözümler; çözümlü A (50:50 (asetonitril:metanol)), çözümlü B (suda %0,02 formik asit), çözümlü C (metanol) ve çözümlü D (asetonitril) içermektedir (115). Tüm deneyler 3 kez gerçekleştirilmiş ve ölçüm alanlarının ortalamaları kullanılmıştır. Benzoil klorür ile türetilmiş poliaminler dahil tüm çalışma gruplarının kanları, 1,5 mL'lik viallere yerleştirilmiş ve HPLC otomatik numune alma ünitesinden sisteme enjekte edilmiştir. 15 dakikalık çalışmadan sonra, UV 229 nm'de poliamin piklerini içeren kromatogramlar elde edilmiştir. Tüm poliamin numuneleri enjeksiyondan önce 0,2 µm filtreden süzölmüştür. Poliaminlerin HPLC analizinin şematik gösterimi Şekil 5.3'de gösterilmiştir.



Şekil 5.3. Poliaminlerin HPLC analizinin şematik gösterimi

5.5.1.2.3. Kemometrik analiz

Poliamin analiz yöntemi; doğrusallığın belirlenmesi, algılama sınırı (LOD) ve tayin sınırı (LOQ) olarak “Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı Kılavuzlarına” göre onaylanmıştır. LOD ve LOQ, bir analitin analitik prosedürle tam olarak ölçülebilen en düşük konsantrasyonunu tanımlamak için kullanılan iki önemli işlemdir (116). UV 229 nm'de orijinal olarak geliştirilen HPLC-poliamin yöntemi için LOD ve LOQ parametreleri üzerinde çalışılmıştır. Sinyal (S) ve gürültü (N) oranına (S/N) dayanan bu yöntemde, örnekte S/N oranının 3 olduğu analit konsantrasyonu LOD olarak ve S/N oranının 10 olduğu analit konsantrasyonu LOQ olarak kabul edilmektedir (117). Geliştirilen poliamin yönteminin sıçan kanı üzerinde tespit limitleri, gürültünün standart sapmasının sırasıyla 3 kat ve 10 kat ortalamasına göre belirlenmiştir. Veri temini (pik yükseklik, pik alan, tutma süresi) *Shimadzu LC-2010C ChemStation Programı* kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Poliamin pik alanları hesaplanmış, dış standardın kalibrasyon grafiğine göre konsantrasyon hesaplamaları yapılmış, orijinal kan örnekleri bu standart konsantrasyonlara göre karşılaştırılarak kantitatif analizler ve standart sapmalar ile ifade edilmiştir.

5.5.2. Doku örneklerinin analizleri

Deney sonunda alınan karaciğer, böbrek ve yağ doku takipleri ve analizleri Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

5.5.2.1. Histopatoloji

Belirlenen tüm doku örneklerinde her bir bloktan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitlerdeki lezyonların saptanması amacıyla blokların derinliğince kesitler alınmıştır. Işık mikroskopundaki (*Leica DM6000B*) incelemeler için rutin “Hematoksilen Eozin Boyama” tekniği kullanılmıştır. Doku takip aşamalarında izlenen basamaklar Tablo 5.6'da gösterilmiştir.

Tablo 5.6. Doku takip aşamaları

Kullanılan kimyasal	Süre
Çeşme suyunda yıkama	1 gece
%70'lik etil alkol	1 saat
%80'lik etil alkol	1 saat
%90'lık etil alkol	1 saat
%96'lık etil alkol	1,5 saat
%70'lik etil alkol	1 saat
%100'lük etil alkol	1 saat
Ksilen 1	1 saat
Ksilen 2	1 saat
Parafin 1	1 saat
Parafin 2	3 saat

Işık mikroskobunda histopatolojik inceleme yaparken Tablo 5.7'de yer alan parametreler ve kriterler göz önüne alınmıştır. Rastgele seçilen 5 alanda, boyanma derecesi skorlaması yapılmış ve skoru en yüksek olan alan tespit edilmiştir. Her grup içinde, x40 büyütme alanında en az 100 hücre işaretlenmiştir. Kesitlerde, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesinin kriter olarak alındığı semikantitatif bir yöntemle skorlama yapılmıştır. Boyanma derecesi: 0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma) olarak değerlendirilmiştir. Her kesit için immünohistokimyasal boyanma skorlaması, H-SCORE adı verilen ve (I x PC), (I: boyanmanın derecesi, PC: her derecede boyanan hücrelerin yüzdesi) formülüyle hesaplanan bir skorlama algoritması kullanılarak yapılmıştır (118-120).

Tablo 5.7. Karaciğer, böbrek ve yağ dokularının histopatolojik incelemelerinde değerlendirilen parametreler

KARACİĞER DOKUSU	Grup Adı	Hayvan No	Değerlendirilen Parametreler					0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma)	DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTÜ
			İntertisyel ödem	Sinuzoid kapilerinde konjesyon	Hepatoselüler nekroz	Hepotisitlerde vokuolleşme	Lökosit infiltrasyonu		
BÖBREK DOKUSU	Grup Adı	Hayvan No	Değerlendirilen Parametreler					0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma)	DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTÜ
			İntertisyel ödem	Epitel hasarı	Tubullerin hasarı	Kapiller konjesyon	Mononükleer hücre infiltrasyonu		
YAĞ DOKUSU	Grup Adı	Hayvan No	Değerlendirilen Parametreler					0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma)	DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTÜ
			Hücre şekli	İntertisyel ödem	Kapiller konjesyon	Lökosit infiltrasyonu			

5.5.2.2. İmmunohistokimya

Tüm deney gruplarından alınan karaciğer, böbrek ve yağ doku kesitleri NF-κB antikoruyla (*NF-κB p65 (D14E12) XP, Rabbit mAb*) boyanmıştır. Bu aşamada izlenen işlem basamakları Tablo 5.8’de gösterilmiştir.

Tablo 5.8. Parafin kesitler için NF-κB p65 işlem basamakları

İşlem sırası	Yapılan işlem
1. Basamak	Kesitlerin deparafinizasyon işlemleri için etüv’de(<i>Memmert</i>) 15 dk (65-75°C’de) bekletildi ve sonrasında Ksilen içinde 3 kez 5’er dk (15-25°C) tutuldu.
2. Basamak	Rehidratasyon (15-25°C’de) aşaması için %100’lük, %96’lık, %90’lık, %80’lik ve %70’lik alkollerde 3’er dk tutularak Phosphate Buffer Saline (PBS) solüsyonunda 3 dk bekletildi.
3. Basamak	Permeabilization solüsyonunda 2x2 dk buz içinde bekletildi. Her 2 dk sonunda PBS solüsyonuyla yıkandı. Son 2 dk’dan sonra PBS solüsyonuna alınarak tekrar yıkandı.
4. Basamak	İmmün boyama öncesi immünreaktivitenin iyileşmesini sağlamak amacıyla Antigen Retrieval (AR) işlemi yapıldı. Bunun için sitrat tampon solüsyonu içinde 750 Watt’lık mikrodalga ısıtması ile 45 sn-1 dk tutuldu.
5. Basamak	Kesitler hızla soğutmak için buz içindeki PBS’ye konuldu.
6. Basamak	Tekrar oda sıcaklığındaki PBS ile 5 dk muamele edildi.
7. Basamak	Endojen Peroksidazları bloke etmek için parafin kesitler %0,3 lük H ₂ O ₂ (Peroxidaz) solüsyonunda 30 dk bekletildi (%30’luk H ₂ O ₂ ’den 1 mL alınır ve 100 ml PBS’ye tamamlanır).
8. Basamak	PBS ile 5 dk yıkandı (15-25°C).
9. Basamak	Proteinleri bloke edecek olan Blocking solüsyonunda (humidified chamber) içinde 30 dk bekletildi (15-25°C).
10. Basamak	PBS ile 5 dk yıkandı (15-25°C).
11. Basamak	Primer diluated antikor (NF-κB p65) damlatılarak (1:100 oranında; 1 µL antikor+99 µl PBS olacak şekilde hazırlanır.) humidified chamber içinde +4°C’de 1 gece boyunca bekletildi (yaklaşık 16 saat).
12. Basamak	PBS ile 5 dk yıkandı (15-25°C).
13. Basamak	Bu aşamadan sonra preparatın suyu alındı.
14. Basamak	Sekonder antikor (<i>RTU Botinylated Universal Antibody, Anti-Rabbit/Mouse IgG (H+L) made in horse=mavi renkli</i>) damlatılarak humidified chamber

15. Basamak içinde 30 dk bekletildi (15-25°C).
15. Basamak PBS ile 5 dk yıkandı (15-25°C).
16. Basamak *Vectastain RTU ABC Reagent=gri renkli* damlatılarak humidified chamber içinde 30 dk bekletildi (15-25°C).
17. Basamak PBS ile 5 dk yıkandı. (15-25°C)
18. Basamak DAB+Subsrat solüsyonu damlatılarak 1 dk bekletildi.
19. Basamak PBS ile 3 kez 5 dk yıkandı (15-25°C).
20. Basamak Mayer Hematoksilen ile 3 dk zıt boyama yapıldı.
21. Basamak Çeşme suyunda mordanlaşması sağlandı.
22. Basamak Preparat %100'lük alkole alındı.
23. Basamak Ksilen ile şeffaflandırıldı
24. Basamak En son olarak entellan ile preparat kapatıldı.
-

5.5.2.2.1. Çözeltiler

Permeabilization çözeltisi

100 ml 0,5 M için:

0,1 g tri Na sitrat x 2H₂O (MW:294,14 g) (%0,1)

0,1 mL Triton X-100

100 mL Double Distile Su (DDS)

Bu karışım hazırlandıktan sonra kullanıncaya kadar +4°C'de durmalıdır.

Sitrat tampon çözeltisi (Retrival solüsyonu)

pH=6,0 olacak şekilde hazırlanır.

200 mL 0,1 M için:

5,88 g tri Na sitrat x 2H₂O (MW:294,14g)

200 mL DDS

pH= 6,0 için 3,55 mL HCl (HCl= 10 mL HCl + 100 mL DDS) ile titre edilir.

DAB + Subsrat

1 preparat için 40-50 µL yeterlidir. 200 µL Substrat; 10 µL DAB

Bu karışım hazırlandıktan sonra kullanıncaya kadar buz içinde durmalıdır.

5.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucunda elde edilen tüm veriler, IBM SPSS 25.0 istatistik programı ile analiz edilmiştir. Sayısal değişkenler; ortalama, standart sapma (SS), alt ve üst değerler ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Bağımlı 2 grubun karşılaştırılması amacıyla Wilcoxon testi, 3 veya daha fazla sayıda grup arasındaki farklılığın anlamlılığını değerlendirmek amacıyla Kruskal Wallis sıra testleri kullanılmıştır.

Parametreler arasındaki ilişkinin yönü ve boyutunun saptanması için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Korelasyon katsayısı 0,50'nin altındaysa zayıf, 0,50-0,70 arasındaysa orta, 0,70'in üzerindeyse güçlü olarak kabul edilmiştir. Tüm analizlerde güven aralığı %95 olarak belirlenmiş ve $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Bu çalışmada, deneysel obezite geliştirilmiş sıçanlarda kurkumin ve poliamin takviyelerinin obezite üzerine olan etkileri ve bu etkilerin, bazı kan ve doku parametrelerine yansımalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

6.1. Deneysel Hayvanlarında Obezite Geliştirilmesi

Sıçanların deney başlangıcında ve 10 hafta süresince yüksek yağlı diyet ile beslenmeleri sonucu obezite geliştirmeleri ile değişen ağırlık ortalamaları Tablo 6.1’de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Sıçanların deney başlangıcında ve obezite geliştirme sonucu kaydedilen ağırlık ölçüm ortalamaları

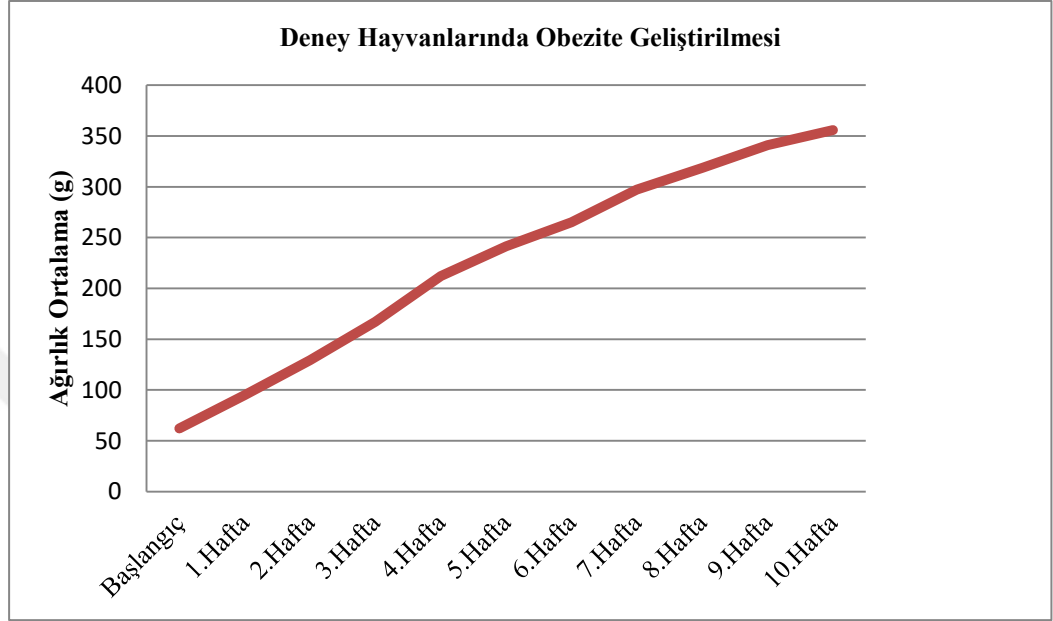
	Başlangıç (n=28)	Obezite Geliştirme (n=28)	Ölçümler arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Z	p*
Ağırlık (g)	62,3±9,9 (45-86)	355,8±35,1	-4,623	0,000 ^a

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı p<0,001 düzeyindedir.

Ölçümler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Buna göre, 10 hafta sonunda sıçanların ortalama ağırlığı 355,8 g iken en yüksek ağırlık 426,6 g olarak kaydedilmiştir. Karşılaştırma yapabilmek adına YÜDETAM bünyesinde bakılan standart yem ile beslenen, aynı tarih doğumlu 6 adet Sprague-Dawley ırkı sıçanın ağırlığı da değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre, bu sıçanların ortalama ağırlıklarının 8. haftada 281,8 g olduğu kaydedilmiştir.

Sıçanların obezite gelişim sürecinde haftalık ortalama ağırlık değerleri Şekil 6.1.'de gösterilmiştir. Başlangıçta ortalama $62,3 \pm 9,9$ g olan ağırlıkları 10 hafta yağlı beslenme sonucunda $355,8 \pm 35,1$ g'a yükselmiştir.



Şekil 6.1. Sıçanların obezite gelişim sürecinde haftalık ortalama ağırlık değerleri

6.2. Deney Hayvanlarının Yem Tüketimleri

Sıçanların müdahale başlangıcındaki yem tüketim ortalamaları ve yapılan müdahalelere göre grupların tüketimlerinde meydana gelen farklar Tablo 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Yem tüketiminin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve ölçümler arasındaki fark

	Müdahale Başlangıç (n=28)	Müdahale Son		Ölçümler arası		
	$\bar{x} \pm SS.$	\bar{x}	Δ	Z	p*	
Yem (g)	309,73 \pm 10,17	“A” KONT (n=7)	372,9	+63,17	-2,353	0,011 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	294,8	-14,93	-2,646	0,008 ^c
		“C” POL (n=7)	301,5	-8,23	-2,646	0,008 ^c
		“D” KUR (n=7)	342,2	+32,47	-2,646	0,008 ^c

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

^cFarkların anlamlılığı p<0,01 düzeyindedir.

Deney sonunda en fazla yem tüketimi KONT grubunda olurken (p<0,05), en düşük yem tüketimi KUR+POL grubunda olmuştur. Müdahale başlangıcındaki yem tüketim ortalamasına göre deney sonunda KONT grubunda 63,17 g, KUR grubunda 32,47 g artış; POL grubu ve KUR+POL grubunda ise sırasıyla 8,23 g ve 14,93 g azalma kaydedilmiştir (p<0,01).

6.3. Kurkumin ve Poliamin Takviyeleri Alan Deney Hayvanlarında Ağırlık Değişimleri

Sıçanların obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu ağırlık ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.3’de gösterilmiştir.

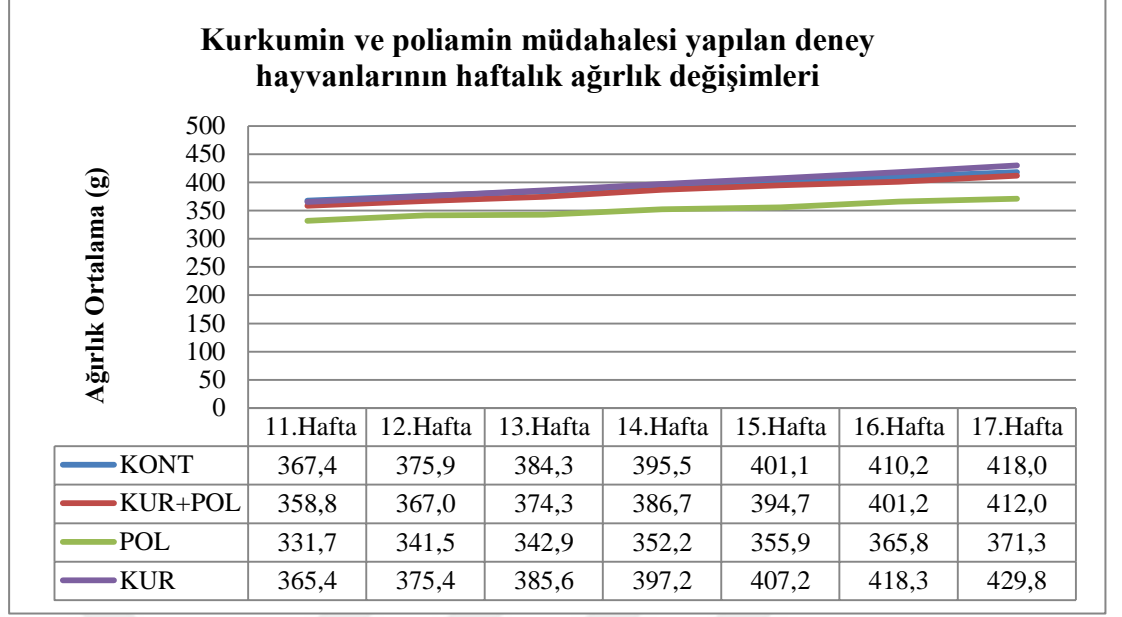
Tablo 6.3. Obezite başlangıç ve son ağırlık ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Obezite Başlangıç (n=28)	Müdahale Son	Gruplar arası		
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	χ^2	p**	
Ağırlık (g)	355,8±35,1 (294,7-426,6)	“A” KONT (n=7)	418±30,1 (381-467,3)	7,117	0,068
		“B” KUR+POL (n=7)	412±31,2 (363,1-446,9)		
		“C” POL (n=7)	371,3±25,9 (332,9-414,8)		
		“D” KUR (n=7)	429,8±58,0 (360,8-495,1)		

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

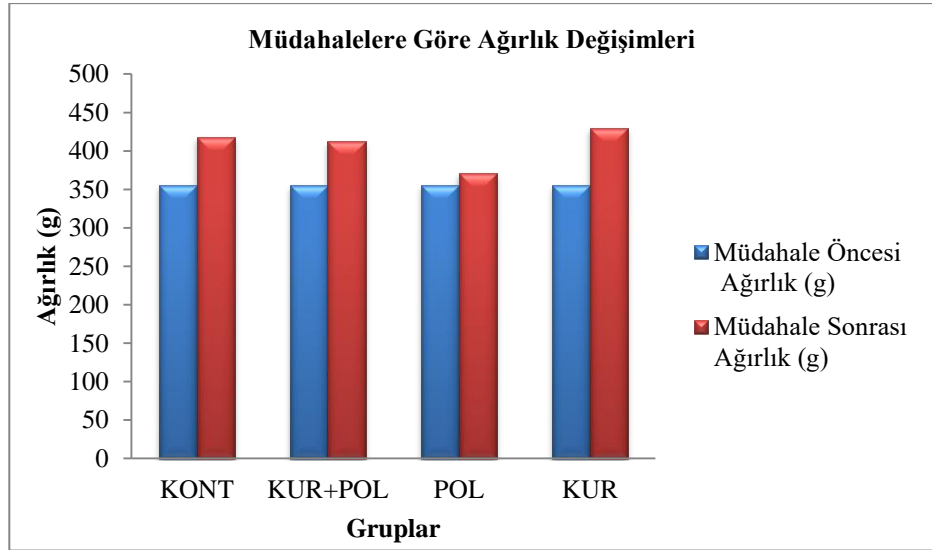
Obezite geliştikten sonra 6 hafta yapılan farklı müdahalelerin ardından en az ağırlık ortalamasına sahip grup POL grubu olurken bu grubu sırasıyla KUR+POL, KONT ve KUR grupları takip etmiştir (p>0,05).

Kurkumin ve poliamin müdahalesi yapılan deney hayvanlarının haftalık ağırlık değişimleri Şekil 6.2’de gösterilmiştir.



Şekil 6.2. Kurkumin ve poliamin müdahalesi yapılan deney hayvanlarının haftalık ağırlık değişimleri

Sıçanlarda obezite geliştikten sonra yapılan farklı müdahalelere göre haftalık ortalama ağırlık değerleri ve grupların, obezite başlangıcına göre değişimleri (Δ) Şekil 6.3 ile Tablo 6.4’de gösterilmiştir.



Şekil 6.3. Grupların ağırlık değişimi

Tablo 6.4. Obezite başlangıç ve son ağırlık ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Obezite Başlangıç (n=28)	Müdahale Son		Ölçümler arası		
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*	
Ağırlık (g)	355,8 \pm 35,1 (294,7-426,6)	“A” KONT (n=7)	418 \pm 30,1 (381-467,3)	+62,2	-2,366	0,018 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	412 \pm 31,2 (363,1-446,9)	+56,2	-2,366	0,018 ^b
		“C” POL (n=7)	371,3 \pm 25,9 (332,9-414,8)	+15,5	-2,366	0,018 ^b
		“D” KUR (n=7)	429,8 \pm 58,0 (360,8-495,1)	+74	-2,366	0,018 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

Buna göre, deney sonunda POL grubunda ortalama 15,5 g ağırlık artışı olurken KUR+POL grubunda ortalama 56,2 g; KONT grubunda ortalama 62,2 g; KUR grubunda ise ortalama 74 g ağırlık artışı kaydedilmiştir (p<0,05).

6.4. DeneY Hayvanlarının Serum Poliamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sıçanların deneY başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu toplam serum poliamin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deneY grupları arasındaki fark Tablo 6.5’de gösterilmiştir.

Tablo 6.5. Toplam poliamin düzeylerinin deneY başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deneY grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28) $\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Müdahale Başlangıç (n=28) $\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Ölçümler arası		Müdahale Son $\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Gruplar arası	
			Z	p*		χ^2	p**
Toplam Poliamin (ppm)	58,32±12,29 (33-78)	62,53±12,97 (43-88)	-1,665	0,096	“A” KONT (n=7) 41,57±6,63 ^d (31-49)	17,85	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7) 76,29±8,36 ^e (68-89)		
					“C” POL (n=7) 47,71±1,79 (45-50)		
					“D” KUR (n=7) 54,86±12,05 ^h (40-69)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

**p değeri Kruskall Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı p<0,001 düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için p<0,05

^eGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için p<0,05

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için p<0,05

DeneY başlangıcında 28 hayvanın serum poliamin düzeyleri ortalama 58,32 ppm iken obezite geliştikten sonra bu değer ortalama 62,53 ppm’e yükselmiştir fakat ölçümler arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Müdahaleler sonrası gruplar arası toplam poliamin düzeyleri tekrar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmıştır (p<0,001). KONT grubu ile KUR+POL grubu arasında; KUR+POL grubu ile POL grubu arasında ve KUR+POL grubu ile KUR grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sıçanlarda obezite geliştikten sonra yapılan farklı müdahalelere göre ortalama toplam poliamin değerleri ve grupların, obezite başlangıcına göre değişimleri (Δ) Tablo 6.6 ve Şekil 6.4’de gösterilmiştir.

