



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BESLENME ve DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**BASİT KARBONHİDRAT İÇERİĞİ YÜKSEK DİYETLE**  
**BESLENEN SIÇANLARDA YEŞİL ÇAYIN**  
**ANTIOKSİDAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Uzm. Dyt. Sema GÜBÜR**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA, 2015**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BESLENME ve DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**BASİT KARBONHİDRAT İÇERİĞİ YÜKSEK DİYETLE**  
**BESLENEN SIÇANLARDA YEŞİL ÇAYIN**  
**ANTIOKSİDAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Uzm. Dyt. Sema GÜBÜR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Aydan ERCAN**

**ANKARA, 2015**

**T.C**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**




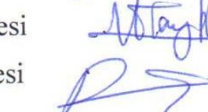

Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı çerçevesinde Sema Gübür tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/12/2015


Tez Konusu: “Basit Karbonhidrat İçeriği Yüksek Diyetle Beslenen Sıçanlarda Yeşil Çayın Antioksidan Etkisinin İncelenmesi”

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Aydan ERCAN**

**TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ**

Doç. Dr. Aydan Ercan	Başkent Üniversitesi	
Doç. Dr. Nilüfer Acar Tek	Gazi Üniversitesi	
Doç. Dr. Mendane Saka	Başkent Üniversitesi	
Prof. Dr. Muhittin Tayfur	Başkent Üniversitesi	
Yrd. Doç. Dr. Perim Türker	Başkent Üniversitesi	

**ONAY:** Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 04/12/2015 tarih ve 187.. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Rengin ERDAL  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tüm doktora öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hoşgörü, anlayış ve sabırla her konuda beni destekleyen ve bilimselliği ile yolumu aydınlatan tez danışmanım Doç. Dr. Aydan ERCAN'a,

Sıçanlarda çalışma yapmam için en büyük motivasyonumu sağlayan ve öğreten ve tezim aşamasında hoşgürüsü, anlayışı, içtenliği ile desteğini hiç esirgemeyen ve her konuda yardımcı olan, sabırla destekleyen ve bilimselliği ile yolumu aydınlatan, değerli hocam Yar. Doç. Dr. Zeynep Mine ÇOŞKUN'a,

Akademik yolda doktora yolumuzu açan Prof. Dr. Murat Baş ve Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Doktora sürecimin tüm aşamalarında maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen, Rize'den çayın getirtilmesinden başlayarak her aşamada yanımda emeği olan, yoğunluğuna rağmen adım adım tüm süreçte benimle ilgilenen, motivasyonumu sağlayan, sevgisi, hoşgürüsü, anlayışı, içtenliği ve sabırı ile desteğini hiç esirgemeyen sevgili Hüseyin Yıldırım'a

Tezim süresince maddi, manevi desteğini esirgemeyen değerli anneme, abime, ablama ve çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi arz ederim.

## ÖZET

**Sema GÜBÜR. Basit karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen sıçanlarda yeşil çayın antioksidan etkisinin belirlenmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2015.**

Basit karbonhidrat içeriği yüksek ürünlerin sekular artışıyla beraber son 30 yılda rafine fruktozun total tüketim miktarı dikkat çekici şekilde artmıştır. Birçok araştırmacı, yüksek fruktoz tüketiminin, farelerde ve insanlarda vücut ağırlığı, lipid profilleri ve glikoz metabolizması üzerine etkisini araştırmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar yeşil çayın, yüksek fruktoz ile beslenmenin oluşturduğu hipertrigliseridemili farelerde plazma ve karaciğerde trigliseritlerin (TG) düşmesinde ve açlık plazma glikoz, insülin ve serbest yağ asidi düzeylerini azaltmakta etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca yeşil çayın, total plazma antioksidan aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Yeşil çay tüketiminin, serumda süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini ve aorta katalaz (CAT) ekspresyonu artırdığı ve hücrel savunmada enzimlerle beraber reaktif oksijen türlerine karşı etkili olduğu ve oksidatif stresin bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada basit karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen sıçanlarda yeşil çayın antioksidan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 32 adet, 8-10 haftalık (164-224 g) Sprague Dawley türü erişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele Kontrol grubu (KG), Fruktoz grubu (FG), Yeşil Çay grubu (YÇG), Yeşil Çay ile Fruktozu birlikte alan grup (YÇFG) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. KG'ye çeşme suyu, FG'ye %20'lik fruktoz (20 g/100 mL), YÇG'ye *C. sinensis* (2 g/kg/gün), YÇFG'ye *C. sinensis* (2 g/kg/gün) + %20'lik fruktoz (20 g/100 mL) 8 hafta süre ile oral yoldan verilmiştir. Sıçanların her hafta düzenli vücut ağırlıkları ve bel çevreleri ölçülmüştür. Sekiz hafta sonra dekapitasyon sırasında sıçanların kanları alınmış, karaciğerleri çıkartılmıştır. Serum glikoz, total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserit (TG), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ölçülmüş ve karaciğerleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Karaciğer dokusunda, lipid peroksidasyon, glutatyon (GSH), CAT,

SOD, protein miktar tayini yapılmıştır. En yüksek vücut ağırlığı FG'de, en düşük YÇG'de saptanmıştır. KG ve FG'de glikoz düzeyleri YÇG ve YÇFG'den önemli olarak daha yüksek çıkmıştır ( $p<0.05$ ). KG, FG, YÇG VE YÇFG'de TK, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı görülmüştür. FG ve YÇFG'de VLDL kolesterol ve TG düzeyleri KG ve YÇG'den daha yüksek çıkmıştır ( $p<0.05$ ). KG, FG, YÇG ve YÇFG'de MDA, SOD, CAT, GSH değerleri önemli farklılık göstermemiştir. Yeşil çayın miktarı, demleme suyunun sıcaklığı, demleme zamanı, hazırlama metodu yeşil çayda biyoaktif bileşiklerin kompozisyonunu etkilemektedir. Sonuçta fruktoz ile yeşil çayın birlikte kullanımına yönelik hepatik oksidatif stres üzerine yeşil çayın antioksidan etkisini belirlemek için fruktozun ve yeşil çayın doz ve verilme süresine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Fruktoz, Yeşil Çay, Antioksidan, Hepatik Oksidatif Stres, Karaciğer

Bu tez çalışması, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 27/02/2015 tarih, 2015/49 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur.

## ABSTRACT

**Sema GÜBÜR. Determining the antioxidant effect of green tea in rats fed with food rich in simple carbohydrate content. Başkent University Institute of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics Doctorate Thesis, 2015.** With secular increase of the products that are high in simple carbohydrates, total consumption of refined fructose has increased amazingly in the last 30 years. Many researchers investigate the effect of high fructose intake on weight loss, lipid profiles, and glucose metabolism in mice and humans. The results of those studies indicated that green tea is effective in reducing plasma and liver triglycerides (TG) and reducing fasting plasma glucose, insulin and free fatty acid levels in mice with hypertriglyceridemia resulting from being fed with high fructose. Additionally, green tea has been also shown to elevate the total plasma antioxidant activity. There are also studies suggesting that green tea consumption increases superoxide dismutase (SOD) activity and aortic catalase (CAT) expression, has effective against reactive oxygen species along with cellular defense enzymes while decreasing malondialdehyde (MDA)- an indicator of oxidative stress. The present study aimed to determine the antioxidant effect of green tea in rats fed with a diet that is high in simple carbohydrate. We included 32 adult male Sprague Dawley rats at 8-10 weeks of age (weighting between 164-224 g) in the study. The rats were randomly divided into 4 groups as Control group (CG), Fructose group (FG), Green Tea group (GTG), Fructose plus Green Tea group (FGTG). Control Group was given tap water; Fructose Group was given 20% fructose (20 g/100 mL); and Green Tea Group was given camellia sinensis (2 g/kg/day), while FGTG was given *C. sinensis* (2 g/kg/day) + 20% fructose (20 g/100 mL) 8 week time through oral route. Body weight and waist circumference of the rats were measured weekly on regular basis. Eight weeks later rats were decapitated, blood was collected, and the liver was removed. Serum glucose, total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), triglycerides (TG), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels were measured, and livers were examined histologically. Liver tissue was used for lipid

peroxidation, glutathione (GSH), CAT, SOD protein analysis. The highest body weight was obtained in FG while the lowest was in GTG. Glucose level was significantly higher in CG and FG as compared to FGTG ( $p<0.05$ ). However, there was no significant statistical difference between CG, FG, GTG and FGTG regarding TC, HDL, and LDL cholesterol levels. VLDL cholesterol and TG levels were observed to be higher in FG and FGTG groups in comparison to CG and GTG ( $p<0.05$ ). On the other side, the MDA, SOD, CAT, and GSH levels did not show any significant difference between CG, FG, GTG and FGTG. The amount of green tea, temperature of brewing water, brewing time, and preparation method affect the composition of bioactive compounds in green tea. In conclusion, there is a need for new studies examining the dose and duration of fructose and green tea administration in order to identify the antioxidant effect of green tea on hepatic oxidative stress for using of fructose and green tea together.

**Key Words:** Fructose, Green Tea, Antioxidant, Hepatic Oxidative Stress, Liver

This doctorate thesis was approved by Başkent University Medical and Health Sciences Research Board with the Decision No. 2015/49 dated February 27, 2015.



# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xiii
ŞEKİLLER .....	xviii
GRAFİKLER VE RESİMLER.....	xix
TABLolar .....	xx
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yeşil Çay ve Hastalıklarla İlişkisi .....	3
2.1.1. Yeşil çay ve kardiyovasküler sağlık .....	6
2.1.2 Yeşil çay ve böbrek .....	13
2.1.3. Yeşil çay, antioksidan markerlar, oksidatif stres ve kanser .....	14
2.1.3.1. Yeşil çay ve gastrointestinal sistem kanseri .....	15
2.1.3.2. Yeşil çay ve mide kanseri.....	16
2.1.3.3. Yeşil çay ve akciğer kanseri .....	16
2.1.3.4. Yeşil çay ve karaciğer kanseri.....	17
2.1.3.5. Yeşil çay ve meme kanseri.....	17
2.1.3.6. Yeşil çay ve prostat kanseri.....	18
2.1.4. Yeşil çay ve diyabet.....	19
2.1.5. Yeşil çay ve obezite .....	22
2.1.6. Yeşil çay ve nörodejeneratif hastalıklar .....	26

2.1.7. Yeşil çay ve antimuskular hastalıklar .....	28
2.1.8. Yeşil çay ve demir ve diğer iyonlara etkileri .....	28
2.1.9. Yeşil çay ve tiroid .....	29
2.1.10. Yeşil çay ve mortalite.....	29
2.1.11. Yeşil çay ve diş sağlığı.....	29
2.1.12. Yeşil çay ve toksisitesi.....	30
2.2. Fruktoz .....	32
2.2.1. Fruktoz ve tüketimi .....	32
2.2.2. Fruktoz ve hastalıklarla ilişkisi .....	33
2.2.2.1. Fruktoz ve nonalkolik karaciğer yağlanması hastalığı.....	33
2.2.2.2. Fruktoz ve oksidatif stress, kanser .....	41
2.2.2.2.1. Fruktoz ve meme, kolon ve prostat kanserleri .....	41
2.2.2.3. Fruktoz ve hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar .....	42
2.2.2.4. Fruktoz ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ...	44
2.2.2.5. Fruktoz ve obezite .....	45
2.3. Yeşil Çay ve Fruktoz .....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	50
3.1. Araştırma Yöntemi.....	50
3.1.1. Hayvanların gruplandırılması .....	50
3.2. Gruptaki Hayvanlara Verilen Diyetin İçerikleri.....	51
3.2.1. Gruptaki hayvanlara verilen yem içeriği.....	51
3.2.2. Gruptaki hayvanlara verilen fruktoz.....	53
3.2.3. Gruptaki hayvanlara verilen yeşil çay .....	53
3.3. Antropometrik Ölçümler .....	53
3.3.1. Vücut ağırlıklarının ve bel çevrelerinin ölçümü .....	53

<b>3.4. Biyokimyasal Parametreler .....</b>	<b>54</b>
<b>3.4.1. Örnek hazırlanması .....</b>	<b>54</b>
<b>3.4.1.1. Biyokimyasal parametrelerin çalışılması.....</b>	<b>54</b>
<b>3.4.1.2. Karaciğer dokusunda hemotoksilen eozin çalışılması .....</b>	<b>54</b>
<b>3.4.1.3. Karaciğer dokusu homojenatlarının hazırlanması.....</b>	<b>55</b>
<b>3.4.2. Karaciğer dokusu lipid peroksidasyon tayini .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4.2.1 Karaciğer dokusu lipid peroksidasyon tayin metodu .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4.3. Karaciğer dokusu glutatyon (GSH) tayini .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4.3.1. Karaciğer dokusu GSH tayin metodu .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4.4. Karaciğer dokusu katalaz (CAT) aktivitesinin tayini .....</b>	<b>57</b>
<b>3.4.4.1. Karaciğer dokusu CAT aktivite tayin metodu .....</b>	<b>57</b>
<b>3.4.5. Karaciğer dokusu süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin tayini ...</b>	<b>57</b>
<b>3.4.5.1. Karaciğer dokusu SOD aktivite tayin metodu .....</b>	<b>58</b>
<b>3.4.6. Karaciğer dokusu protein miktar tayini.....</b>	<b>58</b>
<b>3.4.6.1. Karaciğer dokusunda protein miktar tayin metodu.....</b>	<b>58</b>
<b>3.5. Elde Edilen Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi .....</b>	<b>59</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>60</b>
<b>4.1. Sıçanlara Ait Haftalık Toplam Besin Alım Değerleri .....</b>	<b>60</b>
<b>4.2. Sıçanlara Ait Haftalık Toplam Sıvı Tüketim Değerleri.....</b>	<b>63</b>
<b>4.3. Sıçanların Haftalık Vücut Ağırlıklarına İlişkin Değerler.....</b>	<b>66</b>
<b>4.4. Sıçanlara Ait Haftalık Bel Çevresi Ölçüm Değerleri .....</b>	<b>69</b>
<b>4.5. Sıçanlara Ait Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Veriler.....</b>	<b>72</b>
<b>4.5.1. Sıçanların ALT, AST düzeyleri ile KC ağırlığına ait bulgular .....</b>	<b>74</b>
<b>4.6. Sıçanların GSH, MDA, CAT, SOD Düzeylerine Ait Bulgular .....</b>	<b>75</b>
<b>4.7. Yem-Sıvı Tüketim Miktarı ve Vücut Ağırlık Arasındaki Korelasyon .....</b>	<b>79</b>

<b>4.8. Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu .....</b>	<b>80</b>
<b>4.9. Fruktoz Grubuna Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu .....</b>	<b>81</b>
<b>4.10. Yeşil Çay Grubuna Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu.....</b>	<b>83</b>
<b>4.11. Yeşil Çay ve Fruktozu Birlikte Alan Gruba Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu .....</b>	<b>85</b>
<b>4.12. Histolojik Sonuçlar .....</b>	<b>86</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>89</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>98</b>
<b>6.1. Sonuç.....</b>	<b>98</b>
<b>6.2. Öneriler .....</b>	<b>101</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>103</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>114</b>
<b>EK 1: Bezmialem Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 27/02/2015 tarih ve 2015/49 sayılı kararı.....</b>	<b>114</b>
<b>EK 2: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 27/02/2015 tarih ve 2015/49 sayılı kararı.....</b>	<b>115</b>
<b>EK 3: Gereçler ve Sarf Malzemeler .....</b>	<b>116</b>
<b>EK 4: Kimyasal Maddeler .....</b>	<b>117</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ACC</b>	: Acetyl CoA karboksilaz
<b>Acetyl CoA</b>	: Asetil koenzim A
<b>ACPaz</b>	: Sukraz ve asit fosfataz
<b>ADMA</b>	: Asimetrik dimetillarjinin
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ALP</b>	: Alkalın fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>AMPK</b>	: 5' Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz
<b>AOM</b>	: Azoksimehan
<b>apoB</b>	: Apolipoprotein
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin-5'-trifosfat
<b>BBMs</b>	: Brush border membranları
<b>BKİ</b>	: Beden kütle indeksi
<b>BNP</b>	: Beyin natriüretik peptid
<b>BPH</b>	: benign prostatik hiperplazi
<b>BTE</b>	: Siyah çay ekstratı
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CD36</b>	: Farklılaşan küme 36
<b>ChREBP</b>	: Karbonhidrata yanıt element bağlayıcı protein
<b>CKD</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CVD</b>	: Kardiyovasküler hastalıklar
<b>DENA</b>	: Dietilnitrozamin
<b>dL</b>	: Desilitre
<b>DM</b>	: Diyabet mellitus

<b>DMBA</b>	: Dimetilbenzaldehit
<b>DMD</b>	: Duchenne muskular distrofi
<b>DMH</b>	: Dimetilhidrazin
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>DRI</b>	: Dietary recommended intake
<b>EGC</b>	: Epigallokateşin
<b>EGCG</b>	: Epigallokateşin galat (EGCG)
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktör reseptör
<b>EC</b>	: Endotel hücre
<b>eNOS</b>	: Endotelial nitrik oksit sentaz
<b>ENNG</b>	: N-etil-N-nitro-N-nitrosoguanidin
<b>ERK</b>	: Sinyal düzenleyici kinaz
<b>FAS</b>	: Yağ asidi sentaz
<b>FG</b>	: Fruktoz grubu
<b>GDPH</b>	: Guanozin difosfataz
<b>Gİ</b>	: Glisemik indeks
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GGTaz</b>	: $\gamma$ -glutamil transferaz
<b>GKİ</b>	: Gingival kanama indeksi
<b>GLUT</b>	: Glikoz taşıyıcı proteinler
<b>GPT</b>	: Glutamik pirüvik transaminaz
<b>GPX</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>g</b>	: Gram
<b>GSH</b>	: Redükte glutatyon
<b>GTAE</b>	: Yeşil çayın sulu ekstratı
<b>GTC</b>	: Yeşil çay kateşini
<b>GTC-H</b>	: Sıcaklık altında hazırlanan yeşil çay kateşini
<b>GTC-UH</b>	: Sıcaklık olmayan ortamda hazırlanan yeşil çay kateşini
<b>GTC-HDC</b>	: Kafeinsiz sıcaklık altında hazırlanan yeşil çay kateşini
<b>GTE</b>	: Yeşil çay ekstratı
<b>GY</b>	: Glisemik yük
<b>HBA1c</b>	: Glikosillenmiş hemoglobin

<b>HDL</b>	: High density lipoprotein
<b>HFCS</b>	: Yüksek fruktozlu mısır şurubu
<b>HOMA</b>	: Homeostatik model değerlendirme
<b>HO-1</b>	: Heme oksijenaz-1
<b>H<sub>2</sub>O</b>	: Su
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HMG-KoA</b>	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
<b>HMP</b>	: Hekzosmonofosfat
<b>HSL</b>	: Hormon duyarlı lipaz
<b>HUVEC</b>	: İnsan umbilikal ven endotel hücreleri
<b>ICAM-1</b>	: Adezyon molekül-1
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-1
<b>IKB</b>	: Intrakraniyal basınç
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IRS-1</b>	: İnsülin reseptör substrat-1
<b>IRS-2</b>	: İnsülin reseptör substrat-2
<b>İNOS</b>	: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
<b>JAK-2</b>	: Janus-aktivi kinaz-2
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>KG</b>	: Kontrol grubu
<b>KHV</b>	: Kardiyovaküler hastalık
<b>Kkal</b>	: Kilokalori
<b>KOMT</b>	: Kateşol-o-metil-transferaz
<b>L</b>	: Litre
<b>LAP</b>	: Lösin amino peptidaz
<b>L-CPTI</b>	: Karaciğer karnitin palmitoiltransferaz I
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>LDLR</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein reseptör
<b>LOX-2</b>	: Lipoksijenaz 2