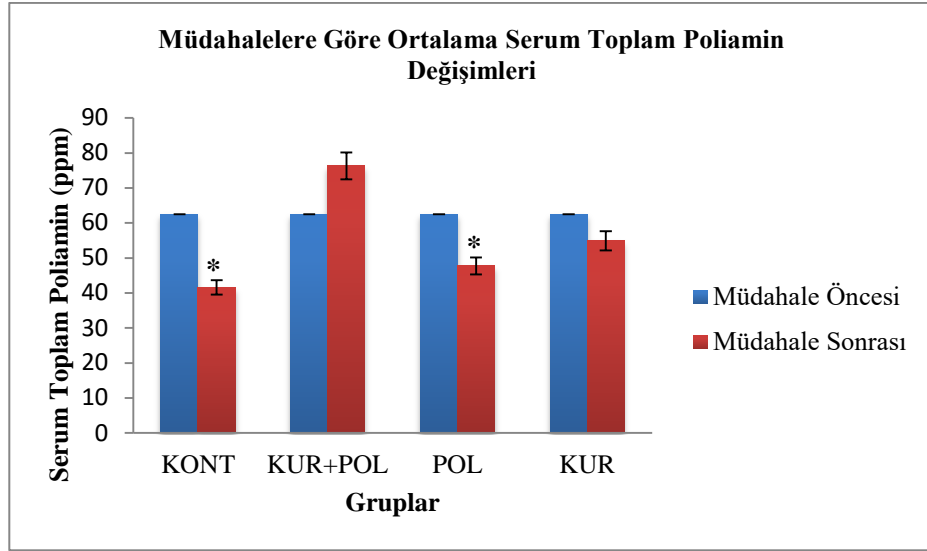
Tablo 6.6. Toplam poliamin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
Toplam Poliamin (ppm)	62,53 \pm 12,97 (43-88)	“A” KONT (n=7)	41,57 \pm 6,63 (31-49)	-20,96	-2,366	0,018 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	76,29 \pm 8,36 (68-89)	+13,76	-1,933	0,053
		“C” POL (n=7)	47,71 \pm 1,79 (45-50)	-14,82	-2,388	0,017 ^b
		“D” KUR (n=7)	54,86 \pm 12,05 (40-69)	-7,67	-1,207	0,227

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

Buna göre; serum toplam poliamin değerlerinde KUR+POL grubunda meydana gelen ortalama 13,76 ppm’lik artış ile KUR grubunda meydana gelen ortalama 7,67 ppm’lik azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0,05); KONT grubunda ortalama 20,96 ppm azalma ile POL grubunda ortalama 14,82 ppm azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.4. Grupların ortalama serum toplam poliamin düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum putresin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.7’de gösterilmiştir.

Tablo 6.7. Serum putresin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son	Gruplar arası		
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	χ^2	p**	
Putresin (ppm)	8,1±2,27 (4,13-9,7)	7,89±2,56 (4,58-10,8)	-0,638	0,524	“A” KONT (n=7)	4,13±0,09 ^{d, e} (4,03-4,28)	25,34	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7)	10,5±0,98 ^{g, h} (10,39-10,65)		
					“C” POL (n=7)	8,26±0,11 ⁱ (8,09-8,4)		
					“D” KUR (n=7)	5,95±0,31 ^f (5,45-6,25)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır. **p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

ⁱGrup C ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

Serum putresin değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre azalmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken müdahaleler sonucu gruplar arasında serum putresin değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre, gruplar arasında en düşük ortalama serum putresin değeri KONT grubunda sonrasında sırasıyla KUR, POL ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir ($p<0,05$).

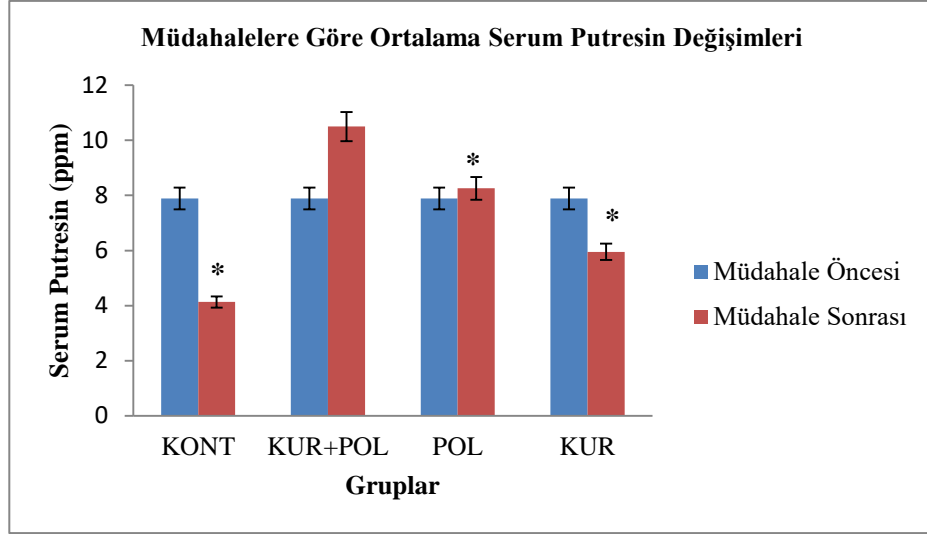
Ortalama serum putresin değerlerinin obezite geliştikten sonra ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.8 ve Şekil 6.5’de gösterilmiştir. Buna göre, KONT grubunda 3,76 ppm’lik azalma ile KUR grubunda 1,94 ppm’lik azalma ve POL grubunda 0,37 ppm’lik artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 6.8. Serum putresin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		lmler arası	
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
Putresin (ppm)	7,89 \pm 2,56 (4,58-10,8)	“A” KONT (n=7)	4,13 \pm 0,09 (4,03-4,28)	-3,76	-2,384	0,017 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	10,5 \pm 0,98 (10,39-10,65)	+2,61	-1,690	0,091
		“C” POL (n=7)	8,26 \pm 0,11 (8,09-8,4)	+0,37	-2,371	0,018 ^b
		“D” KUR (n=7)	5,95 \pm 0,31 (5,45-6,25)	-1,94	-2,371	0,018 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.5. Grupların ortalama serum putresin düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu ortalama serum spermidin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.9’da gösterilmiştir.

Tablo 6.9. Serum spermidin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	χ^2	p**	
Spermidin (ppm)	9,83±1,04 (8,45-11,6)	9,96±1,89 (7-12,6)	-1,036	0,300	“A” KONT (n=7)	10,94±0,26 ^{d,e} (10,55-11,14)	25,34	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7)	12,42±0,10 ^{g,h} (12,29-12,57)		
					“C” POL (n=7)	7,75±0,29 ⁱ (7,45-8,10)		
					“D” KUR (n=7)	7,22±0,14 ^f (7,02-7,43)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır. **p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

ⁱGrup C ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

Ortalama serum spermidin değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre çok az miktarda artış göstermiştir. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken müdahaleler sonucu gruplar arasında serum spermidin değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre; gruplar arasında en düşük ortalama serum spermidin değeri KUR grubunda, sonrasında sırasıyla POL, KONT ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir ($p<0,05$).

Serum spermidin değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.10 ve Şekil 6.6’da gösterilmektedir.

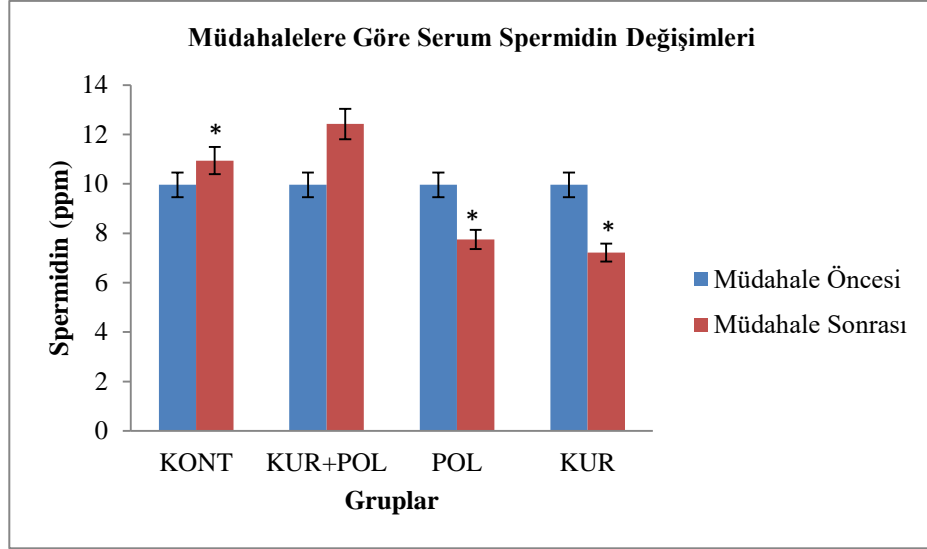
Tablo 6.10. Serum spermidin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		lmler arası	
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
Spermidin (ppm)	9,96 \pm 1,89 (7-12,6)	“A” KONT (n=7)	10,94 \pm 0,26 (10,55-11,14)	+0,98	-2,371	0,018 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	12,42 \pm 0,10 (12,29-12,57)	+2,46	-0,946	0,344
		“C” POL (n=7)	7,75 \pm 0,29 (7,45-8,10)	-2,21	-2,366	0,018 ^b
		“D” KUR (n=7)	7,22 \pm 0,14 (7,02-7,43)	-2,74	-2,197	0,028 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

Müdahale başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında POL grubunda 2,21 ppm’lik azalma ile KUR grubunda 2,74 ppm’lik azalma ve KONT grubunda 0,98 ppm’lik artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.6. Grupların ortalama serum spermidin düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum spermin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.11’de gösterilmiştir.

Tablo 6.11. Serum spermin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası		
			$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	χ^2	p**
Spermin (ppm)	8,13±2,98 (3,19-11,7)	8,33±4,38 (3,65-13,2)	-0,638	0,524	“A” KONT (n=7)	3,43±0,09 ^{d, e} (3,29-3,56)	25,34	0,000 ^a	
					“B” KUR+POL (n=7)	12,85±0,29 ^{g, h} (12,51-13,15)			
					“C” POL (n=7)	7,53±0,12 ⁱ (7,36-7,7)			
					“D” KUR (n=7)	4,27±0,19 ^f (4,03-4,57)			

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır;

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

ⁱGrup C ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

Ortalama serum spermin değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre çok az miktarda artış göstermiştir. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken müdahaleler sonucu gruplar arasında ortalama serum spermin değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p < 0,001$). Buna göre; gruplar arasında en düşük ortalama serum spermin değeri KONT grubunda, sonrasında sırasıyla KUR, POL ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir ($p < 0,05$).

Serum spermin değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.12 ve Şekil 6.7’de gösterilmiştir.

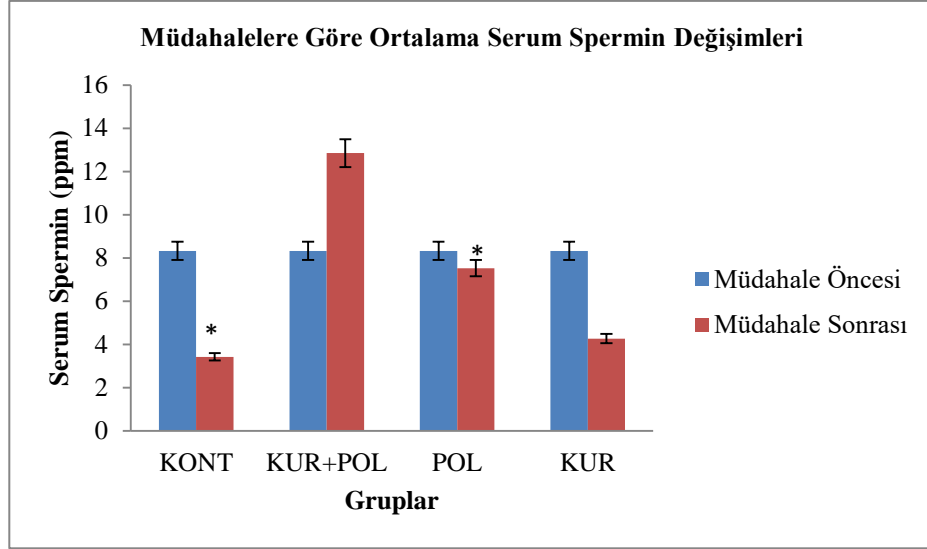
Tablo 6.12. Serum spermin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*	
Spermin (ppm)	8,33 \pm 4,38 (3,65-13,2)	“A” KONT (n=7)	3,43 \pm 0,09 (3,29-3,56)	-4,9	-2,392	0,017 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	12,85 \pm 0,29 (12,51-13,15)	+4,52	-0,734	0,463
		“C” POL (n=7)	7,53 \pm 0,12 (7,36-7,7)	-0,8	-2,366	0,018 ^b
		“D” KUR (n=7)	4,27 \pm 0,19 (4,03-4,57)	-4,06	-1,859	0,063

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p < 0,05$ düzeyindedir.

Müdahale başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında KONT grubunda ortalama 4,9 ppm’lik azalma ile POL grubunda ortalama 0,8 ppm’lik azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.7. Grupların ortalama serum spermin düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum kadaverin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.13’de gösterilmiştir.

Tablo 6.13. Serum kadaverin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)			
						χ^2	p**	
Kadaverin (ppm)	8,54±0,59 (7,5-9,6)	8,17±1,56 (5,1-10,6)	-0,000	1,000	“A” KONT (n=7)	8,14±0,29 ^{d, e} (7,7-8,5)	25,19	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7)	9,19±0,37 ^{g, h} (8,6-9,7)		
					“C” POL (n=7)	7,39±0,64 ⁱ (6,5-8,3)		
					“D” KUR (n=7)	5,14±0,61 ^f (4,3-6)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^eGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

ⁱGrup C ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

Ortalama serum kadaverin değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre azalmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasıyla birlikte müdahaleler sonucu gruplar arasında ortalama serum kadaverin değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre gruplar arasında en düşük ortalama serum kadaverin değeri KUR grubunda sonrasında sırasıyla POL, KONT ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir ($p<0,05$).

Serum kadaverin değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.14. ve Şekil 6.8.'de gösterilmiştir.

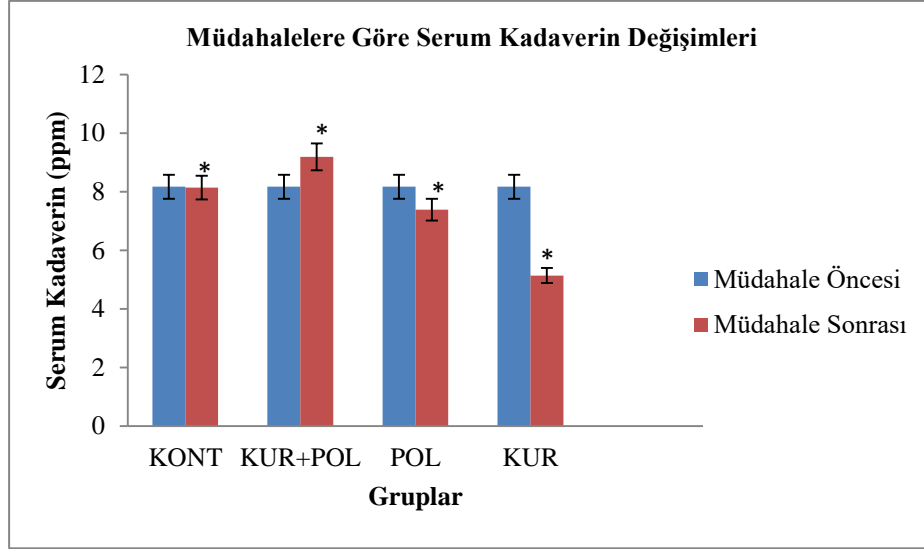
Tablo 6.14. Serum kadaverin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
Kadaverin (ppm)	8,17 \pm 1,56 (5,1-10,6)	“A” KONT (n=7)	8,14 \pm 0,29 (7,7-8,5)	-0,03	-2,460	0,014 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	9,19 \pm 0,37 (8,6-9,7)	+1,02	-2,388	0,017 ^b
		“C” POL (n=7)	7,39 \pm 0,64 (6,5-8,3)	-0,78	-2,366	0,018 ^b
		“D” KUR (n=7)	5,14 \pm 0,61 (4,3-6)	-3,03	-2,375	0,018 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

Müdahale başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında yapılan müdahalelerle birlikte meydana gelen ortalama serum kadaverin değerleri değişimleri tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Buna göre; KUR grubunda 3,03 ppm, POL grubunda 0,78 ppm KONT grubunda 0,03 ppm azalma olurken, KUR+POL grubunda 1,02 ppm artış kaydedilmiştir.



*Müdahale öncesine göre p<0,05

Şekil 6.8. Grupların ortalama serum kadaverin düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum N-asetil putresin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.15’de gösterilmiştir.

Tablo 6.15. Serum N-Asetil putresin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	χ^2	p**	
N-Asetil putresin (ppm)	6,28±1,21 (4,3-8,5)	7,56±1,75 (4,8-1,5)	-2,279	0,023 ^b	“A” KONT (n=7)	6,94±0,29 ^{d, e} (6,5-7,3)	25,68	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7)	8,41±0,58 ^{g, h} (7,6-9,1)		
					“C” POL (n=7)	4,61±0,68 ⁱ (3,6-5,5)		
					“D” KUR (n=7)	5,71±0,42 ^f (5,1-6,2)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı p<0,001 düzeyindedir.

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için p<0,05

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için p<0,05

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için p<0,05

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

ⁱGrup C ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

Ortalama serum N-asetil putresin değerleri obezite geliştikten sonra deney başlangıcına göre anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,05$). Müdahaleler sonrası da gruplar arasında ortalama serum N-asetil putresin değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre; gruplar arasında en düşük ortalama serum N-asetil putresin değeri POL grubunda, sonrasında sırasıyla KUR, KONT ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir ($p<0,05$).

Serum N-asetil putresin değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.16 ve Şekil 6.9'da gösterilmektedir.

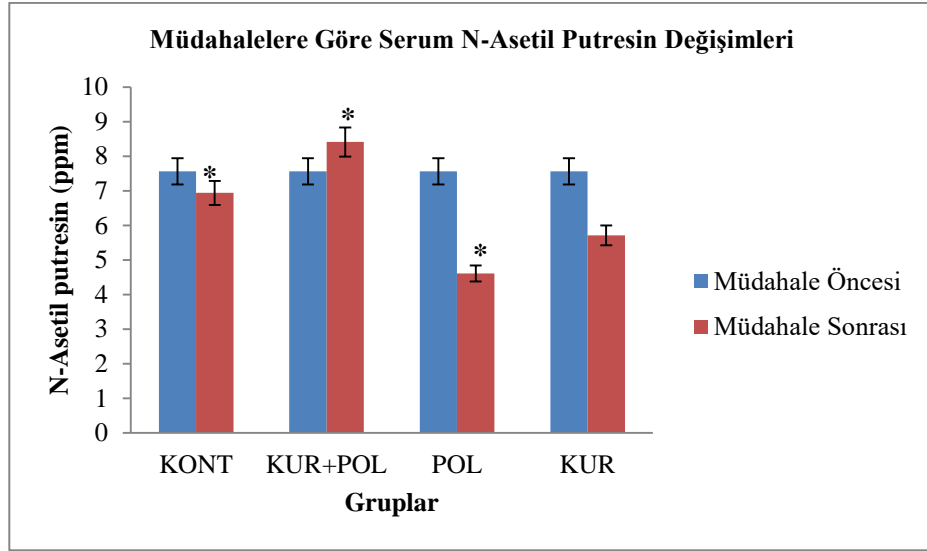
Tablo 6.16. Serum N-Asetil putresin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
N-Asetil putresin (ppm)	7,56 \pm 1,75 (4,8-1,5)	"A" KONT (n=7)	6,94 \pm 0,29 (6,5-7,3)	-0,62	-2,414	0,016 ^b
		"B" KUR+POL (n=7)	8,41 \pm 0,58 (7,6-9,1)	+0,85	-2,401	0,016 ^b
		"C" POL (n=7)	4,61 \pm 0,68 (3,6-5,5)	-2,95	-2,388	0,017 ^b
		"D" KUR (n=7)	5,71 \pm 0,42 (5,1-6,2)	-1,85	-1,294	0,196

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

Müdahale başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında, KONT grubunda meydana gelen 0,62 ppm azalma ile POL grubunda meydana gelen 2,95 ppm'lik azalma ve KUR+POL grubunda meydana gelen 0,85 ppm'lik artma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.9. Grupların ortalama serum N-asetil putresin düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum arjinin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.17’de gösterilmiştir.

Tablo 6.17. Serum arjinin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son	Gruplar arası	
	$\bar{x} \pm SS$. (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS$. (min.-maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS$. (min.-maks.)	χ^2	p**
Arjinin (ppm)	6,71±3,39 (0,6-10,6)	7,01±3,93 (1,5-11,6)	-0,638	0,523	“A” KONT (n=7)	25,35	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7)		
					“C” POL (n=7)		
					“D” KUR (n=7)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^bFarkların anlamlılığı $p < 0,05$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

ⁱGrup C ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

Ortalama serum arjinin değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre artmıştır. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı değilken müdahaleler sonucu gruplar arasında ortalama serum arjinin değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre; gruplar arasında en düşük ortalama serum arjinin değeri KONT grubunda, sonrasında sırasıyla KUR, POL ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir ($p<0,05$).

Serum arjinin değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.18 ve Şekil 6.10'da gösterilmiştir.

Tablo 6.18. Serum arjinin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

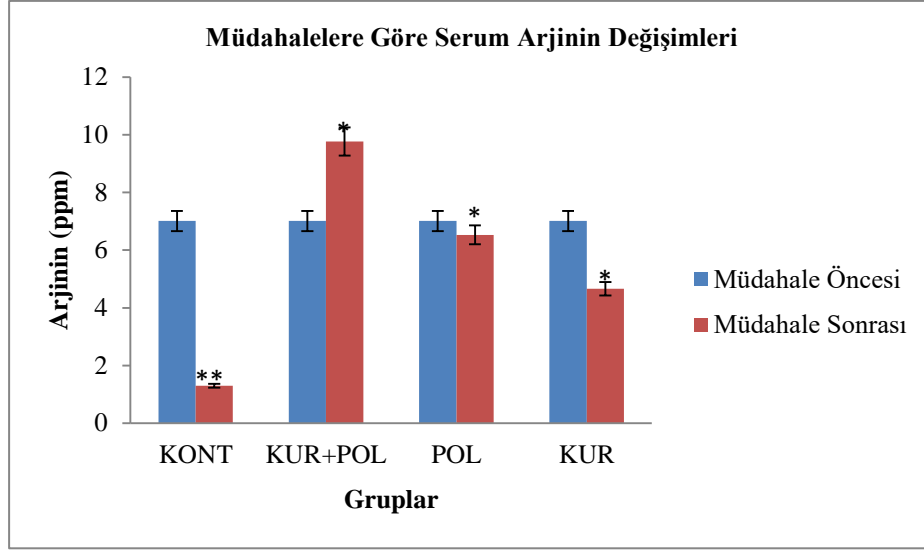
	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*	
Arjinin (ppm)	7,01 \pm 3,93 (1,5-11,6)	"A" KONT (n=7)	1,3 \pm 0,22 (1-1,6)	-5,71	-2,646	0,008 ^c
		"B" KUR+POL (n=7)	9,76 \pm 0,72 (9-10,9)	+2,75	-2,384	0,017 ^b
		"C" POL (n=7)	6,53 \pm 0,84 (5,4-7,6)	-0,48	-2,371	0,018 ^b
		"D" KUR (n=7)	4,66 \pm 0,49 (4-5,3)	-2,35	-2,214	0,027 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir;

^cFarkların anlamlılığı $p<0,01$ düzeyindedir.

Obezite başlangıç ölçümü ile karşılaştırıldığında KONT grubunda ortalama serum arjinin düzeyinde meydana gelen 5,71 ppm azalma istatistiksel olarak ileri düzey anlamlıdır ($p<0,001$). Diğer müdahale gruplarında da başlangıç serum arjinin ölçüm ortalaması ile son ölçümler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$;

**Müdahale öncesine göre $p < 0,01$

Şekil 6.10. Grupların ortalama serum arjinin düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum N-asetil L-sistein değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.19’da gösterilmiştir.

Tablo 6.19. Serum N-asetil L sistein düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası	
	$\bar{x} \pm SS$ (min.- maks.)	$\bar{x} \pm SS$ (min.- maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS$ (min.- maks.)	χ^2	p**	
N-asetil L sistein (ppm)	3,48±31,74 (0,8-6,8)	3,39±1,89 (0,2-5,8)	-0,639	0,523	“A” KONT (n=7)	6,2±0,22 ^{d, e} (5,9-6,5)	23,04	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7)	4,6±0,46 ^{g, h} (4-5,3)		
					“C” POL (n=7)	1,59±0,62 (0,7-2,4)		
					“D” KUR (n=7)	1,97±0,74 ^f (1-3)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır;

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

Ortalama serum N-asetil L-sistein değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre azalmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken müdahaleler sonucu gruplar arasında ortalama serum N-asetil L-sistein değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). KONT grubu ve KUR+POL grubu ile tüm müdahale grupları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Serum N-asetil L sistein değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.20 ve Şekil 6.11’de gösterilmiştir.

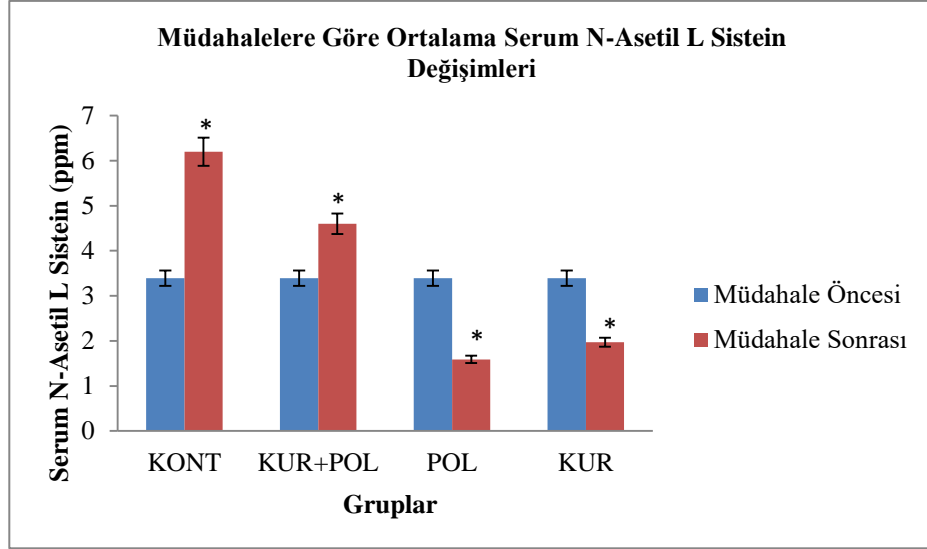
Tablo 6.20. Serum N-asetil L sistein düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)	Müdahale Son		Ölçümler arası		
		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
N-asetil L sistein (ppm)	3,39 \pm 1,89 (0,2-5,8)	“A” KONT (n=7)	6,2 \pm 0,22 (5,9-6,5)	+2,81	-2,375	0,018 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	4,6 \pm 0,46 (4-5,3)	+1,21	-2,456	0,014 ^b
		“C” POL (n=7)	1,59 \pm 0,62 (0,7-2,4)	-1,8	-2,371	0,018 ^b
		“D” KUR (n=7)	1,97 \pm 0,74 (1-3)	-1,42	-2,375	0,018 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

Müdahale başlangıç ölçümü ile karşılaştırıldığında KONT grubunda ortalama serum N-asetil L sistein düzeyinde meydana gelen 2,81 ppm artış ve KUR+POL grubunda meydana gelen 1,21 ppm artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Aynı zamanda POL ve KUR gruplarında meydana gelen sırasıyla 1,8 ppm ve 1,42 ppm azalma da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.11. Grupların ortalama serum N-asetil L sistein düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum GABA değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.21’de gösterilmiştir.

Tablo 6.21. Serum GABA düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Müdahale Son					
			Ölçümler arası		$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	Gruplar arası		
			Z	p*		χ^2	p**	
GABA (ppm)	1,57±0,96 (0,1-3,2)	3,57±2,83 (0,2-8,7)	-2,896	0,004 ^c	“A” KONT (n=7)	0,4±0,22 ^{d,e} (0,1-0,7)	22,51	0,000 ^a
					“B” KUR+POL (n=7)	7,63±0,53 ^{g,h} (6,9-8,3)		
					“C” POL (n=7)	1,09±0,49 (0,4-1,8)		
					“D” KUR (n=7)	1,69±0,57 ^f (1-2,5)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır;

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^cFarkların anlamlılığı $p < 0,01$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$.

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$.

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$.

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

Ortalama serum GABA değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,01$). Gruplar arasında ortalama serum GABA değerlerinde de istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). KONT grubu ve KUR+POL grubu ile tüm müdahale grupları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Serum GABA değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.22 ile Şekil 6.12’de gösterilmiştir.

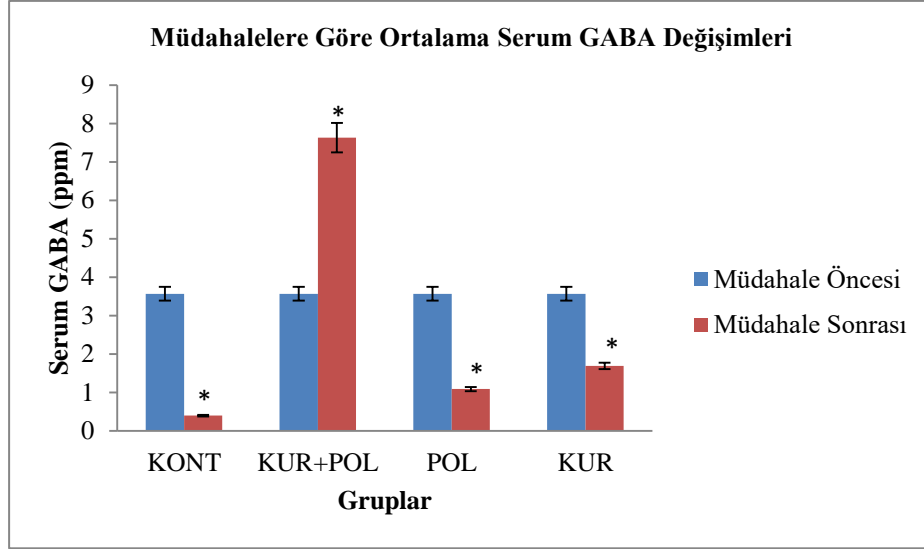
Tablo 6.22. Serum GABA düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)	Müdahale Son		Ölçümler arası		
		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
GABA (ppm)	3,57 \pm 2,83 (0,2-8,7)	“A” KONT (n=7)	0,4 \pm 0,22 (0,1-0,7)	-3,17	-2,371	0,018 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	7,63 \pm 0,53 (6,9-8,3)	+4,06	-2,414	0,016 ^b
		“C” POL (n=7)	1,09 \pm 0,49 (0,4-1,8)	-2,48	-2,530	0,011 ^b
		“D” KUR (n=7)	1,69 \pm 0,57 (1-2,5)	-1,88	-2,239	0,017 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

Müdahale başlangıç ölçümü ile karşılaştırıldığında KONT, POL ve KUR gruplarında ortalama serum GABA düzeyinde meydana gelen sırasıyla 3,17 ppm, 2,48 ppm ve 1,88 ppm azalma ve KUR+POL grubunda meydana gelen 4,06 ppm artma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.12. Grupların ortalama serum GABA düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum agmatin değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.23’de gösterilmiştir.

Tablo 6.23. Serum agmatin düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası		
			$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	χ^2	p**
Agmatin (ppm)	1,13±1,09 (0,1-3,5)	1,78±1,27 (0,0-4,3)	-1,755	0,079	“A” KONT (n=7)	0,21±0,89 ^{d,e} (0,1-0,3)	19,77	0,000 ^a	
					“B” KUR+POL (n=7)	2,54±0,5 ^{g, h} (1,9-3,3)			
					“C” POL (n=7)	0,5±0,22 (0,2-0,8)			
					“D” KUR (n=7)	0,83±0,51 ^f (0,1-1,5)			

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır;

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı $p < 0,001$ düzeyindedir.

^dGrup A ile grup B ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$.

^eGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p < 0,05$.

^fGrup A ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

^gGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$.

^hGrup B ile grup D ölçümleri arasındaki fark için $p<0,05$

Ortalama serum agmatin değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değilken, müdahaleler sonucu gruplar arasında ortalama serum agmatin değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). KONT grubu ve KUR+POL grubu ile tüm müdahale grupları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Serum agmatin değerlerinin obezite geliştikten sonra ortalama değeri ve yapılan farklı müdahaleler sonrası gruplara göre değişimleri Tablo 6.24 ve Şekil 6.13'de gösterilmiştir.

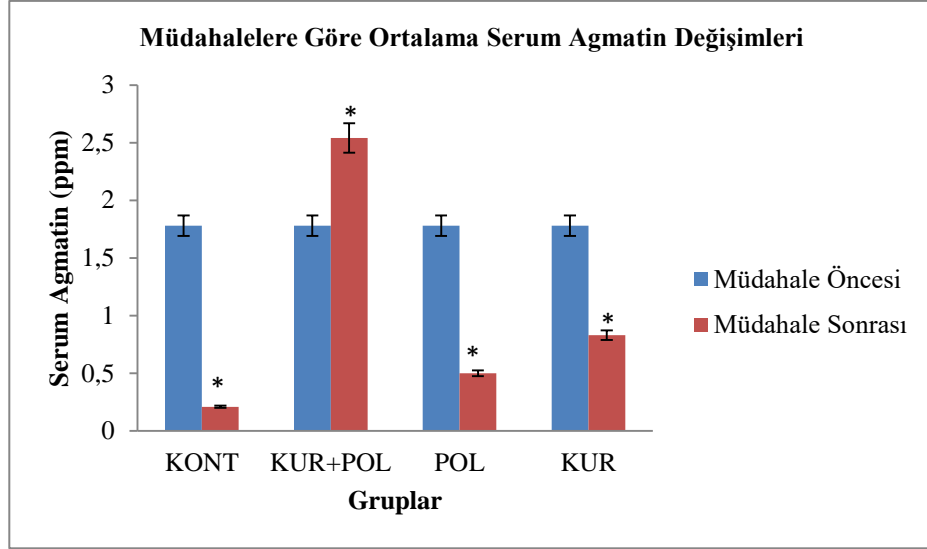
Tablo 6.24. Serum agmatin düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)	Müdahale Son		Ölçümler arası		
		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
Agmatin (ppm)	1,78 \pm 1,27 (0,0-4,3)	"A" KONT (n=7)	0,21 \pm 0,89 (0,1-0,3)	-1,57	-2,214	0,027 ^b
		"B" KUR+POL (n=7)	2,54 \pm 0,5 (1,9-3,3)	+0,76	-2,530	0,011 ^b
		"C" POL (n=7)	0,5 \pm 0,22 (0,2-0,8)	-1,28	-2,366	0,018 ^b
		"D" KUR (n=7)	0,83 \pm 0,51 (0,1-1,5)	-0,95	-2,217	0,027 ^b

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

Obezite başlangıç ölçümü ile karşılaştırıldığında KONT, POL ve KUR gruplarında ortalama serum agmatin düzeyinde meydana gelen sırasıyla 1,57 ppm, 1,28 ppm ve 0,95 ppm azalma ve KUR+POL grubunda meydana gelen 0,76 ppm artma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.13. Grupların ortalama serum agmatin düzeylerinin değişimi

6.5. Deney Hayvanlarının Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum glukoz değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.25’de; obezite geliştikten sonra müdahalelere göre değişimlerdeki ölçümler arası fark ise Tablo 6.26 ve Şekil 6.14’de gösterilmiştir.

Ortalama serum glukoz değerleri, obezite geliştikten sonra başlangıca göre azalmıştır. Bu azalma, istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı iken ($p < 0,001$) müdahaleler sonucu KONT grubunda devam eden azalma anlamlı bulunmamıştır.

Diğer gruplarda ise serum glukoz değerlerinde başlangıca göre artış benzer seyretmiş, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 6.25. Serum glukoz düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	χ^2	p**	
Glukoz (mg/dL)	146,74±16,93 (130-216)	133,25±12,69 (110-158)	-3,645	0,000 ^a	"A" KONT (n=7)	127,57±17,99 (109-163)	4,009	0,260
					"B" KUR+POL (n=7)	153,14±13,08 (129-170)		
					"C" POL (n=7)	151,14±10,67 (137-161)		
					"D" KUR (n=7)	153,14±16,36 (127-180)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

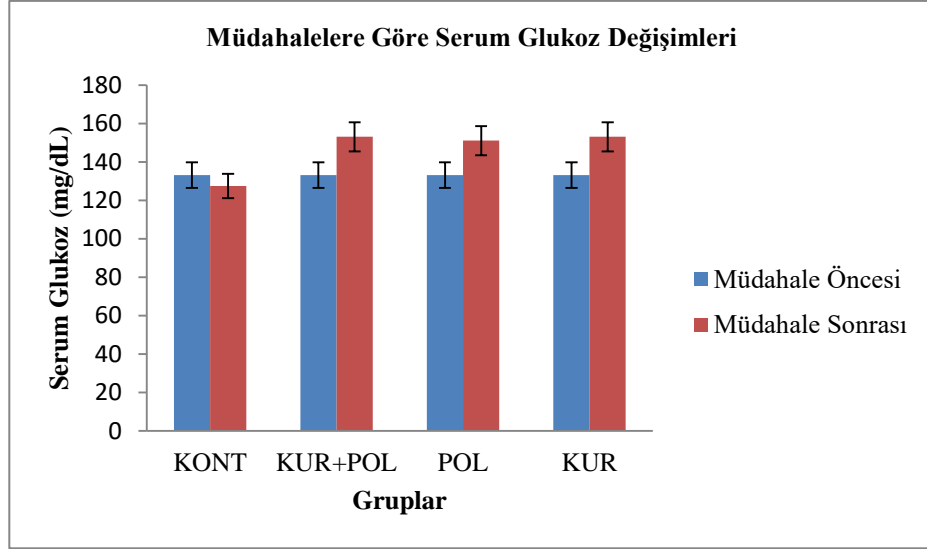
**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^aFarkların anlamlılığı p<0,001 düzeyindedir.

Tablo 6.26. Serum glukoz düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*	
Glukoz (mg/dL)	133,25±12,69 (110-158)	"A" KONT (n=7)	127,57±17,99 (109-163)	-5,68	-1,521	0,128
		"B" KUR+POL (n=7)	153,14±13,08 (129-170)	+19,89	-1,859	0,063
		"C" POL (n=7)	151,14±10,67 (137-161)	+17,89	-1,778	0,075
		"D" KUR (n=7)	153,14±16,36 (127-180)	+19,89	-1,859	0,063

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.



Şekil 6.14. Grupların ortalama serum glukoz düzeylerinin değişimi

Deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum toplam kolesterol değerlerinin ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.27’de; obezite geliştikten sonra müdahalelere göre değişimlerdeki ölçümler arası fark ise Tablo 6.28 ile Şekil 6.15’de gösterilmiştir.

Tablo 6.27. Serum toplam kolesterol düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=28)	Müdahale Başlangıç (n=28)	Ölçümler arası		Müdahale Son	Gruplar arası		
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	χ^2	p**	
Toplam Kolesterol (mg/dL)	112,52±23,97 (88-199)	58,14±9,15 (41-82)	-4,623	0,000 ^a	“A” KONT (n=7)	72,14±12,13 ^c (54-85)	9,129	0,028 ^b
					“B” KUR+POL (n=7)	67,57±8,04 ^e (54-81)		
					“C” POL (n=7)	53±7,98 (44-65)		
					“D” KUR (n=7)	67,57±19,45 (40-102)		

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır;

**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

^cGrup A ile grup C ölçümleri arasındaki fark için p<0,05.

^eGrup B ile grup C ölçümleri arasındaki fark için p<0,05.

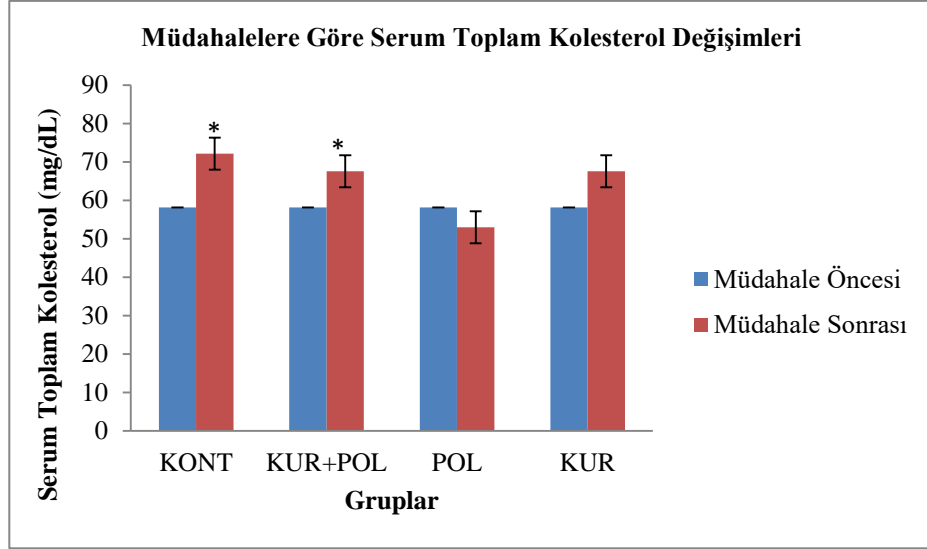
Tablo 6.28. Serum toplam kolesterol düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=28)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)		$\bar{x}\pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
Toplam Kolesterol (mg/dL)	58,14 \pm 9,15 (41-82)	“A” KONT (n=7)	72,14 \pm 12,13 (54-85)	+14	-2,371	0,018 ^b
		“B” KUR+POL (n=7)	67,57 \pm 8,04 (54-81)	+9,43	-2,043	0,041 ^b
		“C” POL (n=7)	53 \pm 7,98 (44-65)	-5,14	-0,314	0,753
		“D” KUR (n=7)	67,57 \pm 19,45 (40-102)	+9,43	-1,016	0,310

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

Ortalama serum toplam kolesterol değerleri obezite geliştikten sonra başlangıca göre azalmıştır (p<0,001). Müdahaleler sonrasında POL grubunda serum toplam kolesterol değeri KONT grubuna göre ve KUR+POL grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p<0,05) düşük bulunmuştur. Müdahale başlangıcına göre KONT grubunda meydana gelen 14 mg/dL artış ile KUR+POL grubunda meydana gelen 9,43 mg/dL artış istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca müdahalenin etkinliğine bakıldığında deney sonunda en düşük serum toplam kolesterol değerinin POL grubunda (53 \pm 7,98 mg/dL) olduğu saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).



*Müdahale öncesine göre $p < 0,05$

Şekil 6.15. Grupların ortalama serum toplam kolesterol düzeylerinin değişimi

Grupların deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonucu serum ALT değerleri ölçüm ortalamaları ve müdahalelere göre deney grupları arasındaki fark Tablo 6.29’da; obezite geliştikten sonra müdahalelere göre değişimlerdeki ölçümler arası fark ise Tablo 6.30 ile Şekil 6.16’da gösterilmiştir.

Tablo 6.29. Serum ALT düzeylerinin deney başlangıç, müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve deney grupları arasındaki fark

	Başlangıç (n=15)	Müdahale Başlangıç (n=9)	Ölçümler arası		Müdahale Son		Gruplar arası			
			$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	Z	p*	$\bar{x} \pm SS.$ (min.- maks.)	χ^2	p**	
ALT (IU/L)	13,47±2,36 (11-19)	10,78±6,99 (0-19)	-0,365	0,715	“A” KONT (n=7) 41,14±9,41 (30-57)	“B” KUR+POL (n=7) 41,57±8,9 (29-55)	“C” POL (n=7) 41,86±6,01 (37-54)	“D” KUR (n=7) 40,86±20,18 (24-79)	0,665	0,881

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır;

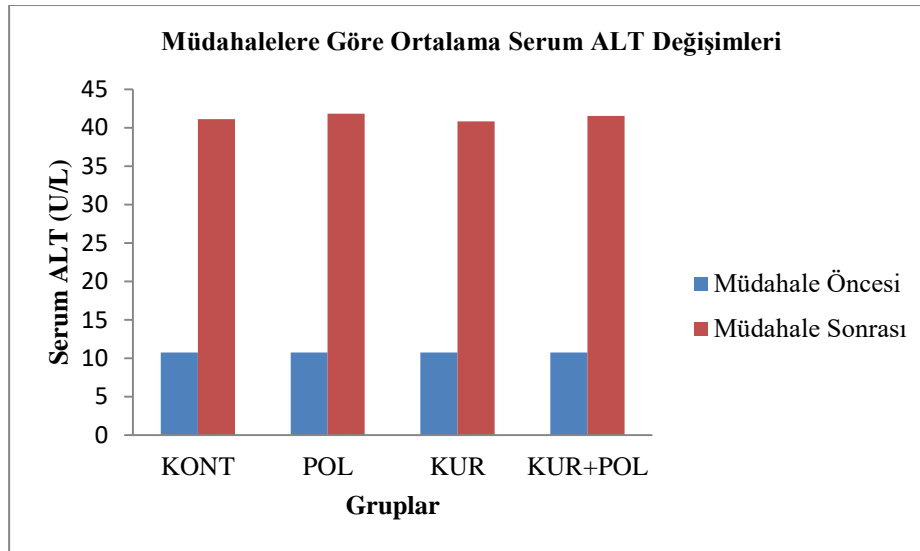
**p değeri Kruskal Wallis Testi ile saptanmıştır.

Tablo 6.30. Serum ALT düzeylerinin müdahale başlangıç ve son ölçüm ortalamaları ve başlangıca göre değişimleri (Δ)

	Müdahale Başlangıç (n=9)		Müdahale Son		Ölçümler arası	
	$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)		$\bar{x} \pm SS.$ (min.-maks.)	Δ	Z	p*
ALT (U/L)	10,78 \pm 6,99 (0-19)	“A” KONT (n=7)	41,14 \pm 9,41 (30-57)	+30,36	-1,604	0,109
		“B” KUR+POL (n=7)	41,57 \pm 8,9 (29-55)	+30,79	N.A.	N.A.
		“C” POL (n=7)	41,86 \pm 6,01 (37-54)	+31,08	-1,826	0,068
		“D” KUR (n=7)	40,86 \pm 20,18 (24-79)	+30,08	N.A.	N.A.

*p değeri Wilcoxon Testi ile saptanmıştır.
N.A: Not Applicable

Ortalama serum ALT değerleri obezite geliştikten sonra da benzer seyretmiş, anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Müdahaleler ile birlikte tüm gruplarda artış devam etmiş ancak gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Şekil 6.16.).



Şekil 6.16. Grupların ortalama serum ALT düzeylerinin değişimi

6.5.1. Deney gruplarına göre müdahale sonu ağırlık ve bazı biyokimyasal parametrelerin korelasyonları

Deney sonunda KONT grubunda ortalama ağırlık ölçümü ile bazı biyokimyasal parametrelerin korelasyonu Tablo 6.31’de gösterilmiştir.

Buna göre, KONT grubunda ağırlık ve serum toplam kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönlü güçlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$; $r=0,775$).

Tablo 6.31. KONT grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları

		n=7					
Müdahale son ölçümleri		1	2	3	4	5	6
1. Ağırlık	r_s	1,000					
	p	-					
2. Glukoz	r_s	0,429	1,000				
	p	0,337	-				
3. Toplam kolesterol	r_s	0,775	0,282	1,000			
	p	0,041 ^b	0,146	-			
4. CRP	r_s	N.D.	N.D.	N.D.	1,000		
	p	-	-	-	-		
5. ALT	r_s	-0,536	0,634	0,555	N.D.	1,000	
	p	0,215	0,066	0,121	-	-	

^bFarkların anlamlılığı $p<0,05$ düzeyindedir.

KUR+POL grubunun deney sonu ortalama ağırlık ölçümü ile bazı biyokimyasal parametrelerin korelasyonu Tablo 6.32’de gösterilmiştir.

Tablo 6.32. KUR+POL grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları

		n=7					
Müdahale son ölçümleri		1	2	3	4	5	6
1. Ağırlık	r _s	1,000					
	p	-					
2. Glukoz	r _s	-0,464	1,000				
	p	0,294	-				
3. Toplam kolesterol	r _s	0,893	-0,107	1,000			
	p	0,007 ^c	0,819	-			
4. CRP	r _s	N.D.	N.D.	N.D.	1,000		
	p	-	-	-	-		
5. ALT	r _s	-0,793	0,829	-0,541	N.D.	1,000	
	p	0,033 ^b	0,021 ^b	0,210	-	-	

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

^cFarkların anlamlılığı p<0,01 düzeyindedir.