<b>LPL</b>	:Lipoprotein lipaz
<b>LPO</b>	: Lipid peroksidasyonu
<b>m<sup>2</sup></b>	: Metre kare
<b>MAPK</b>	: Mitojen-aktivite protein kinaz
<b>MCP-1</b>	: Monosit kemo protein-1
<b>MDA</b>	: Malonaldehit
<b>MetS</b>	: Metabolik sendrom
<b>Mg</b>	: Miligram
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>MNNG</b>	: Metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribo nükleik asit
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın
<b>NAFLD</b>	: Nonalkolik karaciğer yağlanması hastalığı
<b>NAOEL</b>	: Gözlenen yan etki düzeyi
<b>NASH</b>	: Alkole bağlı olmayan steatohepatit
<b>NAYKH</b>	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>NEFA</b>	: Esterleşmiş yağ asidi
<b>NF-κB</b>	: Nükleer faktör-kappa B
<b>nm</b>	: Nanomol
<b>NNK</b>	: 4-(Metilnitrosamin)-1-(3-piridil)-1-butanon
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>Nrf2</b>	: Nükleer faktör E2-ilişkili faktör 2
<b>OS</b>	: Oksidatif stres
<b>PAI</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör
<b>PI3K</b>	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
<b>PM2.5</b>	: İnce partikül madde
<b>PPAR-γ</b>	: Peroksisom proliferatör aktive reseptör
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>S</b>	: Standart sapma
<b>SCD-1</b>	: Stearol koenzim-A desaturaz-1
<b>SNS</b>	: Sempatik sinir sistemi



<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>SREBP-1c</b>	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>STZ</b>	: Streptozotosin
<b>SYAs</b>	: Serbest yağ asitleri
<b>TC</b>	: Total kolesterol
<b>TCA</b>	: Trikarboksilik asit
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TLR-4</b>	: Tollike reseptör 4
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
<b>TSH</b>	: Tiroidi stimüle eden hormon
<b>U</b>	: Ünite
<b>UUO</b>	: Üreteral engel
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekül-1
<b>VEGF</b>	: Vaküler endotelial büyüme faktörü
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLDL</b>	: Very low dansity lipoprotein
<b>YÇG</b>	: Yeşil çay grubu
<b>YÇFG</b>	: Yeşil çay fruktoz grubu
<b>%</b>	: Yüzde
<b><math>\bar{x}</math></b>	: Ortalama

## ŞEKİLLER

### Şekil

Şekil 2. 1. Kateşinlerin kimyasal yapıları ve epimerleri .....	5
Şekil 2. 2. Kateşinlerin antioksidan savunma mekanizmaları .....	7
Şekil 2. 3. Kateşinler inflamasyon faktörlerine etkisi.....	8
Şekil 2. 4. Kateşinler tarafından eNOS aktivasyonu yolu ile NO üretimi iyileşmektedir.....	9
Şekil 2. 5. Yeşil çay antiobezite mekanizması.....	23
Şekil 2. 6. Yeşil çayın, enerji alımı, enerji harcaması ve adipoz doku kitlesine etki mekanizması (obezite ile ilişkili hipertansiyon, diyabet ve diğer hastalıklar).....	24
Şekil 2. 7. Karaciğerde fruktoz metabolizması.....	36

## GRAFİKLER VE RESİMLER

### Grafik

<b>Grafik 4. 1.</b> Sıçanlara ait haftalık toplam yem tüketim değerlerinin çizgi grafiği ....	63
<b>Grafik 4. 2.</b> Sıçanlara ait haftalık toplam sıvı tüketim miktarlarının çizgi grafiği....	66
<b>Grafik 4. 3.</b> Sıçanların haftalık vücut ağırlıklarına ilişkin çizgi grafiği .....	69
<b>Grafik 4. 4.</b> Sıçanlara ait haftalık bel çevresi ölçümlerinin çizgi grafiği .....	72
<b>Grafik 4. 5.</b> AST değerinin gruplara göre kutu grafiği .....	74
<b>Grafik 4. 6.</b> ALT değerinin gruplara göre kutu grafiği .....	75
<b>Grafik 4. 7.</b> KC ağırlığı değerinin gruplara göre kutu grafiği.....	75
<b>Grafik 4. 8.</b> Sıçanların GSH düzeylerine ait kutu grafiği .....	77
<b>Grafik 4. 9.</b> Sıçanların MDA düzeylerine ait kutu grafiği .....	77
<b>Grafik 4. 10.</b> Sıçanların CAT düzeylerine ait kutu grafiği.....	78
<b>Grafik 4. 11.</b> Sıçanların SOD düzeylerine ait kutu grafiği.....	78

### Resim

<b>Resim 2. 1.</b> Yeşil çay bitkisi .....	4
<b>Resim 4. 1.</b> Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti H&E X400.....	87
<b>Resim 4. 2.</b> Fruktoz grubuna ait karaciğer kesiti H&E X400.....	87
<b>Resim 4. 3.</b> Yeşil çay grubuna ait karaciğer kesiti H&E X400 .....	88
<b>Resim 4. 4.</b> Yeşil çay ile fruktozu birlikte alan gruba ait karaciğer kesiti H&E X400 .....	88

## TABLULAR

### Tablo

<b>Tablo 2. 1.</b> Çay çeşitlerinin fenolik içerikleri.....	6
<b>Tablo 3. 1.</b> Tüm gruptaki hayvanlara verilen yemin temel besin maddeleri ve diğer özellikleri.....	52
<b>Tablo 4. 1.</b> Sıçanların haftalık toplam yem tüketim düzeyleri .....	62
<b>Tablo 4. 2.</b> Sıçanların haftalık toplam sıvı tüketim düzeyleri .....	65
<b>Tablo 4. 3.</b> Sıçanların haftalık vücut ağırlıklarına ilişkin değişimler .....	68
<b>Tablo 4. 4.</b> Sıçanların haftalık bel çevresi ölçüm değişimleri .....	71
<b>Tablo 4. 5.</b> Sıçanların biyokimyasal parametrelerine ilişkin veriler .....	73
<b>Tablo 4. 6.</b> Sıçanların GSH, MDA, CAT, SOD düzeylerine ait bulgular .....	76
<b>Tablo 4. 7.</b> Yem-sıvı tüketim miktarı ve vücut ağırlık arasındaki korelasyon .....	79
<b>Tablo 4. 8.</b> Kontrol grubuna ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu .....	81
<b>Tablo 4. 9.</b> Fruktoz grubuna ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu .....	82
<b>Tablo 4. 10.</b> Yeşil çay grubuna ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu .....	84
<b>Tablo 4. 11.</b> Yeşil çay ve fruktozu birlikte alan gruba ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu .....	86

# 1. GİRİŞ

Çay, *Camellia sinensis* adlı bitkinin yapraklarından elde edilmektedir. Günümüzde sudan sonra en fazla tüketilen içecek olan çayın birçok hastalığa karşı koruyucu etki yaptığı bilinmektedir. Çay, 4000'den çok kimyasal madde içeren çay, kuru ağırlığıyla en yüksek flavonoid miktarına sahip bitkilerden biridir. Fenolik bileşikler, flavanol glycoside, leucoanthocyanin, theogallin çayın temel bileşenleridir. Çay bitkisi yeşil çay, siyah çay, beyaz çay ve oolong çay olarak 4 kategoriye ayrılmaktadır (1-3). Çayları farklı kılan üretim aşamasındaki fermantasyon işlemidir (2).

Yeşil çaydaki mevcut polifenoller flavonoidlerdir. Fermente olmayan yeşil çay %80'den fazla flavonoid içermekte iken siyah çay sadece %20-30 kadar flavonoid içermektedir. Günde 1 g çay tüketimin günlük 200-300 mg flavonoid sağlayabileceği, bu miktarın günlük tavsiye edilen E ve C vitamini ile  $\beta$  karotenin toplam (70 mg/gün) antioksidan etkisinden daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir, bu durum çayın antioksidan özelliğinin önemini artırmaktadır (4).

Yeşil çayın temel flavonoidleri (polifenol bileşenleri) kateşinlerdir (epikateşin, epikateşin galat, epigallokateşin, epigallokateşin galat (EGCG), kesretin, mirsetin). Bu basit işlem farkı yeşil ve siyah çayın flavon miktarını ve dolayısıyla antioksidan kapasitelerini etkilemektedir (5, 6). Ayrıca bu işlem farkı ile özellikle yeşil çay, antioksidan aktivite içeriği bakımından diğer bazı içeceklere göre daha zengin içeriğe sahiptir (7-9). İnsan sağlığı üzerine polifenol uygulaması fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler alanında sağlığı korumada faydalı etkileri ile büyük ilgi görmektedir (10). Çayda bulunan özellikle flavonoidlerin, çeşitli hastalıkların riskini azalttığı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca çay içerdiği kateşinlerle, antioksidatif aktivite, antimitojenik aktivite, antikarsinojenik, antiülser, antialerjik, antiinflammatuar, antianjiyojenik, apoptotik, antiobezite, antidiyabetik, hipokolesterolemik, hipolipidemik, antiaterosklerotik, antibakteriyal, antiviral, yaşlanmayı geciktirici gibi değişik farmakolojik etkileri ile sağlık üzerine faydalar göstermektedir (1, 2, 11).