Buna göre, KUR+POL grubunda; ağırlık ve serum toplam kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönlü güçlü bir korelasyon (p<0,01, r=0,893); serum ALT düzeyleri arasında ise negatif yönlü güçlü bir korelasyon (p<0,05, r=0,793) olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu grupta, serum ALT düzeyleri ile serum glukoz düzeyleri arasında pozitif yönlü güçlü bir korelasyon (p<0,05, r=0,829) kaydedilmiştir.

POL grubunun deney sonu ortalama ağırlık ölçümü ile bazı biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu Tablo 6.33’de gösterilmiştir.

Tablo 6.33. POL grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları

		n=7					
Müdahale son ölçümleri		1	2	3	4	5	6
1. Ağırlık	r _s	1,000					
	p	-					
2. Glukoz	r _s	-0,571	1,000				
	p	0,180	-				
3. Toplam kolesterol	r _s	0,179	-0,607	1,000			
	p	0,702	0,148	-			
4. CRP	r _s	N.D.	N.D.	N.D.	1,000		
	p	-	-	-	-		
5. ALT	r _s	-0,793	0,126	0,270	N.D.	1,000	
	p	0,033 ^b	0,788	0,558	-	-	

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

^cFarkların anlamlılığı p<0,01 düzeyindedir.

Buna göre, POL grubunda ağırlık ve serum ALT düzeyleri arasında negatif yönlü güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (p<0,05; r=0,793).

KUR grubunun deney sonu ortalama ağırlık ölçümü ile bazı biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu Tablo 6.34’de gösterilmiştir.

Tablo 6.34. KUR grubunun deney sonu ağırlık ölçümü ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonları

		n=7					
Müdahale son ölçümleri		1	2	3	4	5	6
1. Ağırlık	r _s	1,000					
	p	-					
2. Glukoz	r _s	0,071	1,000				
	p	0,879	-				
3. Toplam kolesterol	r _s	0,250	-0,429	1,000			
	p	0,589	0,337	-			
4. CRP	r _s	N.D.	N.D.	N.D.	1,000		
	p	-	-	-	-		
5. ALT	r _s	0,786	0,393	-0,321	N.D.	1,000	
	p	0,036 ^b	0,383	0,482	-	-	

^bFarkların anlamlılığı p<0,05 düzeyindedir.

^cFarkların anlamlılığı p<0,01 düzeyindedir.

Buna göre, KUR grubunda ağırlık ve serum ALT düzeyleri arasında pozitif yönlü güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (p<0,05; r=0,786).

6.6. Deney Hayvanlarının Doku Örneklerinin Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

6.6.1. Yağ dokularına ait değerlendirmeler

Tablo 6.35’de grupların yağ dokularına ilişkin histopatolojik skorlar paylaşılmıştır.

Tablo 6.35. Grupların yağ dokularının toplam histopatolojik skorları

Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$
“A” KONT	9,57 \pm 0,37
“B” KUR+POL	5,20 \pm 0,42
“C” POL	7,00 \pm 0,57
“D” KUR	6,85 \pm 0,26

Buna göre, yağ dokusu için toplam histopatolojik skor KONT grubunda diğer gruplara göre artma eğiliminde ve oluşan patolojik bulgular dejenerasyon yönündedir.

Tablo 6.36’da yağ dokularına ait toplam histopatolojik skorların gruplar arasındaki ilişkisi incelenmiştir.

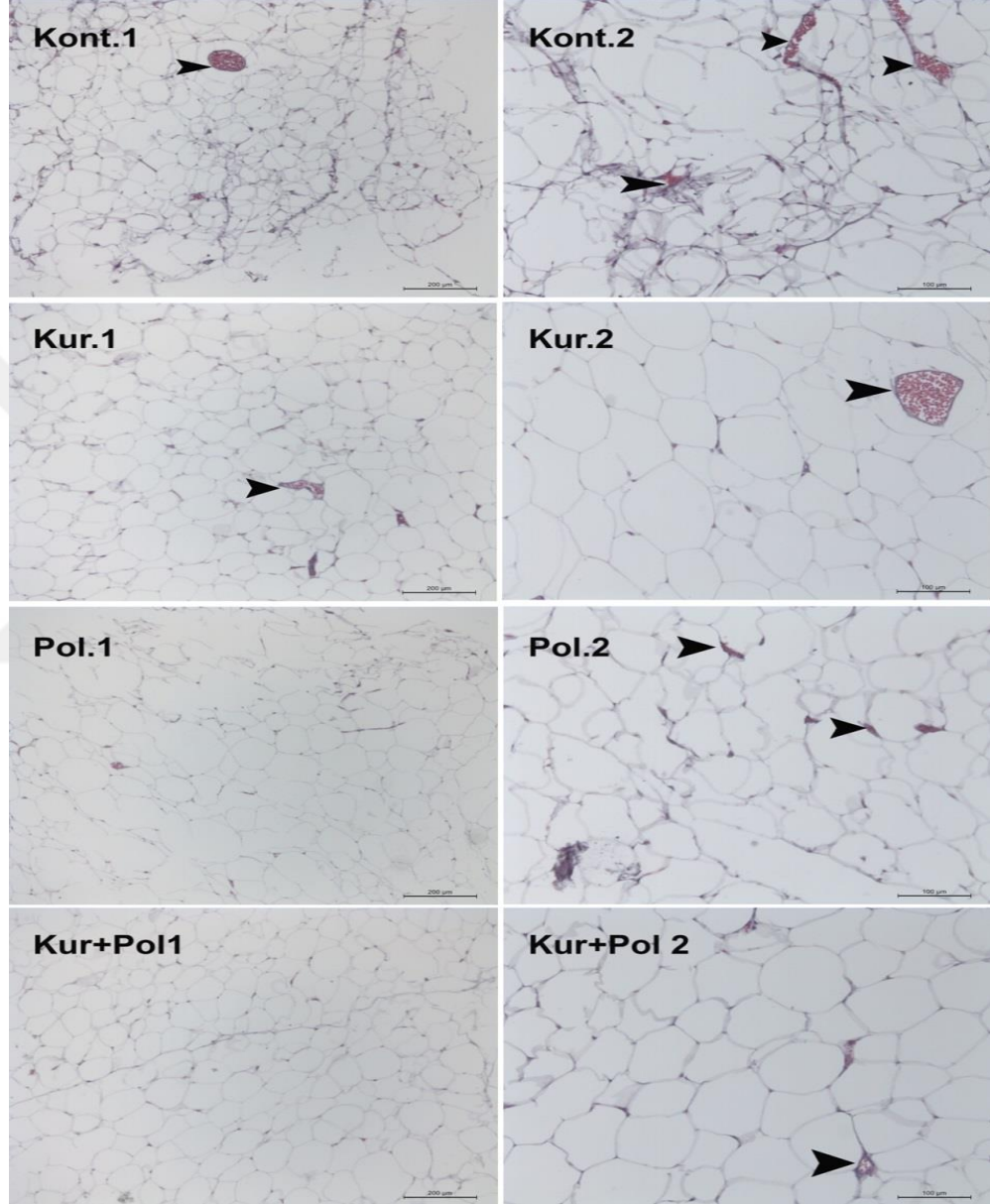
Tablo 6.36. Yağ dokularına ait toplam histopatolojik skorların gruplar arası farkları

Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$	p değeri
KONT&KUR	9,57 \pm 0,37 & 6,85 \pm 0,26	0,001**
KONT&POL	9,57 \pm 0,37 & 7,00 \pm 0,57	0,001**
KONT&KUR+POL	9,57 \pm 0,37 & 5,20 \pm 0,42	0,000***
KUR&POL	6,85 \pm 0,26 & 7,00 \pm 0,57	0,995
KUR&KUR+POL	6,85 \pm 0,26 & 5,20 \pm 0,42	0,066
POL&KUR+POL	7,00 \pm 0,57 & 5,20 \pm 0,42	0,039*

Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

*p <0,05, **p <0,01 ve ***p <0,001

Buna göre; KUR ve POL grupları arasında doku hasarı olarak toplam skor birbirleri arasında çok anlamlı değildir ($p>0,05$). KUR+POL grubunda dokulardaki hasar KONT ve POL gruplarına göre iyileşme yönündedir (Resim 6.1).



Resim 6.1. Sıçanların yağ dokularının hematoxilen-eozin ile boyanması

Resim 6.1’de kontrol ve deney gruplarına ait yağ dokularının hematoksil-eozin ile boyanması gösterilmektedir. Resimlerde siyah oklar, yağ dokusundaki damarların kanama bölgesini işaret etmektedir. KONT grubunda damarların sayıca fazla olduğu yağ dokusundaki hasarı dikkat çekmektedir. KUR+POL grubunda yangısal reaksiyon oldukça azdır. 1 ile gösterilen resimlerde skala 200 mikrometre, 2 ile gösterilen resimlerde skala 100 mikrometre ile belirtilmiştir.

Yağ dokusuna ait NF-κB ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar Tablo 6.37’de gösterilmiştir.

Tablo 6.37. Yağ dokusunun NF-κB ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar

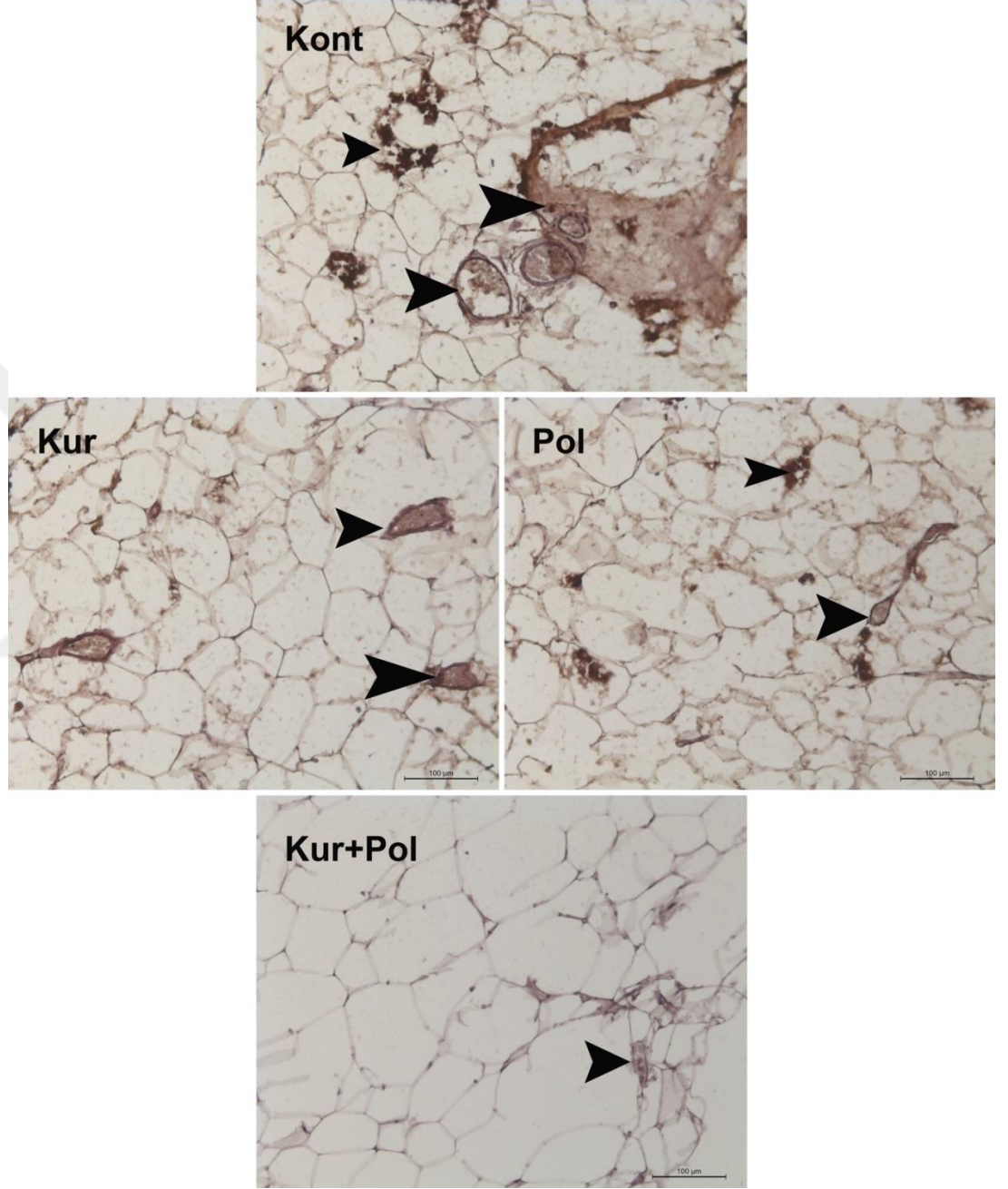
Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$	p değeri
KONT&KUR	46,92 ± 1,01 & 39,48 ± 0,74	0,001**
KONT&POL	46,92 ± 1,01 & 36,35 ± 1,31	0,001**
KONT&KUR+POL	46,92 ± 1,01 & 27,12 ± 1,64	0,000***
KUR&POL	39,48 ± 0,74 & 36,35 ± 1,31	0,995
KUR&KUR+POL	39,48 ± 0,74 & 27,12 ± 1,64	0,004*
POL&KUR+POL	36,35 ± 1,31 & 27,12 ± 1,64	0,060

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

*p <0,05, **p <0,01 ve ***p <0,001

Buna göre, Toplam H-Skor, KONT grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede artmıştır (p<0,001). KONT grubunda oluşan patolojik bulgular NF-κB reaksiyonu ile paraleldir. KUR ve POL grupları arasında doku hasarı olarak toplam skor birbirleri arasında anlamlı değildir (p>0,05). KUR+POL grubunda dokulardaki hasar KONT grubuna göre iyileşme yönündedir (p<0,001).

Kontrol ve deney gruplarının yağ dokusundaki NF- κ B ekspresyonu Resim 6.2'de gösterilmektedir.



Resim 6.2. Sıçanların yağ dokularının NF- κ B ekspresyonu

Resimlerde siyah oklar, yağ dokusundaki damarların kanama bölgesini işaret etmektedir. KONT grubundaki NF-κB aktivasyonunun fazla olduğu kahverengi olmasından anlaşılmaktadır. KONT grubunda damarların sayıca fazla olduğu yağ dokusundaki hasarı dikkat çekmektedir. KUR+POL grubunda NF-κB aktivasyonu azdır. Resimlerde skala 100 mikrometredir.

6.6.2. Karaciğer dokularına ait değerlendirmeler

Karaciğer dokularına ait toplam histopatolojik skorlar ve skorların gruplar arasındaki ilişkisi Tablo 6.38 ve Tablo 6.39’da incelenmiştir.

Tablo 6.38. Grupların karaciğer dokularının toplam histopatolojik skorları

Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$
“A” KONT	10,14 ± 0,34
“B” KUR+POL	4,57 ± 0,43
“C” POL	6,42 ± 0,57
“D” KUR	7,57 ± 0,53

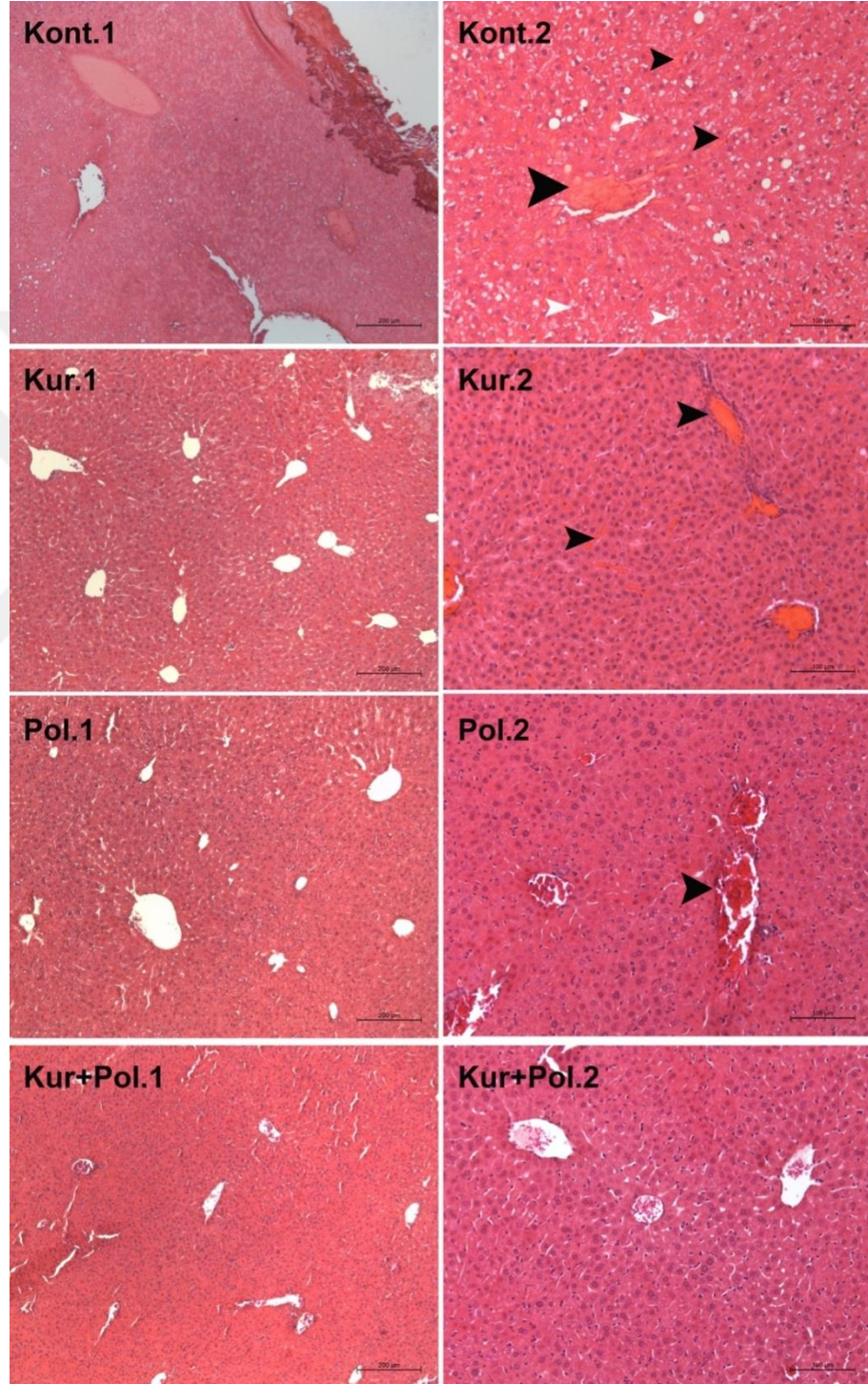
Tablo 6.39. Karaciğer dokularına ait toplam histopatolojik skorların gruplar arası farkları

Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$	p değeri
KONT&KUR	10,14 ± 0,34 & 7,57 ± 0,53	0,001**
KONT&POL	10,14 ± 0,34 & 6,42 ± 0,57	0,001**
KONT&KUR+POL	10,14 ± 0,34 & 4,57 ± 0,43	0,000***
KUR&POL	7,57 ± 0,53 & 6,42 ± 0,57	0,995
KUR&KUR+POL	7,57 ± 0,53 & 4,57 ± 0,43	0,066
POL&KUR+POL	6,42 ± 0,57 & 4,57 ± 0,43	0,039*

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

*p <0,05, **p <0,01 ve ***p <0,00

Buna göre; KUR ve POL grupları arasında doku hasarı olarak toplam skor birbirleri arasında çok anlamlı değildir ($p>0,05$). En yüksek skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KONT grubunda gözlenirken ($p<0,001$), KUR+POL grubunda dokulardaki hasar KONT grubuna göre iyileşme yönündedir ($p<0,001$).



Resim 6.3. Sıçanların karaciğer dokularının hematoksilin-eozin ile boyanması

Resim 6.3’de kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokusundaki hematoksilen-eozin ile boyanması gösterilmektedir. Resimlerde siyah oklar, dokudaki damarların kanama bölgesini; beyaz oklar ise karaciğer hücrelerindeki vokuolleşmeyi işaret etmektedir. KONT grubunda damarların sayıca fazla olduğunu ve hücrelerdeki dejenerasyonu işaret eden vokuolleşme oldukça fazladır. KUR+POL grubunda yangısal reaksiyon oldukça azdır. 1 ile gösterilen resimlerde skala 200 mikrometredir, 2 ile gösterilen resimlerde skala 100 mikrometre ile belirtilmiştir.

Karaciğer dokularına ait NF-κB ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar Tablo 6.40’da gösterilmiştir.

Tablo 6.40. Karaciğer dokusunun NF-κB ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar

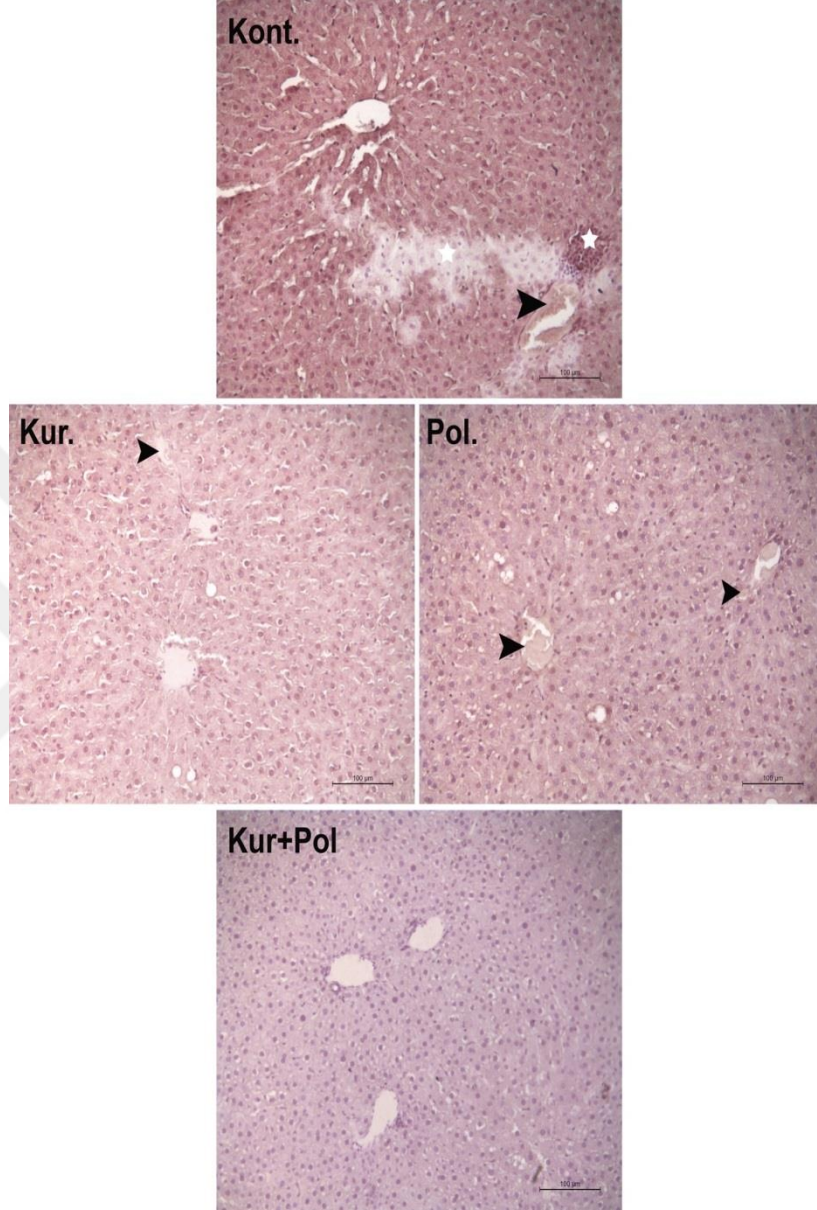
Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$	p değeri
KONT&KUR	42,55 ± 2,04 & 36,90 ± 1,24	0,105
KONT&POL	42,55 ± 2,04 & 35,17 ± 1,69	0,022*
KONT&KUR+POL	42,55 ± 2,04 & 27,54 ± 1,62	0,000***
KUR&POL	36,90 ± 1,24 & 35,17 ± 1,69	0,883
KUR&KUR+POL	36,90 ± 1,24 & 27,54 ± 1,62	0,003**
POL&KUR+POL	35,17 ± 1,69 & 27,54 ± 1,62	0,018*

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

*p <0,05, **p <0,01 ve ***p <0,001

Toplam H-skor, KONT grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede artmıştır. KONT grubunda oluşan inflamasyon NF-κB reaksiyonu ile gözlemlenmiştir. KUR ve POL grupları arasında doku hasarı olarak toplam skor, birbirleri arasında anlamlı değildir (p>0,05). KUR+POL grubunda dokulardaki hasar diğer gruplara göre iyileşme yönündedir.

Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokusundaki NF- κ B ekspresyonu Resim 6.4’de gösterilmiştir.



Resim 6.4. Sıçanların karaciğer dokularının NF- κ B ekspresyonu

Resimlerde siyah oklar, karaciğer dokusundaki damarların kanama bölgesini, beyaz yıldız infiltrasyonu işaret etmektedir. KONT grubundaki NF-κB aktivasyonunun fazla olduğunu kahverengi olmasından anlaşılmaktadır. Kontrol grubunda damarların sayıca fazla olduğu karaciğer dokusundaki hasarı dikkat çekmektedir. KUR+POL grubunda NF-κB aktivasyonu azdır. Resimlerde skala 100 mikrometredir.

6.6.3. Böbrek dokularına ait değerlendirmeler

Böbrek dokularına ait toplam histopatolojik skorlar ve skorların gruplar arasındaki ilişkisi Tablo 6.41 ve Tablo 6.42’de incelenmiştir.

Tablo 6.41. Sıçanların böbrek dokularının toplam histopatolojik skorları

Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$
“A” KONT	9,14 ± 0,77
“B” KUR+POL	5,28 ± 0,29
“C” POL	6,85 ± 0,51
“D” KUR	7,28 ± 0,61

Tablo 6.42. Böbrek dokularına ait toplam histopatolojik skorların gruplar arası farkları

Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$	p değeri
KONT&KUR	9,14 ± 0,77 & 7,28 ± 0,61	0,125
KONT&POL	9,14 ± 0,77 & 6,85 ± 0,51	0,042*
KONT&KUR+POL	9,14 ± 0,77 & 5,28 ± 0,29	0,000***
KUR&POL	7,28 ± 0,61 & 6,85 ± 0,51	0,950
KUR&KUR+POL	7,28 ± 0,61 & 5,28 ± 0,29	0,089
POL&KUR+POL	6,85 ± 0,51 & 5,28 ± 0,29	0,285

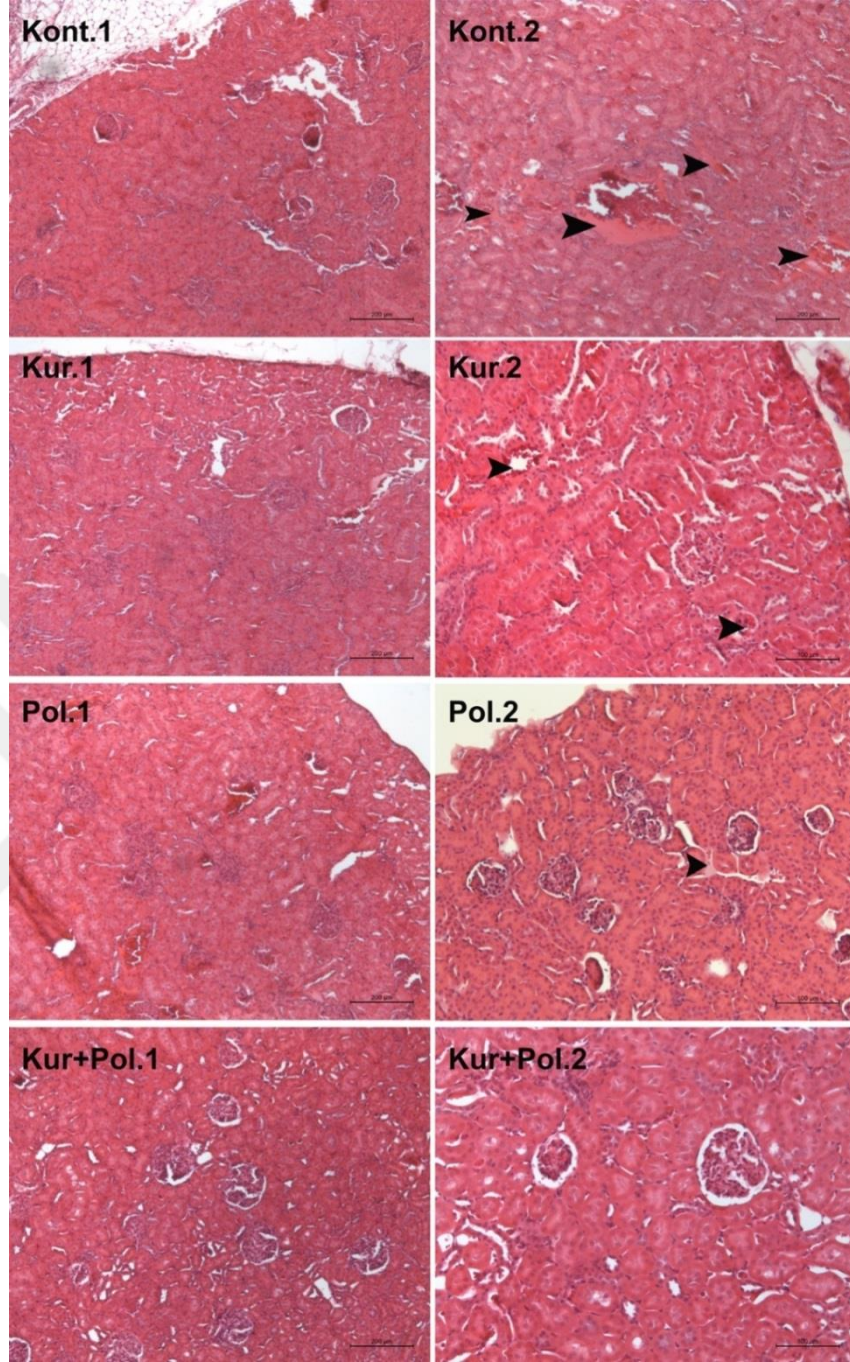
Veriler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

*p < 0,05, **p < 0,01 ve ***p < 0,001

Buna göre; toplam histopatolojik puan KONT grubunda POL ve KUR+POL gruplarına göre anlamlı derecede artmıştır. KONT grubunda oluşan patolojik bulgular dejenerasyon yönündedir. KUR+POL grubunda dokulardaki hasar KONT grubuna kıyasla iyileşme yönündedir ($p<0,001$).

Resim 6.5’de kontrol ve deney gruplarının böbrek dokusundaki hematoksilen-eozin ile boyanmasını göstermektedir.





Resim 6.5. Sıçanların böbrek dokularının hematoksisilen-eozin ile boyanması

Resimlerde siyah oklar, böbrek dokusundaki damarların kanama bölgesini işaret etmektedir. KONT grubunda damarların sayıca fazla olduğu böbrek dokusundaki hasarı dikkat çekmektedir. KUR+POL grubunda yangısal reaksiyon oldukça azdır. 1 ile gösterilen resimlerde skala 200 mikrometredir, 2 ile gösterilen resimlerde skala 100 mikrometre ile belirtilmiştir.

Böbrek dokusunun NF- κ B ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar Tablo 6.43'de gösterilmiştir.

Tablo 6.43. Böbrek dokusunun NF- κ B ekspresyon ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar

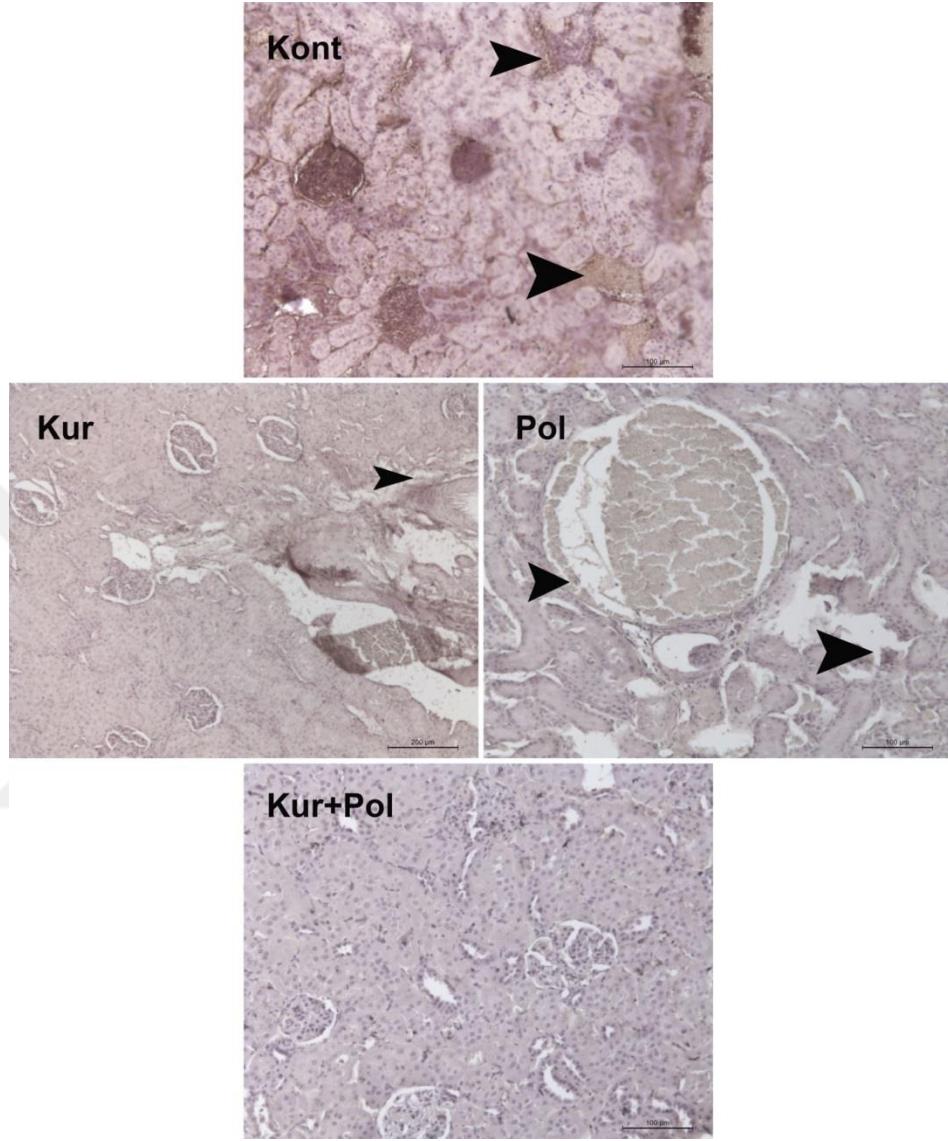
Grup Adı	$\bar{x} \pm SS.$	p değeri
KONT&KUR	42,90 \pm 2,07 & 36,52 \pm 1,99	0,120
KONT&POL	42,90 \pm 2,07 & 37,08 \pm 1,695	0,175
KONT&KUR+POL	42,90 \pm 2,07 & 28,92 \pm 1,99	0,000***
KUR&POL	36,52 \pm 1,99 & 37,08 \pm 1,70	0,997
KUR&KUR+POL	36,52 \pm 1,99 & 28,92 \pm 1,99	0,049*
POL&KUR+POL	37,08 \pm 1,70 & 28,92 \pm 1,99	0,031*

Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

*p <0,05, **p <0,01 ve ***p <0,001

Toplam H-Skor, KONT grubunda KUR+POL grubuna göre anlamlı derecede artmıştır (p<0,001). KONT grubunda oluşan inflamasyon NF- κ B reaksiyonu ile gözlemlenmiştir. KUR ve POL grupları arasında doku hasarı olarak toplam skor birbirleri arasında çok anlamlı değildir (p>0,05). KUR+POL grubunda dokulardaki hasar KONT grubuna göre iyileşme yönündedir (p<0,001).

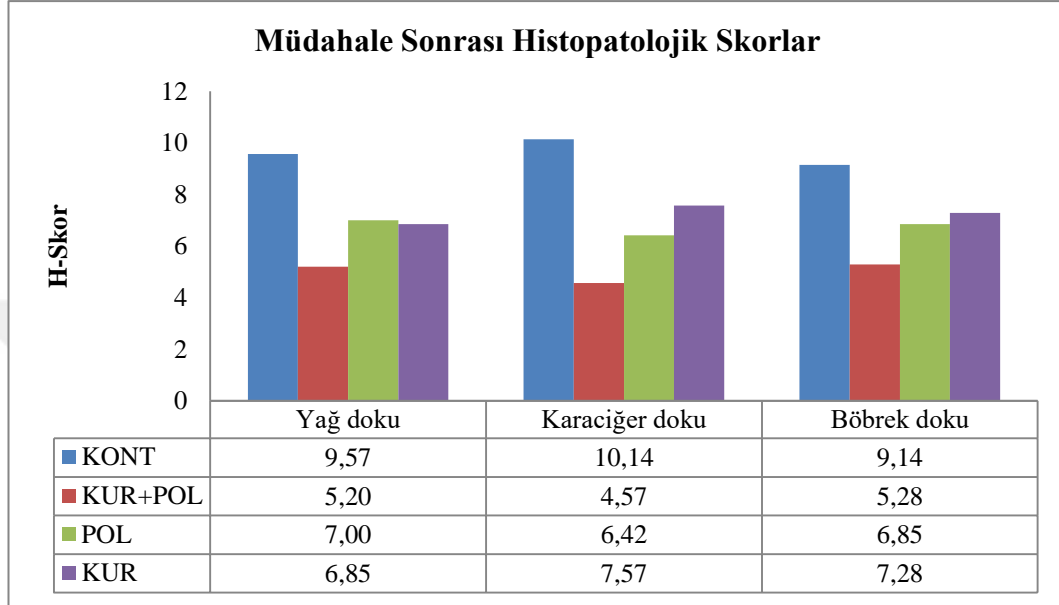
Resim 6.6'da kontrol ve deney gruplarının böbrek dokusundaki NF- κ B ekspresyonu gösterilmektedir.



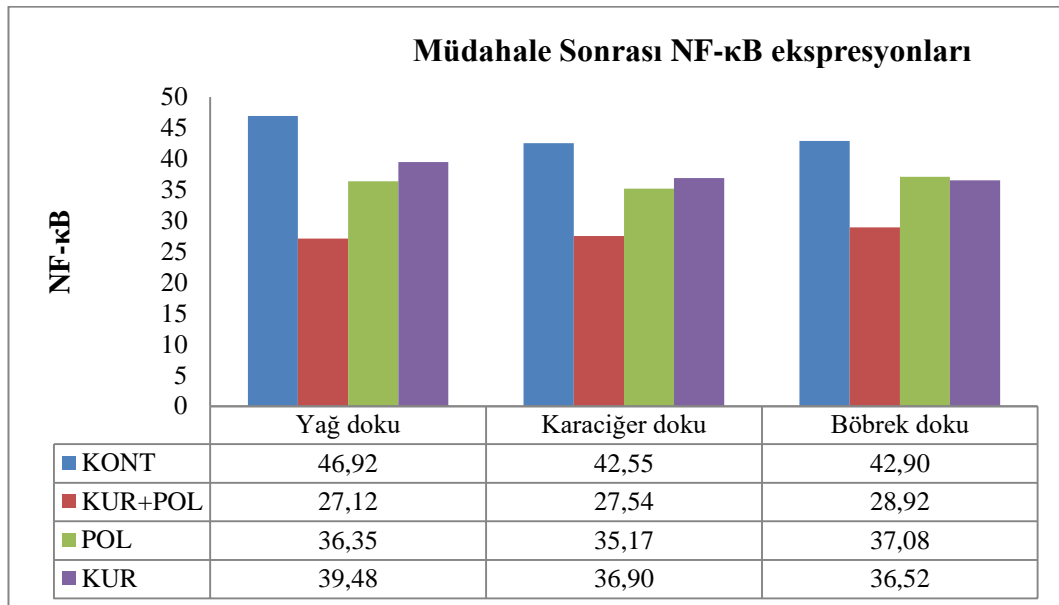
Resim 6.6. Sıçanların böbrek dokularının NF- κ B ekspresyonu

Resimlerde siyah oklar, böbrek dokusundaki damarların kanama bölgesini işaret etmektedir. KONT grubunda NF- κ B aktivasyonunun fazla olduğu, kahverengi olmasından anlaşılmaktadır. KONT grubunda damarların sayıca fazla olduğu böbrek dokusundaki hasarı dikkat çekmektedir. KUR+POL grubunda NF- κ B aktivasyonu azdır. Resimlerde skala 100 mikrometredir.

Müdahale sonrasında yağ doku, karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik skorlarda ve NF- κ B ekspresyonlarındaki değişimlerin özet grafikleri Şekil 6.17 ile Şekil 6.18’de gösterilmiştir.



Şekil 6.17. Grupların histopatolojik skorlarındaki değişimler



Şekil 6.18. Grupların NF- κ B ekspresyonlarındaki değişimler

7. TARTIŞMA

7.1. Ağırlık Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sıçanlar, tüm deney süresince yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve deney başlangıcından obezite gelişene kadar hayvanlarda beklendiği şekilde ağırlık artışı sağlanmıştır ($p<0,001$). Yapılan çalışmalarda da yüksek yağlı diyetler gibi hiperkalorik diyetlerin hayvanlarda obezite geliştirmek için en kolay ve insanlardaki obezite oluşumuna en yakın model olduğu gösterilmektedir (112,121).

Sıçanlar 4-10 hafta arasında yüksek yağlı diyet ile beslenmiştir. Yüksek yağlı diyetin Wistar ve Sprague-Dawley ırkı sıçanlarda deneysel obezite gelişimine etkisini inceleyen bir çalışmada sıçanlar 17 hafta takip edilmiş ve Sprague Dawley sıçanların deney sonunda toplam $276,2\pm 14,3$ g aldıkları gösterilmiştir (122). Çalışmamızda da 10 hafta sonunda sıçanlarda ortalama 293,5 g ağırlık artışı olduğu kaydedilmiştir.

Hayvanlarda obezite geliştikten sonra kurkumin ve poliamin takviyelerinin tek başına ve kombine halde sıçanların ağırlık değişimlerine olan etkileri incelenmiştir. Hipotezimize göre deney sonunda yüksek yağlı diyetle beslenmeye devam eden KONT grubunun en yüksek ağırlığa ulaşması; KUR+POL grubunda ise iki bileşenin sinerjistik etki yaratarak diğer gruplara göre daha düşük ağırlıkta olması beklenmiştir. Sıçanlarda obezite geliştikten sonra yapılan takviyeler sonrası en düşük ağırlığa sahip olan grup POL grubu, sonra sırasıyla KUR+POL, KONT ve KUR grupları olmuştur ($p>0,05$). Beklenenin aksine kurkumin alan grupta ağırlık artışı en fazla olmuştur. KUR+POL grubunda ise POL grubundan sonra en düşük ağırlığın olması poliamin takviyesinin ilave etkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde poliamin takviyesinin vücut ağırlığı üzerine etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, diyetle obezite indüklenen fare modellerinde yüksek doz spermidin ve spermin takviyesinin ağırlık kaybında etkili bir strateji olduğu gösterilmiştir (109,123,124). Yapılan çalışmalarda poliamin takviyeleri bizim çalışmamızdan farklı olarak intraperitoneal olarak uygulanmış veya içme suyuna katılmış (123,124) ve çalışmamızda olduğu gibi putresin, spermidin ve spermin bir arada değil spermidin ve spermin ayrı ayrı uygulanmıştır.

Çalışmamızın sonucu ile benzer olarak Gao ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, yüksek yağlı diyet ile obezite indüklenen farelerde 4 hafta boyunca 10 mg/kg intraperitoneal spermidin takviyesinin vücut ağırlığı artışında azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Spermidinin bu etkisinin lipojenik genleri inhibe etmesi ve santral metabolik bir düzenleyici ve obezite tedavisinde terapötik bir hedef olan AMPK fosforilasyonuna artırarak sağladığı belirtilmiştir (123). Ma ve arkadaşlarının 8 hafta boyunca içme suyu ile 20 mg/kg/gün spermidin takviyesi uyguladıkları obez farelerde yüksek yağlı beslenen kontrol grubuna göre ılımlı bir ağırlık kaybı kaydedilmiştir. Bu etki, spermidinin kahverengi yağ dokuda UCP-1 indüksiyonu aracılığıyla termogenezi uyarması ile ilişkilendirilmiştir (125). Sadasivian ve arkadaşları yüksek yağlı diyet ile obezite oluşturdukları C57B6/J erkek farelerde yürüttükleri çalışmalarında intraperitoneal farklı dozlarda 4 hafta spermin takviyesinin (5 mg/kg-10 mg/kg) farelerin vücut ağırlığında %4-%24 azalma gösterdiğini kaydetmiştir. Meydana gelen bu etkinin, poliaminlerin enerji metabolizmasındaki anahtar rollerinden olan SSAT aktivasyonu ve Asetil-KoA'nın kullanımı ve atılımındaki artıştan ileri geldiği düşünülmektedir (109).

Çalışmamızda KUR+POL grubunda ve POL grubunda yem tüketimi anlamlı olarak düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. Ağırlık artışının bu gruplarda daha az olması, poliamin takviyesinin sıçanlarda besin tüketimine ve iştah durumuna etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Zaslof ve arkadaşları, köpekbalığı *Squalus acanthias*'tan izole edilen MSI-1436 olarak adlandırılan, kolesterolün doğal olarak oluşan bir spermin metabolitinin, kemirgenlerde iştah bastırıcı aktivite sergilediğini göstermiştir. Bu çalışmada poliaminlerin ve analoglarının; besin emilimi, besin alımı ve hayvan büyümesini çeşitli yönlerle etkileyebileceği gösterilmektedir (126).

Poliaminlerin enerji metabolizmasındaki anahtar rolü, asetil-KoA'nın, N-asetil spermin ve N-asetil spermidin (hücreden dışarı atılan ana katabolik ürünlerin) oluşumu için asetil grup donörü olması ve artmış poliamin asetilasyonunun asetil-KoA'nın malonil-KoA sentezi için kullanımını azaltması ve yağ asidi oksidasyonunu artırması ile ilişkilendirilmektedir (127,128). Aynı zamanda poliaminlerin birçok biyolojik süreçte elzem bir yolak olarak gösterilen otofajiyi indükleyerek bu etkileri sağlayabildiği de düşünülmektedir (129). Çalışmamızda, POL grubunda ağırlık kaybının meydana gelmesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha etkili bir süre

ve doz yanıtı ile belirtilen etkilerin ortaya çıkmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan müdahalelerde beklenenin aksine kurkumin takviyesi alan grupta ağırlık artışının en fazla olması uygulanan takviyenin dozunun ve/veya uygulama süresinin etkinliğini düşündürmektedir. Kurkumin için ideal doz henüz tam olarak kesinleştirilmemiştir (130). Bugüne kadar hayvan ve insan çalışmalarında farklı dozlar kullanılmıştır. Hayvan çalışmalarında bu doz 50 mg/kg/gün ile 1,36 g/kg/gün arasında değişkenlik göstermektedir (131,132). Literatürde kurkumin takviyesinin vücut ağırlığı üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Yapılan bazı hayvan çalışmaları kurkuminin vücut kompozisyonu ve ağırlık üzerinde anlamlı etkileri olduğunu vurgularken (65,73) bazı çalışmalarda herhangi anlamlı bir etki bildirilmemiştir (63,130). Klinik çalışmalarda da benzer olarak çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır (67,133).

Çalışmamızla benzer doz ve sürede (200 mg/kg/gün-6 hafta) farelerde yapılan bir çalışmada da kurkumin takviyesinin hayvanlarda ağırlık kaybını baskıladığı ve kontrol grubuna kıyasla kurkumin takviyesi alan grupta son ağırlığın 1,5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (134).

Kurkumin takviyesinin vücut ağırlığı üzerine olan etkilerini değerlendiren sistematik derleme ve randomize kontrollü çalışmaların doz yanıt meta analizlerinde, kurkuminin 500 mg/kg/gün ve daha fazla dozlarda ve 8 haftadan uzun süren müdahalelerde anlamlı etkilerinin olabileceği gösterilmektedir (135,136). Bizim çalışmamızda da, kurkuminin belirtilen süre ve dozun altında uygulanması (200 mg/kg/gün ve 6 hafta) sıçanlarda ağırlık ile ilgili beklenen etkinin görülmemesini açıklayabilmektedir. Alta yatan mekanizmanın kurkuminin zayıf emilim, hızlı metabolize edilme, kısa biyolojik yarı ömre ve hızlı sistemik klirens sahip olmasından kaynaklanabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (48).