Günümüzde modern kentsel diyetle şeker ve şeker içeriği yüksek besinlerin tüketiminin artışı gösterilmektedir. İki yüz yıl önce bu besinler çok nadirdi veya hiç tüketilmemiştir. Son yapılan çalışmalarda, normal diyetle (%17 enerji), sağlıklı bireylerde de fruktozun serum triaçilgliserol seviyelerini değiştirdiği gözlenmiştir. Diyet fruktozu hepatik ve periferik insülin rezistansının oluşmasına neden olabilmektedir. Bütün şekerler içerisinde fruktoz, serum serbest yağ asitleri (SYAs)'nın oksidasyonundan esterifikasyonuna kadar etkileyebilmektedir (12). Yüksek fruktozlu diyet, hipertrigliseridemi, hiperürisemi içeren metabolik sendrom belirtilerini uyarmakta, serum total kolesterol ve retroperitonel obeziteyi artırmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada yeşil çay, kan trigliserid, total kolesterol, esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve ürik asidi ve retroperitonel yağ ağırlığı ve total vücut ağırlığını düşürmüştür ve metabolik sendrom belirtilerini ortadan kalkmasına yol açmıştır (10).

Bu çalışma; Basit karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen sıçanlarda yeşil çayın antioksidan etkisinin incelenmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yeşil Çay ve Hastalıklarla İlişkisi

Çay, *Camellia sinensis* adlı bitkinin yapraklarından elde edilmektedir (Resim 2.1.). Günümüzde sudan sonra en fazla tüketilen içecek olan çayın birçok hastalığa karşı koruyucu etki yaptığı bilinmektedir. Çay, 4000'den çok kimyasal madde içermektedir. Çay, kuru ağırlığıyla en yüksek flavonoid miktarına sahip bitkilerden biridir. Düzenli çay içenler, almaları gereken flavonoidlerin yaklaşık %80'ini çaydan karşılayabilirler. Çay bitkisi yeşil çay, siyah çay, beyaz çay ve oolong çay olarak 4 kategoriye ayrılmaktadır (1-3). Çayları farklı kılan üretim aşamasındaki fermantasyon işlemidir (2). Günde 1 g çay tüketiminin günlük 200-300 mg flavanoid sağlayabileceği, bu miktarın günlük tavsiye edilen E ve C vitamini ile B karotenin toplam (70 mg/gün) antioksidan etkisinden daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir, bu durum çayın antioksidan özelliğinin önemini artırmaktadır (4). Bitkilerde bulunan birçok flavonoid, C vitamininden birkaç kat daha güçlü antioksidan özelliklere sahiptir (2).



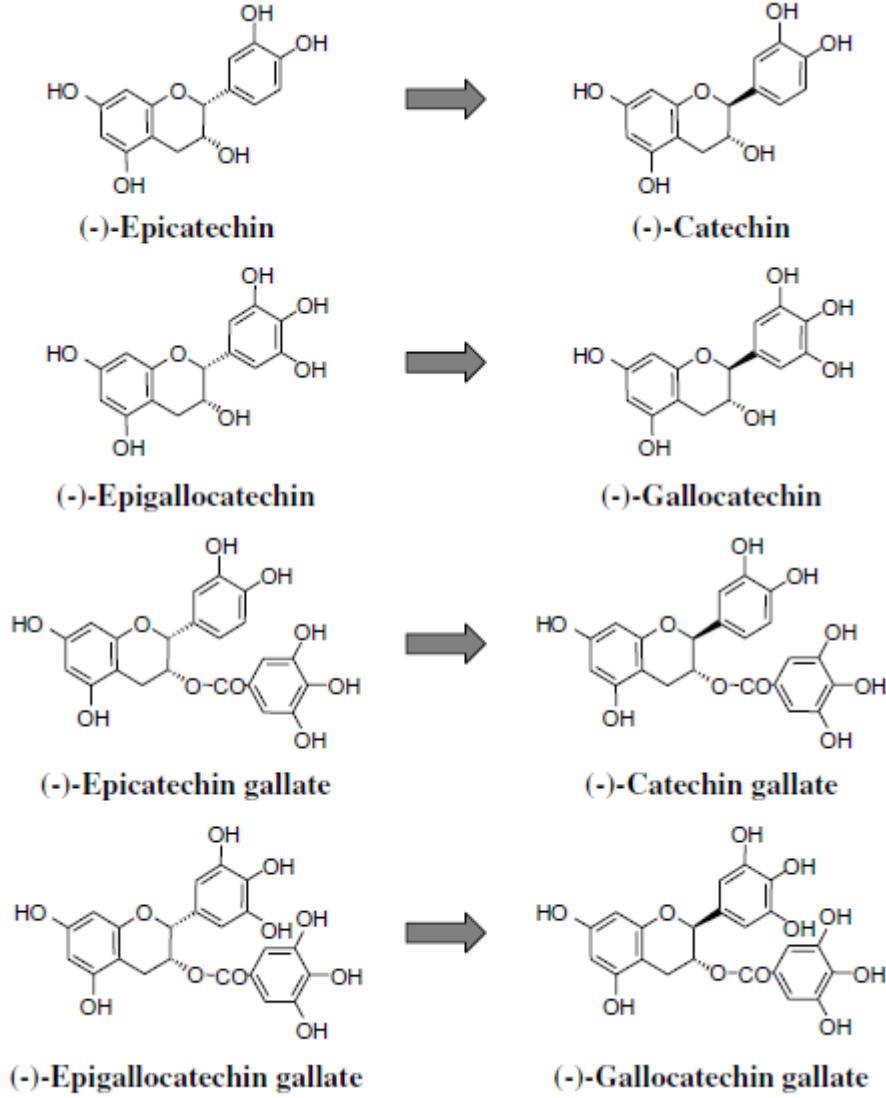
**Resim 2. 1. Yeşil çay bitkisi**

Yeşil çay, proteinler, enzimler, amino asitler, karbonhidratlar, linoleik ve  $\alpha$ -linolenik asit gibi lipitler, steroller, vitaminler (B, C, E), klorofil ve karotenoid gibi pigmentler, aldehitler gibi uçucu bileşikler, mineraller ve iz elementler içermektedir. Çayın temel bileşikler polifenollerdir, yeşil çayın kuru ağırlığının %36'sıdır. Yeşil çaydaki mevcut polifenoller flavonoidlerdir. Fermente olmayan yeşil çay %80'den fazla flavonoid içermekte iken siyah çay sadece %20-30 kadar flavonoid içermektedir. Fenolik bileşikler, flavanol glycoside, leucoanthocyanin, theogallin çayın temel bileşenleridir (1-3).

Yeşil çayın temel flavonoidleri (polifenol bileşenleri) kateşinlerdir (epikateşin, epikateşin galat, epigallokateşin, epigallokateşin galat (EGCG), kesretin, mirsetin) (Şekil 2.1.). Yeşil çay, toplandıktan hemen sonra hızla oksidasyona uğratılmadan *C. sinensis* yapraklarının dehidratasyonundan elde edilirken, siyah çayda ise hazırlanma sürecinde yaprakları tümüyle oksitlenmektedir. Bu basit işlem farkı yeşil ve siyah çayın fenolik içeriklerini ve dolayısıyla antioksidan kapasitelerini etkilemektedir (Tablo 2.1.) (5, 6). Ayrıca bu işlem farkı ile özellikle yeşil çay,



kateşin grubundan monomerik polifenoller ve antioksidan aktivite içeriği bakımından diğer bazı içeceklere göre daha zengin içeriğe sahiptir (7-9).



**Şekil 2. 1. Kateşinlerin kimyasal yapıları ve epimerleri (13)**

Çayda bulunan özellikle flavonoidlerin, çeşitli hastalıkların riskini azalttığı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca çay içerdiği kateşinlerle, antioksidatif aktivite, antimitojenik aktivite, antikarsinojenik, antiülser, antialerjik, antiinflammatuar, antianjiyojenik, apoptotik, antiobezite, antidiyabetik, hipokolesterolemik, hipolipidemik, antiaterosklerotik, antibakteriyal, antiviral, yaşlanmayı geciktirici gibi değişik farmakolojik etkileri ile sağlık üzerine faydalar göstermektedir (1, 2, 11).