Kurkumin ve poliamin takviyelerinin birlikte kullanımının obeziteye etkisini inceleyen bir çalışma olmaması çalışmamızı özgün kılmaktadır. Literatürde kurkuminin poliamin metabolizmasına etkisi yalnızca bazı kanser türlerinde incelenmiştir. Kurkuminin bazı hücre modellerinde ODC aktivitesini inhibe ettiği, poliamin düzeylerini azalttığı ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir (137,138). KUR+POL grubunda da KONT grubu ile benzer bir ağırlık artışı olması ve anlamlı

bir fark saptanmaması iki bileşenin birlikte uygulanmasına yönelik doz ve uygulama süresi ile ilgili olarak daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

7.2. Serum Poliamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

7.2.1. Obez sıçanlarda poliamin düzeyleri

Putresin, spermidin ve spermin adiositler de dahil tüm hücrelerde bulunan doğal aminlerdir (127). Bazal koşullarda, poliamin seviyeleri farklı mekanizmalar aracılığı ile sıkı bir şekilde düzenlenmekte ancak obezite ve ilişkili metabolik komplikasyonlar dahil çeşitli patoloji ve stres koşullarında poliamin düzeyleri değişmektedir (108). Literatürde kanser, konjenital hastalıklar, yaşlanma, inflamasyon gibi patolojik durumlar ve kan poliamin düzeyleri ile ilgili çalışmalara rastlanırken obezite ile ilgili veriler sınırlıdır (91,139,140).

Transgenik fare modellerinde yapılan birkaç çalışmada, poliamin metabolizmasının bozulmasının glukoz, lipid ve enerji homeostazının düzenlenmesine etkisi olduğu gösterilmiştir (141,142). Ek olarak, farklı obez hayvan modellerini kullanan bir dizi çalışma, yağ dokusu (16), karaciğer (143,144), pankreas adacıkları (145) ve idrarda poliamin seviyelerinin değiştiğini bildirmiştir.

Codoner ve arkadaşlarının 7-14 yaş arası çocuklarda (n=102) yaptıkları bir çalışmada, obez çocuklarda kan poliamin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek çıktığı bildirilmiştir. Poliaminlerdeki bu artış, ODC aktivitesinde artışa veya ODC aktivitesini kontrol eden düzenleyici bir protein olan ODC antiziminin inhibisyonuna atfedilmiştir (105).

Bizim çalışmamızda da, sıçanlarda yüksek yağlı diyet ile obezite gelişiminin deney başlangıcına göre kan toplam poliamin düzeylerini artırdığı görülmüştür ($p>0,05$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değilken poliaminler arasında N-asetil putresin ($p<0,05$) ve GABA ($p<0,001$) düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Serum GABA düzeyleri ve obezite arasındaki ilişki incelendiğinde nörolojik GABAerjik sistemin obezite ve ilgili bozukluklarda da rol oynayabileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır. GABA'nın frontal kortekste nöronal aktivitenin uyarılabilirliğini, esnekliğini ve senkronizasyonunu kontrol ederek besin alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar bir rol oynadığı ve GABA düzeylerinin

bozulmasının fazla kiloluluk ve obeziteyi tetikleyebileceği öne sürülmektedir (146). Gruber ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, obez çocuklarda GABA düzeylerinin ($0,9054 \pm 0,447 \mu\text{M}$) normal ağırlıktaki çocuklara göre ($0,628 \pm 0,341 \mu\text{M}$) anlamlı düzeyde artış gösterdiğini rapor etmiştir (147).

Ocana-Wilhelmi ve arkadaşlarının metabolik sendromu olan obez hastalarda bariyatrik cerrahi sonrası serum poliamin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında serum putresin ve asetile formunun obez hastalarda yüksek çıktığı gösterilmiştir (108). Çalışmamızda da hayvanlarda obezite geliştikten sonra serum putresin değerinde anlamlı bir fark olmazken benzer olarak N-asetil putresin düzeylerinde anlamlı bir artış kaydedilmiştir. Sıçanlarda obezite geliştikten sonra deney başlangıcına göre serum spermidin ve spermin değerleri de artmış fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde obezite ile birlikte serum poliamin düzeylerinde değişiklikler olduğunu gösteren birkaç çalışma olsa da altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (95,105).

Sıçanlarda kadaverin düzeyleri değerlendirildiğinde obezite geliştikten sonra hayvanlarda serum kadaverin düzeylerinde bir miktar azalma kaydedilmiştir ($p > 0,05$). Literatürde kadaverin ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır, genellikle kanser ile ilgili yapılan çalışmalar yer alsa da (148), obezite ile ilgili 1 adet çalışma dikkat çekmektedir. Obez çocukların tükürük ve plazmada bulunan metabolitlerinin değerlendirildiği bu çalışmada, tükürük kadaverin düzeyleri obez çocuklarda yüksek bulunmuştur (149). Serum kadaverin düzeyleri ve ağırlık değişimleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sıçanların serum arjinin düzeyleri değerlendirildiğinde deney başlangıcından obezite başlangıç ölçümüne arjinin düzeylerinde bir artış saptanmıştır ($p > 0,05$). Bu artış anlamlı olmakla birlikte literatürde de obezite ve serum arjinin değerleri arasında çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada, obez çocuklarda serum arjinin düzeylerinde artış rapor edilirken (150), obez bireylerin serum protein değerlerinin karşılaştırıldıkları bir başka çalışmada obez bireylerde arjinin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (151).

Sıçanlarda serum N-asetilsistein düzeylerinin obezite ile birlikte azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma anlamlı olmasa da literatürde yer alan çalışmalarda genellikle N-asetilsistein takviyesinin obezite ile ilişkisine dikkat çekilmiştir. Serum antioksidanlardan glutatyon öncüsü olan N-asetilsisteinin, yağ birikimi ve obezite ilişkili proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek olumlu etkiler sağlayabildiği (152), yüksek sükröz ile obezite indüklenen sıçanlarda oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (153). Çalışmamızda da serum N-asetilsistein düzeylerinin obezite ile birlikte azalması anlamlı olmasa da, daha uzun süreli kronik bir obezitede bu düzeylerde artış ile meydana gelebilecek riskler nedeniyle önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Arjinin dekarboksilasyon ürünü olan agmatin ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde genellikle agmatinin ateroskleroz, endotel disfonksiyon ve insülin direnci ile ilişkisi dikkat çekmektedir (154-157). Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda agmatin takviyesi yapılmış olup agmatinin cAMP düzeylerini artırarak, termogenez, glukoneogenez ve karnitin biyosentez ve transportunu düzenleyen genlerin aktivasyonunu düzenleyerek ağırlık kaybı sağlayabildiği belirtilmektedir (158). Bizim çalışmamızda serum agmatin düzeylerinde obezite ile birlikte ılımlı bir artış olmuş fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve agmatin düzeyleri ile ağırlık arasında bir ilişki bulunamadığı gözlenmiştir.

7.2.2. Yapılan müdahaleler ve serum poliamin düzeyleri

Çalışmamızda, müdahaleler sonrası toplam serum poliamin düzeylerinde anlamlı değişiklikler POL ve KONT grubunda kaydedilmiştir. POL grubunda serum poliamin düzeyinin düşmesi ($p<0,05$) beklenen bir durum değilken yapılan bir çalışmada uzun süreli (26 hafta) poliaminden zengin bir diyetin kan poliamin düzeylerini artırabildiği kısa süreli alımın kan poliamin düzeylerini artırmadığı gösterilmiştir (159). KONT grubunda da toplam serum poliamin düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük çıkması ($p<0,05$), ağırlıktan bağımsız olarak yüksek yağlı diyetin serum poliamin düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, müdahale sonrası en düşük serum spermidin düzeyi KUR grubunda olmuştur ve başlangıca göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Literatürde kurkumin ve poliaminler ile ilgili çalışmalar genellikle kanser ile ilgilidir. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir hücre kültürü çalışmasında, kurkumin uygulamasının spermidin ve spermin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bu süreçte kurkuminin, biyosentez ve/veya katabolik enzimlerin aktivitesini etkileyerek poliaminlerin baskılanmasına neden olabileceği belirtilmiştir (160).

Serum spermin düzeyleri incelendiğinde ise KUR grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmazken KONT grubunda bu azalma anlamlı düzeydedir ($p<0,05$). Literatürde serum spermin düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda, poliaminden zengin bir diyetin uzun süre uygulanmasının (26 hafta) serum spermin düzeylerini artırdığı ($10,1\pm 2,4 \mu\text{mol/L}$) gösterilmiştir (159,161). POL ve KUR+POL alan gruplarda KONT grubuna kıyasla artış olması bu sonucu desteklemektedir. Bu iki grupta ağırlık artışının KONT grubuna göre daha düşük seyretmesinin serum spermin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabileceği düşünülse de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan müdahaleler ile birlikte en düşük serum kadaverin düzeyi KUR grubunda anlamlı bulunmuştur. Literatürde kadaverin ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde kadaverin takviyesi ile ilgili çok az çalışmaya rastlanmıştır. Yapılan bir çalışmada, Balb/c dişi farelerin meme kanser hücrelerinde kadaverin uygulamasının tümör infiltrasyonunu ve metastaz oranını azalttığı bildirilmiştir (148). Çalışmamızda en yüksek serum kadaverin değerinin KUR+POL grubunda olması, iki takviyenin birlikte uygulanmasının bu bağlamda olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Arjinin; nitrik oksit (NO), poliaminler, prolin, glutamat, kreatin ve agmatin üretiminde bir substrat olması ve bu yollarda meydana gelebilecek bir disfonksiyonun, kardiyovasküler hastalıklar da dahil birçok hücrel ve organ fonksiyonlarında bozulmanın belirteci olması nedeniyle önem taşımaktadır (162,163). Serum arjinin düzeylerinin, KONT grubunda azalması ($p<0,001$) yüksek yağlı diyet ile uzun süre beslenmenin meydana getirebileceği etkiyi düşündürmektedir. Ayrıca bu grupta NO sentezi için önemli bir substrat olan serum

arjinin düzeylerinin bu kadar azalması kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturabilir mi sorusunu akıllara getirmektedir.

Arjininin, diğer gruplarda KONT grubuna göre anlamlı düzeyde artması olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Kurkuminin kardiyovasküler hastalıklarda önleyici etkilerinden birinin NO oksidasyonunun azalması ile ilişki olduğu bildirilmektedir (164). Yapılan müdahalelerde en yüksek serum arjinin değerlerinin KUR+POL grubunda olması da iki bileşenin koruyucu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

N-asetilsistein düzeyleri değerlendirildiğinde KUR+POL grubunda KONT grubuna kıyasla anlamlı azalmalar kaydedilmiştir ($p<0,05$). Literatürde N-asetilsisteinin düşük konsantrasyonlarının sıçanlarda hiperglisemi, dislipidemi ve oksidatif stres üzerine olumlu etkilerini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (165). Bizim çalışmamızda da benzer etki takviyelerin olumlu etkileri olabileceğine işaret etmektedir.

7.3. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda deney başlangıcında, obezite geliştikten sonra ve yapılan müdahaleler sonrasında sıçanlardan alınan serum örneklerinde glukoz, toplam kolesterol, ALT ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir.

7.3.1. Serum glukoz ölçümlerinin değerlendirilmesi

Çalışmamızda sıçanlar tüm deney süresince yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve hayvanlarda obezite geliştikten sonra yapılan müdahalelerin kan glukoz düzeylerine olan etkileri incelenmiştir. Sıçanlarda kan glukoz düzeylerinin 300 mg/dL ve üzerinde olması hayvanların diyabetik olduğunu göstermektedir (166). Çalışmamızda 10 haftalık yüksek yağlı diyet (%60) ile beslenmenin ardından sıçanlarda obezite gelişimi ile birlikte herhangi bir diyabet tablosu gelişmemiştir. Beklenenin aksine serum glukoz değerlerinde istatistiksel olarak ileri düzey anlamlı azalma ($p<0,001$) yüksek yağlı diyetin farklı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Deney hayvanlarında yağ içeriğine göre diyetler düşük yağ (%5-%10), yüksek yağ (%30-%50) ve çok yüksek yağ (%50'nin üzeri) içeren diyetler olarak gruplandırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, çok yüksek yağ içeren diyetlerin vücut ağırlığı ve kan glukoz düzeylerini, diğer yağ oranlarına sahip modellere göre daha az etkilediğini hatta

çalışmamız ile paralel olarak bu parametrelerde azalma sağladığını göstermiştir. Bunun nedeninin ise çok yüksek yağ içeren diyet modellerinin ketojenik diyetler ile benzer etkiler sağlayabilmesi olarak değerlendirilmiştir (167). Bizim çalışmamızda da %60 yağ içeren bir diyet modelinin kullanılması ketojenik diyetin bu yansıması ile örtüşmektedir.

Yüksek yağlı diyetlerin kan glukoz değerlerini olumsuz etkileri olduğunu savunan çalışmalar ise bu diyet modelinin insülin etkisini önemli ölçüde bozduğunu, insülin ile uyarılan hepatik glukoz üretimini baskılama yeteneğini ve glukoz alımını azalttığını göstermektedir (168).

Yüksek yağlı diyete uzun süre maruz kalma benzer şekilde kontrol grubunda kan glukoz değerlerini azaltmıştır. Bu grupta aynı zamanda yem tüketiminin en fazla olması yüksek yağlı diyetin kan glukozu üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Müdahale gruplarında yapılan takviyeler ile birlikte serum glukoz değerlerinde azalma olması beklenirken artış olduğu saptanmıştır. Literatürde kurkumin takviyesinin kan glukozu üzerine etkileri incelendiğinde kurkuminin; glikoliz aktivasyonu, hepatik glukoneogenezin inhibisyonu ve lipid metabolizmasının azaltılması yoluyla glukoz homeostazındaki rolüne aracılık ettiği gösterilmiştir (53,59). Prediyabetik katılımcıların yer aldığı çalışmalarda kurkumin takviyesinin Tip 2 diyabetin önlenmesi, β hücre fonksiyonunun iyileşmesi, insülin direncinin azalması ve dolaşımda daha yüksek adiponektin seviyeleri ile sonuçlandığı saptanmıştır (59). Literatürde kurkuminin kan glukozuna olumlu etkisini gösteren çalışmalar genellikle streptozotosin veya alloxan ile indüklenen diyabetik hayvan modellerinde rapor edilmiştir (169,170). Bizim çalışmamızda, kurkumin takviyesinin kan glukozunu azaltmada bir etkisi olduğu gösterilmemiştir. Çalışmamız ile benzer olarak Silva ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da kurkumin takviyesi yüksek yağlı diyet ile beslenen kontrol gruba kıyasla kan glukoz düzeylerinde 38,2 mg/dL artış ile sonuçlanmış ve takviyenin olumlu bir etkisinden bahsedilmemiştir (130). Çalışmamızda da KUR grubunda KONT gruba kıyasla 25,57 mg/dL artış kaydedilmiştir. Literatürde kurkuminin farklı etkilerinin olmasının, uygulama şeklinde ve/veya süresindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde poliamin takviyesinin kan glukoz parametrelerine olan etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Poliaminlerin; pankreas adacıklarında proinsülin biyosentezi ve insülin salgılanmasının olduğu β hücrelerinin sekretuar granüllerinde bulunması (83), spermidin ve sperminin glukoz metabolizmasında insülin etkisini taklit etmesi (17) ve AGEs birikimini geciktirerek antiglikasyon ajanları olarak fonksiyon görmesi poliamin takviyesinin kan glukoz değerlerini olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Gao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, spermidin takviyesinin farelerde glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini göstermiştir (123). Yapılan başka bir çalışmada da, poliaminlerin normoglisemik sıçanlardan izole edilen pankreas adacıklarında insülin üretimini artırdığı ve DNA sentezini uyardığı gösterilmiştir (145). Farklı olarak, Tersey ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise Tip 1 diyabeti olan fare modelinde poliamin kısıtlamasının koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (171).

Çalışmamızda poliamin takviyesi ile birlikte serum glukoz düzeylerinde beklenin aksine artış olması uyguladığımız takviye ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

7.3.2. Serum toplam kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi

Çalışmamızda sıçanlar tüm deney süresince yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve hayvanlarda obezite geliştikten sonra yapılan müdahalelerin serum toplam kolesterol düzeylerine olan etkileri incelenmiştir.

Sprague-Dawley ırkı sıçanlarda serum toplam kolesterol düzeyinin normal değeri 47-88 mg/dL arasında, ortalama 65 mg/dL'dir (172). Deney hayvanlarında biyokimyasal parametrelerin referans değerlerinin belirlendiği başka bir çalışmada ise Sprague-Dawley ırkı erkek sıçanlarda ortalama serum toplam kolesterol düzeyleri $41,06 \pm 14,9$ olarak bildirilmiştir (173).

Hayvanlarda obezite geliştikten sonra deney başlangıcına göre serum toplam kolesterol düzeylerinin anlamlı düzeyde azalması ($p < 0,001$) beklenmedik bir etki olmuştur. Bu durum yüksek yağlı diyet ile beslenmenin serum toplam kolesterol düzeylerinde farklı etkiler yaratmasından kaynaklanabilir. KONT grubunda herhangi bir müdahale olmaksızın yüksek yağlı diyete uzun süre maruz kalındığında serum toplam kolesterol düzeyi ortalama referans değere (65 mg/dL) göre 7 mg/dL artmıştır. Beklendiği şekilde toplam kolesterol düzeylerinde en yüksek değere

ulaşılması yüksek yağlı diyetin toplam kolesterol düzeylerine yapacağı olumsuz etkinin maruz kalınan süre ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu grupta, ağırlık ile toplam kolesterol değerlerinde pozitif korelasyon olması ($p<0,05$, $r=0,775$) hipotezimiz ile uyuşmaktadır.

KUR grubunda KONT grubuna kıyasla beklendiği şekilde toplam kolesterol düzeyinde azalma kaydedilmiştir ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Literatür incelendiğinde kurkuminin oksidatif stresi azaltma ve lipid düşürücü etkileri sayesinde kardiyoprotektif etkiler sağladığı gösterilmiştir (174). Buna rağmen çelişkili sonuçlar da yer almaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde, kurkuminin lipid düşürücü etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu fitokimyasalın lipid modüle edici özelliklerinin daha sağlam bir değerlendirmesi için takviyenin daha uzun sürede ve biyoyararlanımı iyileştirilmiş formülasyonlar ile yapılması önerilmektedir (175).

POL grubunda serum toplam kolesterol düzeyi, ortalama referans değere göre 12 mg/dL azalmıştır. Aynı zamanda KONT grubuna kıyasla bu azalma beklendiği şekilde anlamlıdır ($p<0,05$). Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle obezite indüklenen farelerde spermidin takviyesinin lipid profillerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Bu etkinin; adipoz doku inflamasyonunu hafifletmesi, enerji harcamasını artırması ve çeşitli transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (125). Literatürde bizim çalışmamızdan farklı olarak spermidin veya sperminin ayrı uygulamaları ele alınmıştır. Çalışmamızda putresin, spermidin ve sperminin bir arada uygulanması ve toplam kolesterol düzeylerinde azalma sağlanması, besinlerde de bir arada bulunan poliaminlerden zengin bir diyetin bu amaçla terapötik bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

KUR+POL grubunda toplam kolesterol düzeylerinin POL grubundan anlamlı düzeyde yüksek olması ($p<0,05$) ve KUR grubu ile benzer bir değerde seyretmesi poliaminlerin kurkumin ile birlikte uygulandığında toplam kolesterol üzerine ilave bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Literatürde iki bileşenin birlikte uygulanmasının toplam kolesterol veya lipid profilleri üzerine herhangi bir çalışma olmaması konu ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

7.3.3. Serum ALT düzeylerinin değerlendirilmesi

ALT, karaciğer fonksiyonlarını ifade etmek için en sık kullanılan klinik biyobelirteçlerden biridir ve karaciğerde diğer organlara göre en yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle ALT, karaciğer hasarının gösterilmesinde diğer enzimlere göre daha spesifiktir (176) ve çalışmamızda bu nedenle değerlendirilmeye alınmıştır.

Hepatositlerden kana ALT kaçağı olduğunda artan ALT düzeylerinin, hepataselüler hasarın bir göstergesi olarak kabul edildiği (177) ayrıca obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve ilişkili mortalitede rol oynadığı bilinmektedir (178). Yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı, toplam kolesterol ve glukoz değerleri ve ALT arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (179).

Sıçanlarda serum ALT konsantrasyonunun referans değerleri 10-40 IU/L arasındadır (180). Standart diyetlerle beslenen Sprague-Dawley ırkı sıçanlarda serum ALT düzeylerini gösteren farklı çalışmalarda 44,1±3,26 IU/L (181); 47,5±8,9 IU/L (182) gibi değerler kaydedilirken yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda 41,4 ± 4,1-59,2±9,3 IU/L gibi değerler gösterilmiştir (122).

Çalışmamızda obezite ile birlikte serum ALT düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamış ve ağırlık artışı ile bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Deney sonucunda müdahalelere bağlı olarak tüm sıçanlarda serum ALT düzeylerinin benzer oranda artması, müdahalelerinin etkinliğinden ziyade yüksek yağlı diyet ile beslenmenin etkilerini yansıtmaktadır.

POL ve KUR+POL gruplarında müdahale sonu ağırlık ortalamaları ile serum ALT değerleri arasında negatiff korelasyon olması bu gruplarda özellikle POL takviyesinin karaciğer hasarı üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

7.3.4. Serum CRP düzeylerinin değerlendirilmesi

CRP, klinik uygulamalarda inflamasyonun değerlendirilmesinde, tanısında ve prognozunda en yaygın kullanılan test parametrelerinden biridir. Akut faz proteini olarak da tanımlanan CRP, inflamasyon süresince artış göstermektedir (183). Obezitenin düşük dereceli inflamasyon olarak tanımlanması nedeniyle çalışmamızda ağırlık artışı ile birlikte CRP düzeylerinde de artış beklenmekteydi. Aksine, tüm gruplarda serum CRP düzeylerinde herhangi bir artış saptanmamıştır. Çalışmamız ile paralel olarak Kalsait ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da yüksek yağ ile 120 gün beslenen Wistar ırkı sıçanlarda CRP düzeylerinde bir fark saptanmamıştır (184). Bu etki, vücudun adaptif bir mekanizma geliştirebileceği ile açıklanmıştır.

7.4. Doku Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yüksek yağlı diyet ile beslenmenin ve yapılan müdahalelerin yağ dokusu, karaciğer ve böbrek dokusunda meydana getirdiği histolojik değişimler değerlendirilmiştir.

7.4.1. Yağ doku

Çalışmamızda yüksek yağlı diyet ile birlikte kurkumin ve poliamin desteği verilen sıçanlarda yağ doku harabiyeti en fazla KONT grubunda sonrasında sırasıyla POL, KUR ve KUR+POL gruplarında; NF- κ B ekspresyonu ise benzer olarak en fazla KONT grubunda, sonrasında sırasıyla KUR, POL ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir.

Yüksek yağlı diyet ile 16 hafta beslenen KONT grubunda, yağ dokusu histolojik skorların ve NF- κ B ekspresyonunun müdahale gruplarına göre beklendiği şekilde anlamlı düzeyde yüksek çıkması ($p<0,001$) yüksek yağlı diyetin yağ dokuda meydana getirebileceği hasarı göstermektedir. NF- κ B, inflamatuvar yanıtların birincil düzenleyicisidir ve obezite ile ilişkili patolojilerle ilişkilendirilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyet ile 12 hafta beslenen farelerde NF- κ B aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir (185). Adipositlerde NF- κ B'nin hem ekspresyonu hem de aktivitesi farklılaşma sırasında artmakta, bu durumun adipoza özgü sitokin ekspresyonuna aracılık etmede anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada kurkuminin, çalışmamızla benzer olarak adipositlerde NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (186).

KUR grubunda ağırlık artışı KONT grubuna kıyasla fazla olsa da ağırlıktan bağımsız olarak yağ doku parametrelerinde olumlu etkiler göstermesi, kurkuminin literatürle örtüşen antiinflamatuvar etkilerini doğrular niteliktedir. Yapılan çalışmalarla kurkuminin; preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını engellediği ve apoptozu indüklediği; vasküler endotelial büyüme faktörü- α 'yı engelleyerek adipositokin indüklü anjiyogenezi baskıladı; AMPK aktivasyonunu artırdığı gösterilmektedir (187,188).

KUR+POL grubunda NF- κ B ekspresyonunun en az olması ($p<0,001$) ve yangısal reaksiyonda azalma, iki bileşenin birlikte uygulanması halinde yağ dokuda inflamasyonun azalmasını göstermektedir. Yapılan bir kanser hücre çalışmasında, kurkuminin ODC aktivitesini azaltarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir (189). Benzer başka bir çalışmada da, kurkuminin hücre döngüsü indüksiyonundaki potansiyel rolünün, NF- κ B tarafından düzenlenen poliamin biyosenteziyle ilgili olduğu gösterilmiştir (190).

Literatürde iki takviyenin bir arada uygulanmasının doku parametrelerine olan etkisini inceleyen bir araştırma olmasa da elde ettiğimiz sonuçlar, olumlu etkilerin olabileceğini göstermektedir.

7.4.2. Karaciğer doku

Çalışmamızda yüksek yağlı diyet ile birlikte kurkumin ve poliamin desteği verilen sıçanlarda karaciğer doku harabiyeti en fazla KONT grubunda sonrasında sırasıyla KUR, POL ve KUR+POL, gruplarında; NF- κ B ekspresyonu ise benzer olarak en fazla KONT grubunda, sonrasında sırasıyla KUR, POL ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir.

Karaciğer, lipid metabolizmasının ana bölgesidir. Bir yandan, trigliserid sentezleyerek kandan serbest yağ asitlerini almakta, öte yandan kana, sentezlenen endojen trigliseridleri salgılamakta ve böylece ekstrahepatik dokulara taşımaktadır. İki durum da dinamik bir denge içindedir. Yüksek yağlı diyetin ise bu dengeyi bozarak sıçan karaciğerindeki lipid metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (191).

Yüksek yağlı diyet, karaciğer dokuda beklendiği gibi bir etki göstermiş olup dokuda dejenerasyon artmıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda da yüksek yağlı

diyet ile beslenen deney hayvanlarında karaciğer dokuda hücre hasarı, lobular inflamasyon gösterilmiştir (192).

POL takviyesinin KONT gruba kıyasla karaciğer doku hasarını azaltması beklenen bir etki olmuştur. Yapılan bir çalışmada spermidin takviyesinin, deneysel obezite geliştirilmiş farelerin karaciğer ve primer hepatositlerinde hepatik mRNA düzeylerini azalttığı ve lipojenik genleri etkilediği gösterilmiştir (123).

Kurkumin takviyesinin literatürde en sık gösterilen etkileri olan karaciğer hasarının önlenmesi ve inflamasyonun azaltılması (193) çalışmamızda benzer şekilde doku parametrelerinde gösterilmiştir. KONT grubuna göre KUR grubunda histolojik skorun ve NF-κB ekspresyonunun az olması bu sonuçları destekler nitelikte olmuştur.

KUR+POL grubunda KONT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en düşük NF-κB ekspresyonu, kan parametrelerinde olmasa da dokuda hasarın ve inflamasyonun önlenmesinde beklenen etkiyi göstermiştir.

7.4.3. Böbrek doku

Böbrek, yüksek yağlı beslenmeye en erken yanıt veren organlardan biridir ve yüksek yağlı diyet ile beslenmede programlanmış bir inflamatuvar yanıt sergilemektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar obeziteye bağlı böbrek hasarının karakteristik özelliklerinin glomerüler hipertrofi, glomerüler bazal membranın kalınlaşması, mezanjiyal matris genişlemesi ve artan böbrek inflamasyonu olduğunu göstermiştir (194). Çalışmamızda histolojik skorlar değerlendirildiğinde en yüksek değerlerin ve NF-κB ekspresyonunun yüksek yağlı diyetle beslenen KONT grubunda olması literatür ile uyumaktadır. Yapılan bir çalışmada da yüksek yağlı diyetin histolojik böbrek analizinde kontrol gruba kıyasla inflamasyon hücrelerini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (195).

Çalışmamızda yüksek yağlı diyet ile birlikte kurkumin ve poliamin desteği verilen sıçanlarda böbrek doku harabiyeti KONT grubundan sonrasında sırasıyla, KUR, POL ve KUR+POL gruplarında; NF-κB ekspresyonu ise benzer olarak en fazla KONT grubunda, sonrasında sırasıyla POL, KUR ve KUR+POL gruplarında kaydedilmiştir.

Poliamin takviyesi ve obezite ilişkisini inceleyen çalışmaların sınırlı olması, poliaminlerin obezite ilişkili doku parametrelerine olan etkilerini anlamamızda

güçlüğe neden olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, farklı doku modellerinde özellikle spermidinin NF-κB dahil farklı sinyal yollarının engellenmesi ile inflamasyonu önlediği bildirilmiştir (196,197).

Literatürde kurkumin takviyesi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda genellikle kurkuminin, böbreklerde fibrozu azalttığı ve kontrol gruba kıyasla olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (198). Çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuş ancak histolojik skorlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda en az hasarın KUR+POL grubunda olması iki takviyenin birlikte uygulanmasında böbrek doku üzerinde sinerjistik etki sağlayabildiğini göstermektedir. Literatürde iki takviyenin doku parametrelerine olan etkisi incelenirse de yapılan bir renal karsinojen hücre modelinde, kurkuminin renal ODC aktivitesini %31 baskılayarak doku hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (199). Başka bir kanser modelinde de kurkuminin ODC'ye bağlı apoptozu indüklediği gösterilmiştir (200). Her iki takviye bir arada verildiğinde kurkuminin ODC inhibisyonu sağlayarak, poliaminlerin otofajiyi indükleyerek bu etkiyi sağlayabilmesi olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda poliaminler ve/veya metabolitlerinin çeşitli hastalıklarda kritik öneme sahip olabildiğine dair kanıtlar artmaktadır. Poliamin içeriğinin azalmasına, poliamin oksidasyonunun artmasına veya belirli poliaminlerin aşırı üretimine neden olan koşullar birçok patolojik durum ile ilişkilidir. Aynı zamanda, zerdeçal baharatının aktif bir bileşeni olan kurkuminin de obezite ve ilişkili birçok mekanizmada çeşitli yolları aktive ederek veya engelleyerek bu süreçte farklı etkiler gösterdiği literatürde yer almaktadır.

Bu çalışmada, yüksek yağlı deneysel obezite geliştirilen sıçanlarda kurkumin ve poliamin takviyelerinin obezite üzerine olan etkileri ve bu etkilerin, bazı kan ve doku parametrelerine yansımalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

- 1) 28 adet 4 haftalık Sprague-Dawley ırkı erkek sıçan 10 hafta süresince yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve hayvanlarda deneysel obezite geliştirilmiştir. Hayvanlarda ağırlık artışı istatistiksel olarak anlamlıdır.
- 2) **Obezite gelişim süresince;**
 - ✓ Ortalama serum toplam poliamin düzeylerinde artış ($p > 0,05$),
 - ✓ Ortalama serum N-asetil putresin düzeylerinde artış ($p < 0,05$),
 - ✓ GABA düzeylerinde artış ($p < 0,01$),
 - ✓ Ortalama serum glukoz ve serum toplam kolesterol düzeylerinde azalma ($p < 0,001$),
- 3) **Obezite geliştikten sonra 6 hafta süresince yapılan farklı müdahalelerde;**
Kontrol (KONT) grubunda;
 - ✓ Deney sonunda en fazla yem tüketimi ($p < 0,05$),
 - ✓ Serum toplam poliamin düzeylerinde ortalama 20,96 ppm azalma $p < 0,05$,
 - ✓ En düşük ortalama serum putresin ve serum spermin değeri ($p < 0,05$),
 - ✓ En düşük ortalama serum arjinin değeri ($p < 0,05$),
 - ✓ Serum ALT, glukoz ve toplam kolesterol değerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.
 - ✓ Ağırlık ve toplam kolesterol düzeyleri ile pozitif korelasyon,
 - ✓ Yağ dokuda, histopatolojik bulgular dejenerasyon yönünde, oluşan patolojik bulgular NF- κ B reaksiyonu ile paraleldir.

- ✓ Karaciğer dokuda damarların sayıca fazla ve hücrelerdeki dejenerasyonu işaret eden vokuolleşme oldukça fazladır. İnflamasyon NF-κB reaksiyonu ile gözlemlenmiştir.
- ✓ Böbrek dokuda NF-κB aktivasyonunun fazla olduğu kahverengi olmasından anlaşılmaktadır. KONT grubunda damarların sayıca fazla olduğu böbrek dokusundaki hasarı dikkat çekmektedir.

Kurkumin+poliamin (KUR+POL) grubunda

- ✓ Deney sonunda en düşük yem tüketimi ($p<0,05$),
- ✓ En yüksek ortalama serum putresin, serum spermidin ve serum spermin değeri ($p<0,05$),
- ✓ En yüksek ortalama serum kadaverin değeri ($p<0,05$)
- ✓ En yüksek ortalama serum N-asetil putresin değeri ($p<0,05$),
- ✓ En yüksek ortalama serum arjinin değeri ($p<0,05$),
- ✓ En yüksek ortalama serum GABA değeri ($p<0,05$),
- ✓ En yüksek ortalama serum agmatin değeri ($p<0,05$),
- ✓ Ağırlık ve serum toplam kolesterol düzeyleri ile pozitif, serum ALT düzeyleri ile negatif korelasyon,
- ✓ Serum glukoz ve ALT düzeyleri ile pozitif korelasyon,
- ✓ Yağ doku, karaciğer ve böbrek dokudaki hasar KONT grubuna göre iyileşme yönündedir ($p<0,001$).
- ✓ Karaciğer dokuda yangısal reaksiyon bu grupta oldukça az,
- ✓ Yağ doku, karaciğer ve böbrek dokuda NF-κB ekspresyon ortalamaları KONT grubuna göre anlamlı düzeyde düşük,

Poliamin (POL) grubunda

- ✓ En düşük ağırlık ortalamasına sahip grup ($p>0,05$),
- ✓ Serum toplam poliamin düzeylerinde ortalama ortalama 14,82 ppm azalma ($p<0,05$),
- ✓ En düşük ortalama serum N-asetil putresin değeri ($p<0,05$),
- ✓ Ortalama serum toplam kolesterol değeri KONT grubuna göre ve KUR+POL grubuna göre düşük ($p<0,05$),
- ✓ Ağırlık ve serum ALT düzeyleri ile negatif korelasyon,
- ✓ KONT grubuna göre yağ doku, karaciğer ($p<0,01$) ve böbrek dokuda histopatolojik skorda azalma ($p<0,05$),

- ✓ NF-κB ekspresyon ortalamalarında KONT grubuna göre yağ doku ($p<0,01$) ve karaciğer dokuda ($p<0,05$) azalma,

Kurkumin (KUR) grubunda

- ✓ En yüksek ağırlık ortalamasına sahip grup ($p>0,05$),
- ✓ En düşük ortalama serum kadaverin değeri ($p<0,05$),
- ✓ Ağırlık ve serum ALT düzeyleri ile pozitif korelasyon,
- ✓ En düşük serum ALT düzeyi ($p>0,05$),
- ✓ KONT grubuna göre yağ doku ve karaciğer dokuda histopatolojik skorda azalma ($p<0,01$),
- ✓ NF-κB ekspresyon ortalamalarında KONT grubuna göre yağ dokuda azalma ($p<0,01$),

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada hızla artış gösteren obezite, beraberinde getirebileceği sağlık riskleri ile birlikte önlenmesi gereken kronik bir problemdir. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi (yüksek kalorili, yüksek yağ ve düşük lif içeren, şeker ve hidrojene yağlarla yüklü, işlenmiş, paketli ve rafine besin tüketiminin) obezite patofizyolojisinde önemli bir yer tutarken, obezitenin önlenmesinde uygulanacak alternatif diyet yaklaşımları büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda, çalışmamızda yer verdiğimiz kurkumin ve poliaminlerin hem kan hem de doku parametrelerinde birçok farklı etkisi olduğu saptanmıştır. Özellikle kurkumin ve poliaminlerin birlikte kullanımının doku parametrelerinde saptadığımız olumlu etkileri, farklı doz ve sürelerde tekrarlanarak ve klinik çalışmalara adapte edilerek bireye özgü beslenme tedavisi planlarken alternatif bir yaklaşım sunmamıza da olanak sağlayacaktır. Bu nedenle bu konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*.146(10):4192-9, 2005.
2. World Health Organization Regional Office for Europe. Obesity and overweight <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, (Erişim 17.02.2021).
3. Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, et al. Melatonin Supplementation Lowers Oxidative Stress and Regulates Adipokines in Obese Patients on a Calorie-Restricted Diet. *Oxid Med Cell Longev*. 2017, 2017.
4. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem*. 25(1):1-18, 2014.
5. Heber D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr*. 91 (1):280-3, 2010.
6. Chandrasekaran CV., Vijayalakshmi MA, Prakash K, Bansal VS, Meenakshi J, Amit A. Review Article: Herbal Approach for Obesity Management, https://www.scirp.org/pdf/AJPS20120700019_97873259.pdf, (Erişim 25.12.2020).
7. Chien MY, Ku YH, Chang JM, Yang CM, Chen CH. Effects of herbal mixture extracts on obesity in rats fed a high-fat diet. *J Food Drug Anal*. 24(3):594-601, 2016.
8. Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, et al. The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017, 2017.
9. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*.174(11):1325-48, 2017.
10. Rauf A, Imran M, Orhan IE, Bawazeer S. Health perspectives of a bioactive compound curcumin: A review. *Trends Food Sci Technol*.74:33-45, 2018.
11. Bradford PG. Curcumin and obesity. *BioFactors*. 39(1):78-87, 2013.
12. Shehzad A, Ha T, Subhan F, Lee YS. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur J Nutr*. 50(3):151-61, 2011.
13. Xu L, Zhao W, Wang D, Ma X. Chinese medicine in the battle against obesity and metabolic diseases. *Front Physiol*. 9:850, 2018.
14. Lenis YY, Elmetwally MA, Maldonado-Estrada JG, Bazer FW. Physiological importance of polyamines. *Zygote*. 25(3):244-55, 2017.
15. Hussain T, Tan B, Ren W, Rahu N, Dad R, Kalhor DH, et al. Polyamines: therapeutic perspectives in oxidative stress and inflammatory diseases. *Amino Acids*. 49(9):1457-68, 2017.

16. Jamdar SC, Cao WF, Samaniego E. Relationship between adipose polyamine concentrations and triacylglycerol synthetic enzymes in lean and obese Zucker rats. *Enzyme Protein*. 49:222-30, 1996.
17. Lockwood DH, East EL. Studies of the Insulin-like Actions of Polyamines on Lipid and Glucose Metabolism in Adipose Tissue Cells. *J Biol Chem*. 249(24):7717-22, 1974.
18. Nijhawan P, Behl T. Nutraceuticals in the management of obesity. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2451847619300880>, (Erişim 25.12.2020)
19. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(6):2583-9, 2004.
20. Jack BU, Malherbe CJ, Mamushi M, Muller CJF, Joubert E, Louw J, et al. Adipose tissue as a possible therapeutic target for polyphenols: A case for Cyclopia extracts as anti-obesity nutraceuticals. *Biomed Pharmacother*. 120:109439, 2019.
21. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 61(2):142-50, 2018.
22. Aggarwal BB. Targeting Inflammation-Induced Obesity and Metabolic Diseases by Curcumin and Other Nutraceuticals. 30:173-99, 2011.
23. Singh P, Rai SN. Factors affecting obesity and its treatment. *Obes Med*. 16:100140, 2019.
24. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will? *Fertil Steril*. 107(4):833-9, 2017.
25. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cennamo G, Gualtieri P. Obesity: a preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*. 71:110615, 2020.
26. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, T.C Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010, Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, Şubat 2014.
27. Iacobini C, Pugliese G, Fantauzzi CB, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 92:51-60, 2019.
28. World Health Organization Regional Office for Europe. Body mass index-BMI <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi#>, (Erişim 17.02.2021).
29. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 373(9669):1083-96, 2009.
30. McCafferty BJ, Hill JO, Gunn AJ. Obesity: Scope, Lifestyle Interventions, and Medical Management. *Tech Vasc Interv Radiol*. 23(1):100653, 2020.
31. Dragano NRV, Fernø J, Diéguez C, López M, Milbank E. Recent updates on obesity treatments: available drugs and future directions. *Neuroscience*. 437: 215-39, 2020.
32. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 71(1):69-84, 2018.

33. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Medical Clinic*. 102(1):13-33, 2018.
34. Mejia de Grubb MC, Levine RS, Zoorob RJ. Diet and Obesity Issues in the Underserved. *Prim Care*. 44 (1):127-40, 2019.
35. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 259(5091):87-91, 1993.
36. Jin T. Mechanisms underlying the metabolic beneficial effect of curcumin intervention: Beyond anti-inflammation and anti-oxidative stress. *Obes Med*. 13:1-5, 2019.
37. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiology*. 3(4):280-7, 2018.
38. National Cancer Institute (NIH). Obesity and Cancer What is obesity? <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>, (Erişim 17.02.2021).
39. McShea S. Obesity: “can the battle be won?” *Physician Assist Clin*. 2(1):87-106, 2017.
40. Tamaddoni A, Nasser E, Mohammadi E, Qujeq D, Zayeri F, Zand H, et al. A Double-blind Randomized Controlled Trial of Curcumin for Improvement in Glycemic Status, Lipid Profile and Systemic Inflammation in β -Thalassemia Major. *J Herb Med*. 21:100324, 2020.
41. Sittisomwong N, Leelasangaluk V, Chivapat S, Wangmad A, Ragsaman P, Chuntarachaya C. Acute and Subchronic Toxicity of Turmeric. *Bull Dept Med Sci*. 32(8):101-11, 1990.
42. Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J, Sharifi-Rad M, Kumar NVA, Martins N, et al. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem*. 163:527-45, 2019.
43. Li H, Sureda A, Devkota HP, Pittalà V, Barreca D, Silva AS, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol Adv*. 38:107343, 2020.
44. El-Bahr SM. Curcumin regulates gene expression of insulin like growth factor, B-cell CLL/lymphoma 2 and antioxidant enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*. 13(1):1-11, 2013.
45. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*. 24(16):2930, 2019.
46. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello D V. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*. 149(7):3549-58, 2008.
47. Hadi A, Pourmasoumi M, Ghaedi E, Sahebkar A. The effect of Curcumin/Turmeric on blood pressure modulation: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 150:104505, 2019.

48. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Curr Pharm Des.* 19(11):2032-46, 2013.
49. White CM, Pasupuleti V, Roman YM, Li Y, Hernandez AV. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.*146:104280, 2019.
50. Khan H, Ullah H, Nabavi SM. Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects. *Food Chem Toxicol.*124:182-91, 2019.
51. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 21(4 B):2895-900, 2001.
52. World Health Organization (WHO). Evaluation of Certain Food Additives Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland. WHO Technical Report Series: 891, 2000.
53. Alappat L, Awad AB. Curcumin and obesity: Evidence and mechanisms. *Nutr Rev.* 68(12):729-38, 2010.
54. Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, Morazzoni P, Steward WP, Gescher AJ. Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 60(2):171-7, 2007.
55. Mantzorou M, Pavlidou E, Vasios G, Tsagalioti E, Giaginis C. Effects of curcumin consumption on human chronic diseases: A narrative review of the most recent clinical data. *Phyther Res.* 32(6):957-75, 2018.
56. Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, et al. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *Sci World J.* 2014:1-6, 2014.
57. Shimizu K, Funamoto M, Sunagawa Y, Shimizu S, Katanasaka Y, Miyazaki Y, et al. Anti-inflammatory action of curcumin and its use in the treatment of lifestyle-related diseases. *Eur Cardiol Rev.* 14(2):117-22, 2019.
58. Pan Y, Zhao D, Yu N, An T, Miao J, Mo F, et al. Curcumin improves glycolipid metabolism through regulating peroxisome proliferator activated receptor γ signalling pathway in high-fat diet-induced obese mice and 3t3-l1 adipocytes. *R Soc Open Sci.* 4(11):170917, 2017.
59. Clark CCT, Ghaedi E, Arab A, Pourmasoumi M, Hadi A. The effect of curcumin supplementation on circulating adiponectin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.*13(5):2819-25, 2019.
60. Al-Saud NBS. Impact of curcumin treatment on diabetic albino rats. *Saudi J Biol Sci.* 27(2):689-94. 2020.
61. Ramírez-Boscá A, Soler A, Carrión MA, Díaz-Alperi J, Bernd A, Quintanilla C, et al. An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the apo B/apo A ratio. Implications for atherogenesis prevention. *Mech Ageing Dev.*119(1-2):41-7, 2000.

62. Asai A, Miyazawa T. Dietary Curcuminoids Prevent High-Fat Diet–Induced Lipid Accumulation in Rat Liver and Epididymal Adipose Tissue. *J Nutr.* 131(11):2932-5, 2001.
63. Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM, et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism.* 57(11):1576-83, 2008.
64. Yang YS, Su YF, Yang HW, Lee YH, Chou JI, Ueng KC. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phyther Res.* 28(12):1770-7, 2014.
65. Maithilikarpagaselvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP, Sripradha R, Badhe B. Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male Wistar rats. *Pharm Biol.* 54(12):2857-63, 2016.
66. Zhang S, Zou J, Li P, Zheng X, Feng D. Curcumin Protects against Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Knockout Mice by Inhibiting Toll-like Receptor 4 Expression. *J Agric Food Chem.* 66(2):449-56, 2018.
67. Campbell MS, Ouyang A, Krishnakumar IM, Charnigo RJ, Westgate PM, Fleenor BS. Influence of enhanced bioavailable curcumin on obesity-associated cardiovascular disease risk factors and arterial function: A double-blinded, randomized, controlled trial. *Nutrition* 62:135-9, 2019.
68. Costa MC, Lima TFO, Arcaro CA, Inacio MD, Batista-Duarte A, Carlos IZ, et al. Trigonelline and curcumin alone, but not in combination, counteract oxidative stress and inflammation and increase glycation product detoxification in the liver and kidney of mice with high-fat diet-induced obesity. *J Nutr Biochem.* 76:108303, 2020.
69. Bachmeier BE, Melchart D. Therapeutic effects of curcumin-From traditional past to present and future clinical applications. *Int J Mol Sci.* 20(15):3757, 2019.
70. Chen J. Prevention of obesity-associated colon cancer by (-)-epigallocatechin-3 gallate and curcumin. *Transl Gastrointest Cancer.* 1(3):243-9, 2012.
71. Francini-Pesenti F, Spinella P, Calò LA. Potential role of phytochemicals in metabolic syndrome prevention and therapy. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 12:1987-2002, 2019.
72. Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng JX, Kim KH. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *J Nutr Biochem.* 22(10):910-20, 2011.
73. Ejaz A, Wu D, Kwan P, Meydani M. Curcumin Inhibits Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and Angiogenesis and Obesity in C57/BL Mice. *J Nutr.* 139(5):919-25, 2009.
74. Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun.* 466(2):247-53, 2015.
75. Woo HM, Kang JH, Kawada T, Yoo H, Sung MK, Yu R. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by

- suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. *Life Sci.* 80(10):926-31, 2007.
76. Jastrzab R, Kaczmarek MT, Nowak M, Trojanowska A, Zabiszak M. Complexes of polyamines and their derivatives as living system active compounds. *Coord Chem Rev* 351:32-44, 2017.
 77. Ali MA, Poortvliet E, Strömberg R, Yngve A. Polyamines: total daily intake in adolescents compared to the intake estimated from the Swedish Nutrition Recommendations Objectified (SNO). *Food Nutr Res.* 55(1):5455, 2011.
 78. Agostinelli E. Biochemical and pathophysiological properties of polyamines. *Amino Acids.* 52(2):111-7, 2020.
 79. Kalač P. Health effects and occurrence of dietary polyamines: A review for the period 2005-mid 2013. *Food Chem.*161:27-39, 2014.
 80. Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Toro-Funes N, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Polyamines in food. *Front Nutr.* 6:1-11, 2019.
 81. Gugliucci A. Polyamines as clinical laboratory tools. *Clin Chim Acta.* 344(1-2):23-35, 2004.
 82. Guerra GP, Rubin MA, Mello CF. Modulation of learning and memory by natural polyamines. *Pharmacol Res.* 112:99-118, 2016.
 83. Ramos-Molina B, Queipo-Ortuño MI, Lambertos A, Tinahones FJ, Peñafiel R. Dietary and gut microbiota polyamines in obesity- And age-related diseases. *Front Nutr.* 6:24, 2019.
 84. Larqué E, Sabater-Molina M, Zamora S. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition.* 23(1):87-95, 2007.
 85. Bae DH, Lane DJR, Jansson PJ, Richardson DR. The old and new biochemistry of polyamines. *Biochim Biophys Acta-Gen Subj.* 1862(9):2053-68, 2018.
 86. Liu C, Perez-Leal O, Barrero C, Zahedi K, Soleimani M, Porter C, et al. Modulation of polyamine metabolic flux in adipose tissue alters the accumulation of body fat by affecting glucose homeostasis. *Amino Acids.* 46(3):701-15, 2014.
 87. Fernández-Reina A, Urdiales JL, Sánchez-Jiménez F. What we know and what we need to know about aromatic and cationic biogenic amines in the gastrointestinal tract. *Foods.* 7(9):145, 2018.
 88. Ali MA, Poortvliet E, Strömberg R, Yngve A. Polyamines in foods: development of a food database. *Food Nutr Res.* 55(1):5572, 2011.
 89. Buyukuslu N, Eröz SE. Polyamines and cancer; The role of diet polyamines in patients with cancer. *Clin Exp Health Sci.* 5(2):123-8, 2015.
 90. Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine reduced diet (PRD) nutrition therapy in hormone refractory prostate cancer patients. *Biomed Pharmacother.* 64(5):363-8, 2010.
 91. Ramani D, De Bandt JP, Cynober L. Aliphatic polyamines in physiology and diseases. *Clin Nutr.* 33(1):14-22, 2014.