**Tablo 2. 1. Çay çeşitlerinin fenolik içerikleri**

Fenolikler	Yeşil Çay	Siyah Çay
Epikateşin	6.06a, 1.0-9.54b, 7.22-13.3c, 0.55-0.87e	4.0b, 4.1d, 0.04e
Epikateşin gallat	5.34a, 3-4.92b, 1.42-4.54c, 1.95-2.91e	1.19-11b, 8.0d
Epigallokateşin	36.53a, 2.0-36.2b, 3.94-7.92c, 0.44-0.88e	0.9-6.0b, 10.5d, 0.19e
Epigallokateşin galat	18.10a, 6.0-32.6b, 5.55-10.4c, 13.37-13.74e	0.95-12.0b, 16.6d, 0.3e
Gallokateşin galat	0.26-0.38e	-
Gallokateşin	2.57-2.81b	0.40-1.57b
Gallik asit	0.74-0.78b, 0.23-0.52e	2.79-3.33b, 1.83e
Teaflavin	-	2.5d
Teaflavin	-	59.4d

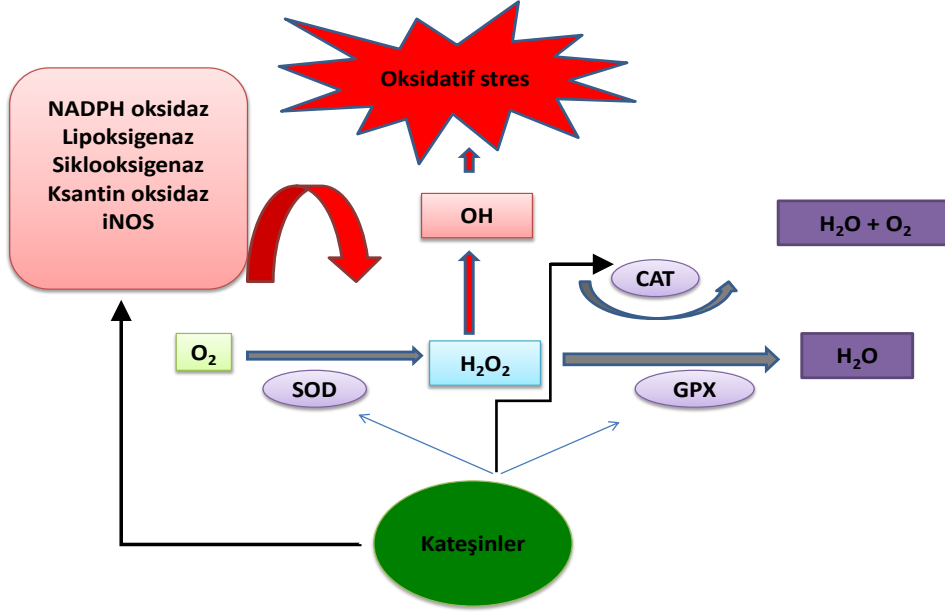
\* a, mg/g; b, mg/100mL; c, %; d, mg/g (kuru madde); e, % (kuru madde) (14).

### 2.1.1. Yeşil çay ve kardiyovasküler sağlık

Günümüzde, kardiyovasküler hastalık, global mortalitenin tek en birincil nedenidir ve gelecekte bu baskın mortalite trendi devam edecektir. Birçok çalışma ile bitkisel müdahalelerin kardiyovasküler hastalıktan korunmada faydalı olduğu gösterilmiştir (15).

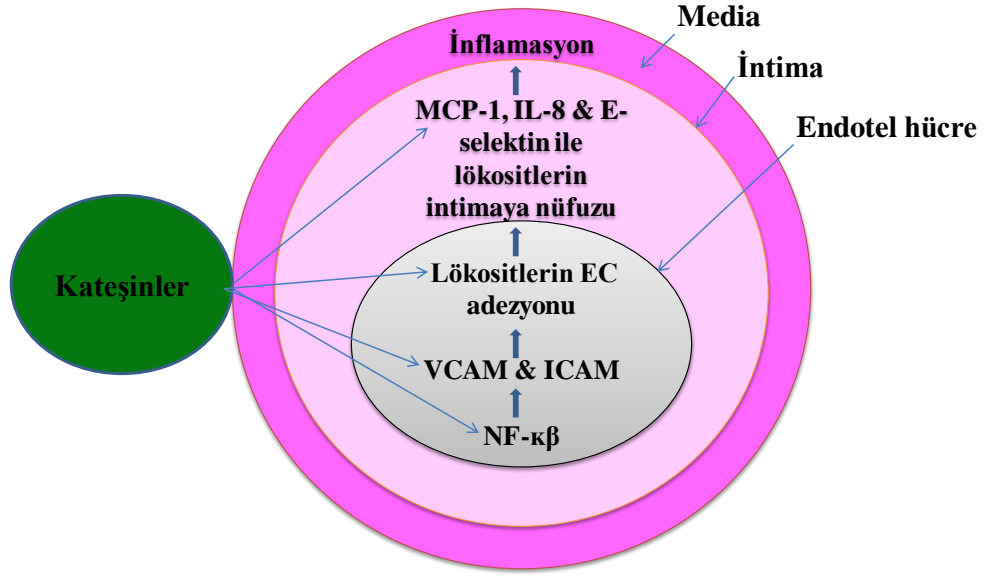
Yeşil çayın çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar sonucunda kardiyovasküler sağlıkta faydaları gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, yeşil çay kateşinlerinin riskli kardiyovasküler olayların insidansını koruduğu ve kardiyovasküler mortalite hızını azalttığı gösterilmiştir. Yeşil çaydaki kateşinler, oksidatif stresi azaltarak, inflamasyon olaylardan koruyarak, platalet agregasyonunu ve vasküler düz kas hücre profilerasyonunu azaltarak aterosklerozis, hipertansiyon, endotel disfonksiyon, iskemik kalp hastalıkları, kardiyomiyopati, kardiyak hipertrofi, konjestif kalp yetmezliğinden koruyabilmektedir. Kateşinler, serbest radikalleri çıkararak, pro-oksidan enzimleri inhibe ederek, anti-oksidan enzimleri uyararak antioksidan etki göstermektedirler. Kateşinler, transkripsiyonel faktör nükleer faktör-kappa B (NF-κB) aracılı ürünler olan sitokinler ve adezyon moleküllerini inhibe ederek antiinflamatuvar aktivite göstermektedirler. Yeşil çay kateşinleri, vasküler büyüme faktörüne müdahale ederek vasküler düz kas hücre profilerasyonunu ve platalet adezyonu bastırarak trombogenezi inhibe etmektedirler. Artı kateşinler, vasküler

endotel hücreleri korumakta ve vasküler bütünlüğü artırmakta ve kan basıncını düzenlemektedirler (16).



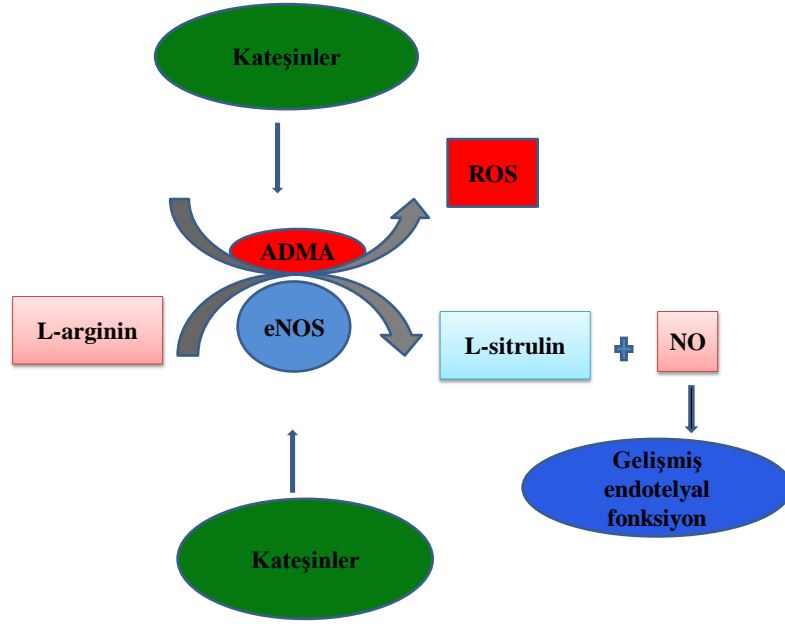
**Şekil 2. 2. Kateşinlerin antioksidan savunma mekanizmaları (16)**

Kateşinler, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPX) antioksidan enzimleri aktive ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın NADPH oksidaz, lipoksigenaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz ve iNOS (uyarılabılır nitrik oksit sentaz) gibi oksidatif stresten sorumlu enzimleri inhibe etmektedirler (Şekil 2.2.) (16).



**Şekil 2. 3. Kateşinler inflamasyon faktörlerine etkisi (16)**

NF-κB' nin regüle ettiği hücre içi adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1), lökositlerin endotel hücreye (EC) bağlanmasında önemli rol oynamakta bunlar monosit kemo protein-1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8), ve E-seçim ile intima içine daha fazla nüfus etmekte ve inflamasyona yol açmaktadırlar. Kateşinler, inflamasyonun bu adımlarını inhibe edebilmektedir (Şekil 2.3.)(16).



**Şekil 2. 4. Kateşinler tarafından eNOS aktivasyonu yolu ile NO üretimi iyileşmektedir (16)**

Endotelial NO sentaz (eNOS) aracılı L-argininin L-sitrulin dönüşümü sırasında nitrik oksit (NO) oluşmaktadır. Asimetrik dimetillarjinin (ADMA), L-arginin ile rekabet eder ve eNOS'u inhibe ederek, vasküler duvarda reaktif oksijen (ROS) türlerini üretmektedir. Kateşinler, eNOS'u aktive ve ADMA'yı inhibe ederek NO üretimini artırmaktadırlar (Şekil 2.4.). Bu şekilde yeşil çay kateşinleri, vasküler endotel disfonksiyonunda iyileşme hipertansiyonlu hastaların tedavisinde faydalı etkiler sağlayabilmektedir (16). Kim ve arkadaşları (17), 20 genç sigara içicisi ile yaptıkları çalışmada, 2 haftanın üzerinde günde 8 gram yeşil çay (%3.2 EGCG) tüketenlerde endotel fonksiyonda önemli iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Sigara içenlerde yeşil çay kateşinleri, NO düzeyini artırma yolu ile disfonksiyonel durumda anti-aterosklerotik etkiler üretmektedirler (18). Son olarak Wang ve ark (19). günde 1 fincandan daha fazla yeşil çay tüketenlerde gelişen kronik arter hastalığını yeşil çayın %10 azalttığını göstermişlerdir. Son Oksaki çalışması 40530 Japon birey üzerinde yapılmış, günde 1 fincandan daha az yeşil çay içenlere kıyasla günde 5 veya daha fazla fincan yeşil çay içenlerde totalde %12 ve %26 kardiyovasküler mortalitede azalma gösterilmiştir (20).

Önceki epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, yeşil çay tüketimi ve kardiyovasküler sağlık arasında pozitif korelasyon olduğunu yayınlamışlardır. Kateşinlerin, antioksidatif, antihipertansif, anti-inflamatuar, antiproliferatif, antitrombojenik, ve lipid düşürücü etki mekanizmaları içeren vasküler koruyucu etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, yeşil çay kanser, diyabet ve inflamasyon ile birlikte ortak birçok yolda antikardiyovasküler hastalıklarda rol oynamaktadır (21).

Yeşil çayın önemli polifenolik bileşeni epigallokateşin-3-gallat (EGCG), ortaya çıkan serbest radikalleri tutarak kardiyovasküler hastalıklar (KHV)'da koruyucu etki gösteren güçlü bir antioksidandır. İnce partikül madde (PM2.5) endotel disfonksiyon ve oksidatif strese neden olarak, zararlı etkileri ile KVH'den sorumludur. Yapılan bir çalışmada, EGCG'nin, insan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC)'de nükleer faktör E2-ilişkili faktör 2 (Nrf2 )/heme oksijenaz-1 (HO-1) yolu aktive eden PM2.5 kaynaklı oksidatif stresi inhibe edip etmeyeceği araştırılmıştır. Bu çalışmada, HUVEC çizgisinin, PM2.5 intraselüler reaktif oksijen türleri (ROS) maruz kalması ve hücrenin yaşayabilirliği in vitro model olarak kullanılmıştır. Sonuçlarda, daha önceki çalışmalarla tutarlı olarak yüksek doz PM2.5'un intraselüler ROS'u artırdığı ve hücre yaşayabilirliğini azalttığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucunda EGCG'nin, Nrf2/HO-1 yolu aktive eden PM2.5 kaynaklı HUVEC hasarına karşı koruduğu gözlemlenmiştir (22). Pullikotil ve ark.(23) EGCG'nin HO-1 ekspresyonunu artıran Nrf2 ekspresyonunu artırdığı ve böylece insan aortik endotel hücrelerde HO-1 aktivitesini artırdığını bulmuşlardır. Wu ve ark.(24) ise sığır aortik endotel hücrelerde HO-1 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir. EGCG'nin tedavi öncesi endotel hücrelerde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e karşı önemli sitoprotektif etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada HUVEC'de, EGCG'nin güçlü antioksidan etki gösterdiğini ve PM2.5 kaynaklı oksidatif stresi tersine çevirdiğini göstermişlerdir (22).

Son yapılan birçok sayıda çalışma, yeşil çayın serum kolesterol düzeyini düşürmeye yardımcı olduğunu ve düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonundan koruduğu yönündedir. Menopoz sonrası dönemdeki kadınlar üzerine bir çalışma yapılmıştır ve bu çalışmada 8 hafta boyunca günde 8 fincan yeşil çay içmenin kan kolesterol düzeyini %8 kadar, siyah çay içmenin %5 kadar düşürdüğü bulunmuştur

(25). Ayrıca günlük 4 fincandan fazla yeşil çay tüketimi, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritleri azaltmakta ve koruyucu HDL kolesterolü artırmaktadır.

(26). Fareler üzerine yapılan bir çalışmada, her bir grupta 10'ar fare olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır; birinci grup kontrol, ikinci grup yüksek yağlı diyet ile beslenmiş, üçüncü grup yüksek yağlı diyet ve %2 yeşil çay ile, dördüncü grup yüksek yağlı diyet ve %4 yeşil çay ile, beşinci grup yüksek yağlı diyet %2 cocoa çayı ile, altıncı grup yüksek yağlı diyet ve %4 cocoa çayı ile 8 hafta beslenmiştir. Çalışmada kullanılan cocoa çayı, (*Camellia ptilophylla*) doğal kafeinsiz çay bitkisidir. Farelerin besin tüketimi, vücut ağırlığı ölçümü 2 haftada bir yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, her iki çay diyetinde yüksek yağlı diyet kaynaklı hepatomegali ile ilişkili total hepatik lipit içeriğinin önemli derecede azaldığı bulunmuştur. %2 ve %4 yeşil çay ve yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde karaciğer trigliserit ve kolesterol düzeyleri önemli derecede azalmıştır. Diğer taraftan %2 ve %4 cocoa çay ve yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde karaciğer kolesterol düzeyi önemli derecede azalmıştır. %4'lük cocoa çayda karaciğer trigliserit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Her iki yeşil çay ve cocoa çayı ile beslenen farelerde plazma trigliserit ve kolesterol düzeyleri her iki %'de önemli derecede azaldığı bulunmuştur. Trigliserit veya kolesterol düzeyleri için %2'lik cocoa çay ve yeşil çay ile %4'lük cocoa çay ve yeşil çay arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Cocoa çayı kaynaklı hepatik kolesterol düzeylerindeki azalma, kolesterol alımını etkileyen (LDLR) ve kolesterol sentezi (HMG Co-A (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA) redüktaz) enzimleri ekspresyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Cocoa çayı, yağ asit alımını etkileyen (CD36) enzim ekspresyonunu regülasyonunu bozabilmektedir, böylece trigliseritlerin azalmasına neden olmaktadır. İlginç biçimde, cocoa çayı yüksek yağlı diyet kaynaklı artan PPAR- $\gamma$  (peroksizom proliferatör aktive reseptör) ekspresyonunu azaltabilmektedir. PPAR- $\gamma$ , ligand aktiviteli transkripsiyon faktördür, lipit ve glikoz metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. PPAR- $\gamma$ , SREBP-1 (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1), LDL-R (düşük dansiteli lipoprotein reseptör), FAS, CD36 (farklılaşan küme 36) ve SCD-1'i içeren lipit metabolizmasındaki seri hepatik genleri regüle etmektedir. Metabolik sendromlu kemirgen modellerinde, diyet kaynaklı görülen hepatik steatoz ve obezitede hepatik PPAR- $\gamma$  ekspresyonunun

yüksek olduğu belirtilmiştir. Kurihara ve ark.(27) cocoa çayının, barsaktan lipit emilimini ve/veya safra asidi üretimini azaltıp lenfatik trigliserit emilimini bastırarak kan trigliseritini azalttığını göstermişlerdir. Cocoa çayının bu etkilerini açıklayan karaciğer, barsak ve adipoz dokuda gen ve protein ekspresyon analizini içeren ek deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Deneysel hayvanlarda yeşil çayın, hepatik lipit birikimini ve hepatik hasarı gösteren plazma markerlarını alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz (ALT ve AST) azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca yeşil çay, hepatik lipit birikimini düzenleyerek ve oksidatif stresten koruyarak nonalkolik karaciğer yağlanması (NASH)'ı kontrol altına almaktadır (28). Erkek Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışmada, aterosklerotik sıçanlarda hepatik oksidatif anormalliklerle yeşil çay kateşinlerinin arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada, antioksidan enzimler (katalaz, süperoksitdismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon-s-transferaz) ve enzim olmayan antioksidanlar (azalmış glutatyon, C ve E vitamini) ve hepatik malonaldehit (MDA) yüksekliği ve eşlik eden serum AST, ALT, alkalın fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri değerleri aterojenik diyetle beslenen sıçanlar ile normal diyetle beslenen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Aterojenik diyetle beslenen sıçanların diyetine 7 veya 15 gün boyunca yeşil çay kateşini (100 mg/kg) eklenmiştir. Sonuçlarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında yeşil çay kateşini eklenen aterojenik diyetle beslenen sıçanlarda, hepatik dokuda yüksek enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan aktivite, düşük MDA düzeyi ve serumda düşük AST, ALT, ALP ve LDH aktiviteleri gözlenmiştir. Bu sonuçlar yeşil çay kateşinlerinin temel bileşeni EGCG'nin, aterojenik diyetle beslenen Wistar sıçanlarını ortaya çıkan hepatik anormalliklere karşı koruduğunu göstermektedir (29).

Çeşitli flavonoidler, kan damarlarında pıhtı oluşumuna neden olan trombositlerin birbirine yapışmasını önlemekte ve yangısal durumu inhibe etmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün oksitlenmesine, okside LDL'nin damar duvarında yangısal işlevler gerçekleştirmesine ve bu bölgede pıhtı oluşumuna engel olunması ile damarların sertleşmiş plaklarla ve pıhtılarıyla tıkanması önlenebilir (30). Klinik çalışmalarda ana sonuç, sigara içen bireylerde yeşil çay sırasıyla peroksil ve ferryl radikaller tarafından oluşturulan oksidasyondan LDL'yi koruduğu gösterilmektedir (31).



Ayrıca yeni kan damarlarının oluşumu, aterosklerotik lezyon ve tümör gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir. Söz konusu yeni kan damarları komşu hücrelere oksijen ve besin sağlamaktadır. Yapılan son çalışmalar, tümör gelişimi için kritik sayılan anjiyogenezisin, yeşil çaydaki polifenoller tarafından inhibe edildiği iddia edilmektedir (32, 33).

Bütün bu etkilerin sonucunda yeşil çay tüketimi, insan ve hayvanlarda kardiyovasküler hastalıklara karşı faydalı etkiler sağlamaktadır (16).