92. Soda K. Polyamine intake, dietary pattern, and cardiovascular disease. *Med Hypotheses*. 75(3):299-301, 2010.
93. Gómez-Gallego C, Frias R, Pérez-Martínez G, Bernal MJ, Periago MJ, Salminen S, et al. Polyamine supplementation in infant formula: Influence on lymphocyte populations and immune system-related gene expression in a Balb/cOlaHsd mouse model. *Food Res Int*. 59:8-15, 2014.
94. Bekebrede AF, Keijer J, Gerrits WJJ, De Boer VCJ. The Molecular and Physiological Effects of Protein-Derived Polyamines in the Intestine. *Nutrients*. 12(1):197, 2020.
95. Fernández-García JC, Martínez-Sánchez MA, Bernal-López MR, Muñoz-Garach A, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on the serum polyamine metabolome in individuals at high cardiovascular disease risk: a randomized clinical trial. <https://academic.oup.com/ajcn/advance-article-abstract/doi/10.1093/ajcn/nqaa064/5815825?redirectedFrom=fulltext>, (Erişim 25.12.2020).
96. Jeong JW, Cha HJ, Han MH, Hwang SJ, Lee DS, Yoo JS, et al. Spermidine protects against oxidative stress in inflammation models using macrophages and Zebrafish. *Biomol Ther*. 26(2):146-56, 2018.
97. Fernandez-Garcia J, Delpino-Rius A, Samarra I, Castellano-Castillo D, Muñoz-Garach A, Bernal-Lopez M, et al. Type 2 Diabetes Is Associated with a Different Pattern of Serum Polyamines: A Case-Control Study from the PREDIMED-Plus Trial. *J Clin Med*. 8(1):71, 2019.
98. Eliassen KA, Reistad R, Risoen U, Ronning HF. Dietary polyamines. *Food Chem*. 78:273-80, 2002.
99. Handa AK, Fatima T, Mattoo AK. Polyamines: bio-molecules with diverse functions in plant and human health and disease, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2018.00010/full>, (Erişim 25.12.2020).
100. Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Exp Gerontol*. 44(11):727-32, 2009.
101. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfter M, Paulweber B, Willeit K, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: A prospective population-based study. *Am J Clin Nutr*. 108(2):371-80, 2018.
102. Eisenberg T, Abdellatif M, Zimmermann A, Schroeder S, Pendl T, Harger A, et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure. *Autophagy*. 13(4):767-9, 2017.
103. Pirinen E, Kuulasmaa T, Pietilä M, Heikkinen S, Tusa M, Itkonen P, et al. Enhanced polyamine catabolism alters homeostatic control of white adipose tissue mass, energy expenditure, and glucose metabolism. *Mol Cell Biol*. 27(13):4953-67, 2007.

104. Casero RA, Pegg AE. Polyamine catabolism and disease. *Biochem J.* 421(3):323-38, 2009.
105. Codoñer-Franch P, Tavañez-Alonso S, Murria-Estal R, Herrera-Martín G, Alonso-Iglesias E. Polyamines are increased in obese children and are related to markers of oxidative/nitrosative stress and angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.*96(9):2821-5, 2011.
106. Ali MA, Strandvik B, Palme-Kilander C, Yngve A. Lower polyamine levels in breast milk of obese mothers compared to mothers with normal body weight. *J Hum Nutr Diet.* 26(SUPPL.1):164-70, 2013.
107. KOHNO H, SAKURADA T, KISARA K. Changes in ingestive behavior induced by intracranial injection of spermine. *J Pharmacobiodyn.* 14(7):407–12, 1991.
108. Ocaña-Wilhelmi L, Cardona F, Garrido-Sanchez L, Fernandez-Garcia D, Tinahones FJ, Ramos-Molina B. Change in serum polyamine metabolome pattern after bariatric surgery in obese patients with metabolic syndrome. *Surg Obes Relat Dis.*16(2):306-11, 2020.
109. Sadasivan SK, Vasamsetti B, Singh J, Marikunte VV, Oommen AM, Jagannath MR, et al. Exogenous administration of spermine improves glucose utilization and decreases bodyweight in mice. *Eur J Pharmacol.*729(1):94-9, 2014.
110. Cao W, Xu X, Jia G, Zhao H, Chen X, Wu C, et al. Roles of spermine in modulating the antioxidant status and Nrf2 signalling molecules expression in the thymus and spleen of suckling piglets—new insight. *J Anim Physiol Anim Nutr.*102(1):e183-92, 2018.
111. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*, pp. 64, Methuen, 1959.
112. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev.* 23(2):270-99, 2010.
113. Til HP, Falke HE, Prinsen MK, Willems MI. Acute and subacute toxicity of tyramine, spermidine, spermine, putrescine and cadaverine in rats. *Food Chem Toxicol.* 35(3-4):337-48, 1997.
114. Sethi R, Chava SR, Bashir S, Castro ME. An improved high performance liquid chromatographic method for identification and quantization of polyamines as benzoylated derivatives. *Am J Anal Chem.* 02(04):456-69, 2011.
115. Burnaz NA, Küçük M, Akar Z. An on-line HPLC system for detection of antioxidant compounds in some plant extracts by comparing three different methods. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 1052:66-72, 2017.
116. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev.* 29(Supp 1):49-52, 2008.
117. T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. KİMYASAL VE FİZİKSEL ANALİZLERDE METOT VALİDASYONU/VERİFİKASYONU REHBERİ, 2018. https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Kont/Kimyasal_Fiziksel_Val_Ver_Rehberi.pdf, (Erişim 17.02.2021).

118. Kohen MC, Tatlipinar S, Cumbul A, Uslu Ü. The effects of bevacizumab treatment in a rat model of retinal ischemia and perfusion injury. *Mol Vis*. 24:239, 2018.
119. Sahin HH, Cumbul A, Uslu U, Yilmaz Z, Ercan F, Alican I. The effect of 1, 25 dihydroxy vitamin D3 on HCl/Ethanol-induced gastric injury in rats. *Tissue and Cell*. 51:68-76, 2018.
120. Özdemir-Kumral ZN, Erkek BE, Karakuş B, Almacı M, Fathi R, Yüksel M, et al. Potential effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on thioacetamide-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Surgical Research*. 243:165-72, 2019.
121. Von Diemen V, Trindade EN, Trindade MRM. Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cirúrgica Bras*. 21(6):425, 2006.
122. Marques C, Meireles M, Norberto S, Leite J, Freitas J, Pestana D, et al. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*. 5(1):11-21, 2016.
123. Gao M, Zhao W, Li C, Xie X, Li M, Bi Y, et al. Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 505(1):93-8, 2018.
124. Fernández ÁF, Bárcena C, Martínez-García GG, Tamargo-Gómez I, Suárez MF, Pietrocola F, et al. Autophagy counteracts weight gain, lipotoxicity and pancreatic β -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens. *Cell Death Dis*. 8(8):e2970, 2017.
125. Ma L, Ni Y, Hu L, Zhao Y, Zheng L, Yang S, et al. Spermidine ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and adipose tissue inflammation in preexisting obese mice. *Life Sci*. 265:118739, 2020.
126. Zasloff M, Williams JI, Chen Q, Anderson M, Maeder T, Holroyd K, et al. A spermine-coupled cholesterol metabolite from the shark with potent appetite suppressant and antidiabetic properties. *Int J Obes*. 25(5):689-97, 2001.
127. Büyüksulu N, Öztürk Rİ. Polyamine metabolism and obesity: Polyamine metabolic enzymes involved in obesity. *Acta Pharm Sci*. 56(2):85-91, 2018.
128. Jell J, Merali S, Hensen ML, Mazurchuk R, Spornyak JA, Diegelman P, et al. Genetically altered expression of spermidine/spermine N1-acetyltransferase affects fat metabolism in mice via acetyl-CoA. *J Biol Chem*. 282(11):8404-13, 2007.
129. Fernández ÁF, Bárcena C, Martínez-García GG, Tamargo-Gómez I, Suárez MF, Pietrocola F, et al. Autophagy counteracts weight gain, lipotoxicity and pancreatic β -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens. *Cell Death Dis*. 8(8):e2970-e2970, 2017.
130. Silva CB, Fassini PG, Ramalho LNZ, da Conceição EC, Zordan AJCM, Carlos D, et al. Curcuma supplementation in high-fat-fed C57BL/6 mice: no beneficial effect on lipid and glucose profile or prevention of weight gain. *Eur J Nutr*. 59(1):93-102, 2020.

131. He HJ, Wang GY, Gao Y, Ling WH, Yu ZW, Jin TR. Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect, oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice. *World J Diabetes*. 3(5):94, 2012.
132. Neyrinck AM, Alligier M, Memvanga PB, Névraumont E, Larondelle Y, Prétat V, et al. Curcuma longa extract associated with white pepper lessens high fat diet-induced inflammation in subcutaneous adipose tissue. *PLoS One*. 8(11):e81252, 2013.
133. Saraf-Bank S, Ahmadi A, Paknahad Z, Maracy M, Nourian M. Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls: A randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 137(5):414-22, 2019.
134. Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res*. 52(9):995-1004, 2008.
135. Mousavi SM, Milajerdi A, Varkaneh HK, Gorjipour MM, Esmailzadeh A. The effects of curcumin supplementation on body weight, body mass index and waist circumference: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 60(1):171-80, 2020.
136. Akbari M, Lankarani KB, Tabrizi R, Ghayour-Mobarhan M, Peymani P, Ferns G, et al. The effects of curcumin on weight loss among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 10:649, 2019.
137. Murray-Stewart T, Dunworth M, Lui Y, Giardiello FM, Woster PM, Casero RA. Curcumin mediates polyamine metabolism and sensitizes gastrointestinal cancer cells to antitumor polyamine-targeted therapies. *PLoS One*. 13(8): e0202677, 2018.
138. Murray-Stewart T, Casero R. Regulation of polyamine metabolism by curcumin for cancer prevention and therapy. *Med Sci*. 5(4):38, 2017.
139. Nowotarski SL, Woster PM, Casero RA. Polyamines and cancer: implications for chemotherapy and chemoprevention. *Expert Rev Mol Med*. 15:e3, 2013.
140. Wirth M, Benson G, Schwarz C, Köbe T, Grittner U, Schmitz D, et al. The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A randomized controlled trial. *Cortex*. 109:181-8, 2018.
141. Niiranen K, Keinänen TA, Pirinen E, Heikkinen S, Tusa M, Fatrai S, et al. Mice with targeted disruption of spermidine/spermine N1-acetyltransferase gene maintain nearly normal tissue polyamine homeostasis but show signs of insulin resistance upon aging. *J Cell Mol Med*. 10(4):815-27, 2006.
142. Yuan F, Zhang L, Cao Y, Gao W, Zhao C, Fang Y, et al. Spermidine/spermine N1-acetyltransferase-mediated polyamine catabolism regulates beige adipocyte biogenesis. *Metabolism*. 85:298-304, 2018.
143. Yun KU, Ryu CS, Lee JY, Noh JR, Lee CH, Lee HS, et al. Hepatic metabolism of sulfur amino acids in db/db mice. *Food Chem Toxicol*. 53:180-6, 2013.

144. Kwak HC, Kim YM, Oh SJ, Kim SK. Sulfur amino acid metabolism in Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Pharmacol.* 96(3):256-66, 2015.
145. Sjöholm Å, Arkhammae P, Berggren PO, Andersson A. Polyamines in pancreatic islets of obese-hyperglycemic (ob/ob) mice of different ages. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 280(2):317-23, 2001.
146. Sandoval-Salazar C, Ramírez-Emiliano J, Trejo-Bahena A, Oviedo-Solís CI, Solís-Ortiz MS. A high-fat diet decreases GABA concentration in the frontal cortex and hippocampus of rats. *Biol Res.* 49(1):1-6, 2016.
147. Gruber HJ, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschnig M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. *Int J Obes.* 32(5):826–31, 2008.
148. Kovács T, Mikó E, Vida A, Sebő É, Toth J, Csonka T, et al. Cadaverine, a metabolite of the microbiome, reduces breast cancer aggressiveness through trace amino acid receptors. *Sci Rep.* 9(1):1-14, 2019.
149. Goodson JM, Hardt M, Hartman ML, Schulte F, Tavares M, Mutawa AS, et al. Identification of salivary and plasma biomarkers for obesity in children by non-targeted metabolomic analysis. *BioRxiv.* 371815, 2018.
150. Czumaj A, Śledzińska M, Brzeziński M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Słomińska E, Śledziński T. Decreased serum level of nitric oxide in children with excessive body weight. *Adv Clin Exp Med.* 28(4):439-46, 2019.
151. Niu YC, Feng RN, Hou Y, Li K, Kang Z, Wang J, et al. Histidine and arginine are associated with inflammation and oxidative stress in obese women. *Br J Nutr.* 108(1):57-61, 2012.
152. Calzadilla P, Gómez-Serrano M, García-Santos E, Schiappacasse A, Abalde Y, Calvo JC, et al. N-Acetylcysteine affects obesity-related protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *Redox Rep.* 18(6):210-8, 2013.
153. Novelli ELB, Santos PP, Assalin HB, Souza G, Rocha K, Ebaid GX, et al. N-acetylcysteine in high-sucrose diet-induced obesity: energy expenditure and metabolic shifting for cardiac health. *Pharmacol Res.* 59(1):74-9, 2009.
154. Nader MA, Gamiel NM, El-Kashef H, Zaghloul MS. Effect of agmatine on experimental vascular endothelial dysfunction. *Hum Exp Toxicol.* 35(5):573-82, 2016.
155. Sharawy MH, El-Awady MS, Megahed N, Gameil NM. Attenuation of insulin resistance in rats by agmatine: Role of SREBP-1c, mTOR and GLUT-2. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 389(1):45-56, 2016.
156. El-Awady MS, Suddek GM. Agmatine ameliorates atherosclerosis progression and endothelial dysfunction in high cholesterol-fed rabbits. *J Pharm Pharmacol.* 66(6):835-43, 2014.
157. El-Sherbeeney NA, Nader MA, Attia GM, Ateyya H. Agmatine protects rat liver from nicotine-induced hepatic damage via antioxidative, antiapoptotic, and antifibrotic pathways. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 389(12):1341-51, 2016.

158. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, Chen P, Li C, Wehrli SL, et al. The molecular and metabolic influence of long term agmatine consumption. *J Biol Chem.* 289(14):9710-29, 2014.
159. Soda K, Kano Y, Sakuragi M, Takao K, Lefor A, Konishi F. Long-term oral polyamine intake increases blood polyamine concentrations. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 55(4):361-6, 2009.
160. Thomas TJ, Santhakumaran LM, Parikh MS, Thomas T. A possible mechanism for the growth inhibitory action of curcumin on HER-2 over expressing SK-BR-3 breast cancer cells involves the polyamine pathway. *Cancer Res.* 64(7 Supplement):168 -69, 2004.
161. Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, Benson G, Royer P, Sigrist SJ, et al. Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline. *Aging (Albany NY).* 10(1):19-33, 2018.
162. Alcelik A, Karacay S, Alcelik A. Effects of Cardiometabolic Risk Parameters on Asymmetric Dimethylarginine. *Med J Okmeydani Train Res Hosp.* 28(2):59-64, 2012.
163. Morris SM. Arginases and Arginine Deficiency Syndromes Sidney. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 15(1):64-70, 2012.
164. Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 133(2):145-51, 2009.
165. Diniz YS, Rocha KKHR, Souza GA, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, et al. Effects of N-acetylcysteine on sucrose-rich diet-induced hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol.* 543(1-3):151-7, 2006.
166. Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat Models of Diet-Induced Obesity and High Fat/Low Dose Streptozotocin Type 2 Diabetes: Effect of Reversal of High Fat Diet Compared to Treatment with Enalapril or Menhaden Oil on Glucose Utilization and Neuropathic Endpoints. *J Diabetes Res.* 2015:8, 2015.
167. Rodríguez-Correa E, González-Pérez I, Clavel-Pérez PI, Contreras-Vargas Y, Carvajal K. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutr Diabetes.* 10(1):1-15, 2020.
168. Sawczyn T, Stygar D, Nabrdalik K, Kukla M, Skrzep-Poloczek B, Wesolowski B, et al. The influence of high fat diet on plasma incretins and insulin concentrations in Sprague-Dawley rats with diet-induced obesity and glucose intolerance undergoing ileal transposition. *Peptides.* 115:75-84, 2019.
169. Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment. *Nutrients.* 11(8):1837, 2019.
170. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: A systematic review. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2013, 2013.
171. Tersey SA, Colvin SC, Maier B, Mirmira RG. Protective effects of polyamine depletion in mouse models of type 1 diabetes: Implications for therapy. *Amino Acids.* 46(3):633-42, 2014.

172. Sudargo T, Astuti I, Sholikhah EN, Amelia R, Maknunah L, Risnhukathulistiwa M, et al. The effect of kersen juice on lipid profile of Sprague Dawley rats: A randomized controlled trial. *Asian J Clin Nutr.* 9(3):97-103, 2017.
173. Delwatta SL, Gunatilake M, Baumans V, Seneviratne MD, Dissanayaka MLB, Batagoda SS, et al. Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Anim Model Exp Med.* 1(4):250-4, 2018.
174. Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 16(1):1-10, 2017.
175. Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels. *Clin Nutr.* 33(3):406-14, 2014.
176. Toita R, Kawano T, Fujita S, Murata M, Kang JH. Increased hepatic inflammation in a normal-weight mouse after long-term high-fat diet feeding. *J Toxicol Pathol.* 31(1):43-7, 2018.
177. Gwaltney-Brant SM. Chapter 8- Nutraceuticals in hepatic diseases. *Nutraceuticals (Second Edition)*, Academic Press, pp.117-29, 2021.
178. Bekkelund SI, Jorde R. Alanine aminotransferase and body composition in obese men and women. <https://downloads.hindawi.com/journals/dm/2019/1695874.pdf>, (Erişim 25.12.2020).
179. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology.* 47(4):1363-70, 2008.
180. Hasan KMM, Tamanna N, Haque MA. Biochemical and histopathological profiling of Wistar rat treated with Brassica napus as a supplementary feed. Vol. 7, *Food Science and Human Wellness.* 7(1):77-82, 2018.
181. Farooq Y, Khan MA, Farooq MA. Liver function tests, red cell indices and oxidative stress in healthy male Sprague Dawley rats. *Pak J Physiol.* 11(3):10-3, 2015.
182. İlhan N, Seçkin D. PROTECTIVE EFFECT OF NIGELLA SATIVA SEEDS ON CCL₄-INDUCED HEPATOTOXICITY. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi.* 19(3):175-9, 2005.
183. Chandrashekara S. C-reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. <https://www.chanrejournal.com/index.php/rheumatology/article/view/117>, (Erişim 25.12.2020).
184. Kalsait RP, Khedekar PB, Saoji AN, Bhusari KP. Role of C-reactive protein in the development of atherosclerosis in diet-induced lipidemia in albino rats. *Trop J Pharm Res.* 10(1):41-5, 2011.

185. Carlsen H, Haugen F, Zadelaar S, Kleemann R, Kooistra T, Drevon CA, et al. Diet-induced obesity increases NF- κ B signaling in reporter mice. *Genes Nutr.* 4(3):215-22, 2009.
186. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab.* 5(1):1-13, 2008.
187. Sedighiyan M, Abdolahi M, Honarvar M, Hosseini B. Curcumin as a novel agent targeting adipose tissue, lipid metabolism, and inflammatory pathways in obesity : a narrative review. *J Nutr Sci & Diet.* 2(5), 2016.
188. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients.* 10(11):1618, 2018.
189. Murray-Stewart T, Dunworth M, Lui Y, Giardiello FM, Woster PM, Casero RA. Curcumin mediates polyamine metabolism and sensitizes gastrointestinal cancer cells to antitumor polyamine-targeted therapies. *PLoS One.* 13(8): 13(8):e0202677, 2018.
190. Berrak Ö, Akkoç Y, Arisan ED, Çoker-Gürkan A, Obakan-Yerlikaya P, Palavan-Ünsal N. The inhibition of PI3K and NF κ B promoted curcumin-induced cell cycle arrest at G2/M via altering polyamine metabolism in Bcl-2 overexpressing MCF-7 breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 77:150-60, 2016.
191. Sang J, Qu H, Gu R, Chen D, Chen X, Yin B, et al. Proteomics study of the effect of high-fat diet on rat liver. *Br J Nutr.* 122(9):1062-72, 2019.
192. Velázquez KT, Enos RT, Bader JE, Sougiannis AT, Carson MS, Chatzistamou I, et al. Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice. *World J Hepatol.* 11(8):619–37, 2019.
193. Feng D, Zou J, Su D, Mai H, Zhang S, Li P, et al. Curcumin prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in ApoE^{-/-} mice by improving intestinal barrier function and reducing endotoxin and liver TLR4/NF- κ B inflammation. *Nutr Metab.* 16 (1):1-11, 2019.
194. Declèves AE, Mathew A V., Cunard R, Sharma K. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol.* 22(10):1846-55, 2011.
195. Salim HM, Kurnia LF, Bintarti TW, Handayani H. The Effects of High-fat Diet on Histological Changes of Kidneys in Rats. *Biomol Heal Sci J.* 1(2):109-12, 2018.
196. Choi YH, Park HY. Anti-inflammatory effects of spermidine in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells. *J Biomed Sci.* 19(1):1–8, 2012.
197. Yamamoto T, Hinoi E, Fujita H, Iezaki T, Takahata Y, Takamori M, et al. The natural polyamines spermidine and spermine prevent bone loss through preferential disruption of osteoclastic activation in ovariectomized mice. *Br J Pharmacol.* 166(3):1084–96, 2012.
198. Sudirman S, Lai CS, Yan YL, Yeh HI, Kong ZL. Histological evidence of chitosan-encapsulated curcumin suppresses heart and kidney damages on streptozotocin-induced type-1 diabetes in mice model. *Sci Rep.* 9(1):1-11, 2019.

199. Okazaki Y, Iqbal M, Okada S. Suppressive effects of dietary curcumin on the increased activity of renal ornithine decarboxylase in mice treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate. *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis.* 1740(3):357-66, 2005.
200. Liao YF, Hung HC, Hour TC, Hsu PC, Kao MC, Tsay GJ, et al. Curcumin induces apoptosis through an ornithine decarboxylase-dependent pathway in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Life Sci.* 82(7-8):367-75, 2008.



10. ETİK KURUL KARARI



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
(YÜDHEK)
ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
27.07.2018	681	22.06.2018	Öğr.Gör. Gözde Dumlu Bilgin

"Yüksek Yağlı Diyet ile Obezite İndüklenen Sıçanlarda Korkunun ve Poliaminlerin Etkilerinin Değerlendirilmesi " adlı bilimsel çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.		
Etik Onay Geçerlilik Süresi: 3 Yıl	Hayvan Türü ve cinsiyeti: Sıçan ♂	Hayvan Sayısı: 28

GÖREVİ	ADI SOYADI	
Başkan	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	✓
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Vet. Hekim Engin SÜMER	
Üye	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	✓
Üye	Prof. Dr. Rukset ATTAR	
Üye	Doç. Dr. Sener DOĞAN	
Üye	Doç. Dr. Ediz DENİZ	✓
Üye	Prof. Dr. Gamze TORUN KÖSE	✓
Üye	Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR	✓
Üye	Hakan GÖKSEL	
Üye	Ahmet ŞENKARDEŞLER	