### **2.1.2 Yeşil çay ve böbrek**

Alessio ve ark.nın (34) sıçanlarda yaptıkları çalışmada, yeşil çayın vücutta özellikle böbrekte koruyucu etkiler yaptığını bulmuşlardır. Tübüler hücre apoptozisi, farklı çeşitte böbrek hastalıklarında çok önemli rol oynamaktadır. Yeşil çay polifenoli EGCG'nin, ileteral olmayan üreteral engel (UUO) farelerde, renal fibrozisi inhibe ettiği gösterilmektedir, EGCG bu etki ile tübüler hücre apoptozisinde koruyucu rol oynamaktadır fakat altında yatan sinyal mekanizması net değildir. Farelerde yapılan bir çalışmanın sonucunda EGCG'nin UUO kaynaklı tübüler hücre apoptozisini azalttığı gösterilmiştir bu sonuç kronik böbrek hastalığı olan hastalarda klinik tedavi sağlayabileceğini göstermektedir (35). Ayrıca oksidatif stres ve inflamasyon, kronik böbrek hastalığı (CKD) patogenezinde önemli oranda yer almaktadır. Yapılan bir başka çalışmada, UUO fare modellerine 14 gün boyunca yeşil çay EGCG eklenmiş ve ortalama arteriyel kan basıncına, vücut ağırlığına ve böbrek ağırlığına, renal fonksiyon belirleyici kanda kan üre azotu (BUN), kreatinin (CR), glutamik pirüvik transaminaz (GPT) ve laktat dehidrogenaz bakılmıştır. Oksidatif stres ve inflamasyon belirleyici, antioksidan enzimlere, pro-inflamatuar sitokin üretimi ve son olarak NF-KB, Nrf2 proteinleri ölçülmüştür. Sonuçlarda EGCG'nin, UUO kaynaklı böbrek ağırlığı kaybını ve renal disfonksiyonu düzenlediği ve UUO kaynaklı oksidatif stres ve inflamasyona karşı EGCG'nin böbreği koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca EGCG, UUO böbrekte her iki NF-KB ve Nrf2 nükleer translokasyonu azaltabilmiştir ve heme oksijenaz-1 (HO-1) üretimini desteklemiştir. Bu sonuçlar EGCG'nin belirtilen renal kuruyucu etkisini NF-KB ve Nrf2 sinyalini regüle ederek sağlayabilmektedir (36).

### 2.1.3. Yeşil çay, antioksidan markerlar, oksidatif stres ve kanser

Antioksidanlar, süperoksit, peroksil radikalleri, hidroksil radikalleri, peroksinitrit, tekli oksijen gibi reaktif oksijen türlerinin etkilerine karşı hücreyi koruyan bileşiklerdir. Oksidatif streste, antioksidanlar ve reaktif oksijen türleri arasındaki dengenin bozulması, hücresel hasara yol açar. Kateşinler, antioksidan vitaminler (C ve E vitamini gibi) ve enzimler (SOD ve katalaz gibi) ile total antioksidan savunma sistemine katkıda bulunarak bu hastalıklara karşı korumada yardımcı olmaktadır. Yeşil çay tüketiminin, serumda SOD aktivitesini ve aorta katalaz ekspresyonu artırdığı ve hücresel savunmada enzimlerle beraber reaktif oksijen türlerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (37-39). Plazma NO konsantrasyonu azalması ile birlikte direk bu reaksiyonlar gerçekleşmektedir (40). Yapılan çalışmalarda yeşil çayın, total plazma antioksidan aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Yeşil çay tüketiminden sonra oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA azalmaktadır. Bu sonuçlar, yeşil çay kateşinlerinin direk (antioksidan) veya dolaylı olarak (aktivite veya ekspresyon artması) etkisini göstermektedir. Yeşil çay kateşinleri tüketmek, antioksidan gibi aktivite göstermektedir in vitro, diğer antioksidanlardan vitamin E gibi oksidanlara karşı korumaktadırlar. Ancak yeşil çay kateşinleri tüketmek plazma vitamin E ve C düzeyini değiştirmemektedir in vivo (37-39). Yine de yapılan bir çalışmada, yeşil çay kateşinlerinin LDL'deki E vitamini konsantrasyonunu artırdığı (41) ve bu yolla peroksidasyona karşı LDL'yi koruduğu rapor edilmiştir (38).

Çay ve çay kateşinlerinin kanserin başlangıç, ilerleme ve dönüşüm evrelerini inhibe ettiği, çay tüketimi ile akciğer, özefagus, on iki parmak barsağı, pankreas, karaciğer, meme ve kolon kanseri oluşumuna neden olan kimyasal karsinojenlere karşı koruma sağladığı rapor edilmiştir (42). Birçok çalışma, yeşil çayın temel kateşini EGCG'nin antikanser aktivitesi üzerine yoğunlaşmaktadır (9). Son çalışmalar, EGCG'nin kanserde epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR), insülin büyüme faktör (IGF), mitojen-aktivite protein kinaz (MAPK)/ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK), ve NF-KB yollarını içeren birden fazla sinyal yollarını hedeflediğini göstermektedir (43). Yeşil çayda bulunan EGCG'nin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörünü inaktive ettiği böylece lenfositler lösemide hasta hücrelerin apoptozunu sağladığı saptanmıştır. Bu büyüme faktörünün

bir sitokin olması dolayısıyla tümör anjiogenezi için gerekliliği yeşil çayın diğer tümörlerde de etkin olacağını düşündürmektedir (44).

### **2.1.3.1. Yeşil çay ve gastrointestinal sistem kanseri**

Yeşil çayın, gastrointestinal sistemde intrasellüler antioksidanları aktivite, prokarsinogen oluşumunu inhibe, anjiyogenezi ve kanser hücre çoğalmasını ise baskıladığı ifade edilmiştir (45). N-etil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (ENNG) ve azoksimethan (AOM) intestinal ve kolorektal tümöre neden olmaktadır. Yeşil çay (0.1-2.0% diyet), çeşitli destekleyicilerle duodenal veya kolon tümörlerini azaltmaktadır (46). Farelerde yapılan bir çalışmada EGCG, metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) ile uyarılan gastrik karsinogenezis insidansını azaltmıştır. Bu sonuçlar yeşil çay kateşinlerinin ve EGCG'nin gastrointestinal karsinogenezisten korumak için faydalı olduğunu göstermektedir (47). Anormal krypt odakları karsinogen ile tedavi edilen hayvanların kolonik mukozasında görülmektedir ve kolon kanserine neden olan kimyasal lezyonlara öncü gösterilmektedir. Bu değerlendirme besinsel bileşenleri değerlendirmeye ve yeni kemoönleyici ajanları taramaya izin vermektedir. Yeşil çay, farelerde dimetilhidrazin (DMH) kaynaklı kolorektal kanser ve anormal krypt odakları inhibe etmektedir (48, 49). Sekiz-hidroksidoksiguanid, oksijen radikali kaynaklı DNA hasarı ürünüdür. DNA hasarı, DNA bazları yanlış okumaya neden olmakta, bu da mutagenesis ve karsinogenezise yol açmaktadır; bu nedenle, 8-hidroksidoksiguanid, oksidatif stresle ilişkili karsinogenezis biyomarkeri olmaktadır. Yeşil çay, 8-hidroksidoksiguanid ürünü azaltarak DNA hasarını inhibe etmekte, ve böylece yeşil çay, mutagenesis ve karsinogenezisi azaltmaktadır. Oral yolla %2'lik yeşil çay içeren diyetle beslenmek, DMH kaynaklı ras p-21 ekspresyonunu baskılamaktadır. Yeşil çayın bu iki önemli aktivitesi, kanser hücre profilerasyonunu inhibe etmekte ve apoptozisi uyarmaktadır. Yeşil çayı içtikten sonra, yeşil çay kateşinleri, sindirim kanalında yerli formda bulunmaktadır, çünkü barsaktan yeşil çayın bütünü emilmemektedir böylece kateşinler, intestinal lümende yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır ve bu yolla yeşil çay kateşinleri proliferasyon ve apoptozisten etkilenen duodenal veya kolon tümörlerinde direk etkileşimde bulunmaktadır (50).

### **2.1.3.2. Yeşil çay ve mide kanseri**

Yeşil çay tüketimi ile mide kanseri arasında da bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu konudaki araştırmalardan birine göre, yeşil çay içenlerde mide kanseri gelişme riski, yeşil çay içmeyenlere göre %48 kadar azalırken, kronik mide iltihabı %51 oranında azalmaktadır. Japonya’da yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre, düzenli olarak günde 3 fincandan fazla yeşil çay tüketimin erken evredeki mide kanserinin nüksetmesine karşı koruyucu olabileceği bulunmuştur (51).

### **2.1.3.3. Yeşil çay ve akciğer kanseri**

Flavonoidler ile akciğer kanseri riskinin azalması arasında da bağlantı kurulmuştur (51). 4-(Metilnitrosamin)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK), akciğer tümörigenezisi uyarmada kullanılmaktadır. Yeşil çay (%2’lik diyet) ile beslenen farelerde, çay ile tedavi edilmeyen kontrol grubu farelerle karşılaştırıldığı zaman NNK kaynaklı çok sayıda akciğer tümörlerinin azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, Lewis akciğer karsinoma hücreleri subkutan enjekte edilerek bir başka deneyle onaylanmıştır (52). Oral yolla alınan yeşil çay infüzyonunun, birçok sayıda akciğer kanserini azaltmıştır. EGCG ile yapılan eşdeğer çalışmalarda, EGCG’nin birçok sayıda tümörü azalttığı, fakat yeşil çaydan daha az olduğu görülmüştür. EGCG yeşil çayın temel bileşimidir fakat tümörigenezisi azaltmada tek bileşik sorumlu değildir. Dolayısıyla yeşil çayı oral yolla tüketmek yeşil çayın içerdiği diğer kateşinlerle daha etkinlik sağlamaktadır. Dietilnitrozamin (DENA), enjekte edildiğinde akciğer kanserine neden olmaktadır. Farelerde DENA uygulaması sırasında bütün dozlarda yeşil çay tüketmeleri ile çok sayıda akciğer tümörleri azaltmıştır. Bu sonuçlar yeşil çayın akciğer tümörlerinde kemokoruyucu aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir (53). DENA ile tedavi, farelerde immun sistemi değiştirmektedir: humoral immunité ve hücre immunité gibi ve spesifik olmayan fagositoz gibi gelişmiş modülasyon ile baskılayıcı modülasyon sağlamaktadır. Yeşil çay tüketimi ile bu immün fonksiyonlar bazal düzeye dönüşmektedir. Dahası Lewis akciğer karsinoma hücreleri farelere transplantasyon yapıldığında CD4+-pozitif T lenfosit ve CD4+/CD8+ oranı azalmaktadır. Yeşil çay tüketildiğinde immün fonksiyonlar iyileşmekte ve tümör büyümesi inhibe edilmektedir (54). Bu sonuçlar çay kateşinlerinin, tümör

transplantasyonu veya karsinojen tedavisi sonucu oluşan immün disfonksiyonunda immün düzenleyici ve antitümörjenik etkilerini göstermektedir (37).

#### **2.1.3.4. Yeşil çay ve karaciğer kanseri**

Hayvanlarda DENA kaynaklı karaciğer tümörü oluşturulduğunda, yeşil çay farklı konsantrasyonlarda verildiğinde karaciğer tümörü (çap, sayı ve karaciğer lob volümü ve sayısı)'nda azalmalar olduğu gösterilmiştir (53, 55). Akciğer kanserinde, yeşil çaydaki EGCG konsantrasyonu ile kemokoruyucu etki gösterirken, EGCG ve karaciğer tümörü arasında bir ilişki görülmemiştir. Benzer modellerde farelerde ve sıçanlarda yeşil çay oksidatif DNA hasarını azaltmaktadır. Yeşil çayın kronik hepatosit hasarının varlığında hepatokarsinogeneze karşı kemokoruyucu ajan belirtilmiştir. Benzer sonuçlarda, hayvanlarda aflatoksin tedavisinde; başlangıç ve yayılma basamaklarını yeşil çayın inhibe ettiği rapor edilmiştir. Dahası yeşil çay tüketmek, 2-nitropropan verilen sıçanlarda hepatotoksisiteye (serum glutamik-oksaloasetik transaminaz ve glutamik-pirüvik transaminazda artışa; hepatik glikojen, serum trigliserit ve LDH'da azalmaya) ve karaciğerde hücre profilerasyonuna karşı korumaktadır (56).

Kolin yetersizliği, sirotik karaciğer dokusunda gelişen mimiks tümörlü farelerde kronik hepatosit hasarına neden olmaktadır. Bu modelde yeşil çay, değerlendirilen plazma enzim markerları ve histolojiye göre karaciğer doku hasarına karşı koruyamamıştır. Bu durum yeşil çayın, sirotik karaciğer dokusunda tümör gelişimine karşı inhibisyonun sınırlı olduğunu göstermektedir. Yeşil çay, hiperlipidemi (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) kaynaklı hepatomayı belirgin şekilde bastırmaktadır. Dahası yeşil çay, feçeste safra salgısını artırmaktadır. Bu sonuçlar yeşil çayın, hepatoma hücrelerinde antiproliferatif aktivite, hepatoma tedavili sıçanlarda hipolipidemik aktivitede olduğunu göstermektedir ve hepatoksisiteden korumaktadır (55).

#### **2.1.3.5. Yeşil çay ve meme kanseri**

Yeşil çay veya EGCG, dimetilbenzaldehit (DMBA) kaynaklı meme karsinogeneziste kemokoruyucu aktivite göstermektedir. Gerçekten yeşil çay

tüketmek DMBA kaynaklı meme karsinogenezisi olan sıçanlarda tümör oluşumunda gecikmeyi artırmakta, tümör yükünü ve invaziv tümör sayısını azaltmaktadır. Transplantasyon zamanında yeşil çay almak farelerde tranplante meme hücrelerine benzer sonuçlar sağlamıştır (57). Farelerde yapılan bir başka çalışmanın sonucunda yeşil çayın sulu ekstratının, meme kanserinde antitümör etki ve antimetastatik etkileri olduğu ve meme kanseri kaynaklı kemik yıkımına karşı kemiği koruyabileceği gösterilmiştir (58). Bu sonuçlar yeşil çayın meme kanserine karşı koruyucu ajan olabileceğini göstermektedir (57).

### **2.1.3.6. Yeşil çay ve prostat kanseri**

Yeşil çay, farelerde prostat kanseri büyümesi ve seyrini ve ayrıca uzak organlara (lenf, akciğer, karaciğer ve kemik) metastazını inhibe etmektedir (59). Yüksek düzeylerde yeşil çay tüketen yerli Asyalılar arasında prostat kanseri insidansının diğer yörelere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Araştırmaların bu koruyucu etkinin çayın içeriğinde yer alan polifenolden kaynaklandığı, ancak moleküler düzeyde etki mekanizmasının nasıl gerçekleştiği henüz açıklanamamıştır (60). Jian ve ark.nın (61) Güneydoğu Çin bölgesinde, 130 prostat kanserli hasta grubu ile 274 bireyden oluşan kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, yeşil çay tüketiminin artışıyla prostat kanser riskinin azaldığını bulmuşlardır.

Genel olarak, örneğin 200 g/ay'a kadar yeşil çay tüketen kadınlarda pankreas kanseri riskinde %53, erkeklerde %12; 200 g/ay'dan fazla tüketen kadınlarda %47, erkeklerde %43 azalma, günde 2 veya daha fazla fincan siyah çay tüketenlerde kolon kanseri riskinde %4, rektum kanseri riskinde %44, kolorektum kanserlerinde %21 azalma, 2 fincan/gün'den çok yeşil ve siyah çay tüketenlerde prostat kanseri riskinde %30 azalma, 7 fincan/gün veya daha fazla siyah ve yeşil çay tüketenlerde mide kanseri riskinde %31'e varan azalma tespit edilmiştir. Bu veriler çayın önemli bir antikanserojen madde olduğunu göstermektedir (14). Doss ve ark.(62), bazı epidemiyolojik çalışmalarla yeşil çay tüketiminin hızla artan boğaz, prostat ve göğüs kanserleri için koruyucu bir etki sağladığını göstermiştir. Yeşil çayın kansere karşı olan bu koruyucu potansiyeli, içeriğindeki kateşinlerle sağlandığı belirtilmiştir. Yeşil çayda temel kateşin olan EGCG'in fizyolojik ve farmakolojik olarak tümörü geriletmediği ve hızla gelişen non-malignant kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı

gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo olarak yapılan birçok araştırma, kateşinlerin tümörü nasıl geriletliğini göstermeye çalışmaktadır. Söz konusu bu çalışmalarda, kateşinlerin fizyolojik olarak bazı mekanizmalar sayesinde hastalıklara karşı etki ettiği, ancak bunların birçoğunun tam olarak karakterize edilmediği ifade edilmektedir.

#### **2.1.4. Yeşil çay ve diyabet**

Birçok çalışma yeşil çayın insanlar ve hayvanlarda diyabet ve obezite üzerine faydalı etkileri olduğunu göstermektedir ve bunun altında yatan mekanizmaya enerji denge modülasyonu, endokrin sistem, besin alımı, lipid ve karbonhidrat metabolizması, ve redoks statüsü dahildir (63-65). Yeşil çay flavonoidlerinin, insülin benzer aktiviteye hem de insülin geliştirici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (66, 67). Yeşil çay tozu ve bunun polifenolleri açlık plazma glikoz, insülin, trigliserit ve serbest yağ asidi düzeylerini azaltmakta, tersine farelerde insülin-stimüle glikoz alımını artırmaktadır (68). Japon çalışmacılar, birden çok fincan yeşil çay içmenin diyabet riskini %33 azalttığını göstermişlerdir (69). Ayrıca, bireyler uzun süre yeşil çay içmeyi alışkanlık haline getirdiklerinde çoğunlukla diyabetle ilişkili vücut yağ oranları azalmaktadır. Yeşil çayın diyabet üzerine pozitif etkilerini açıklayan çok sayıda mekanizma olmasına rağmen, bunlar onaylanmamıştır (63).

*Camelia sinensis*, glikoz metabolizması ile etkileşimdedir. Yeşil çay tüketimi, adipozitlerde glikoz metabolizmasını artırırken, hepatik glikoz üretimini yeşil çayın inhibe ettiğini, bunun da kan glikoz düzeylerini düşürdüğü rapor edilmiştir (70, 66). Yine yeşil çay polifenolu EGCG'nin obez Zucker sıçanlarında kan glikoz düşürücü insülin taklidi yaptığı rapor edilmiştir (71). Zucker sıçanlarına (genetik olarak obez), streptozotoksin veya alloksan (pankreatik  $\beta$  hücrelerinde yıkıma neden olan) enjekte ve sukrozdan zengin diyet ile tedavi (obeziteye ve insülin direncine neden olan) edilmiştir. Alloksan ile tedavi edilen sıçanlarda yapılan bu çalışmada, yeşil çay serum glikozu azaltmıştır. Dahası oral glikoz tolerans testinde normal sıçanlarda, yeşil çay plazma insülin düzeylerini azaltmıştır, fakat plazma glikoz düzeylerini etkilememiştir. Bununla birlikte adipozitler, glikoz alımını artırmıştır, fakat glikoz metabolizması ve yeşil çay etkileşimi net değildir, incelenmelidir. Kateşinler ile değerlendirmede yine adipozitler glikoz alımını artırmıştır, ama kateşinler ve glikoz metabolizması arasındaki ilişki net değildir. Kateşinler, normal sıçanlarda oral glikoz

tolerans testinde plazma trigliserit düzeylerini azaltmıştır. Bu sonuçlar, yeşil çayın tip 2 diyabette, lipit ve glikoz metabolizma bozukluklarına karşı önleyici ajan olarak hareket ettiğini göstermektedir (37, 68).

Yapılan bir çalışmada, sıçanlara diyetleri veya suları ile 25 gün yeşil çay verilmiştir, kan kimyasallarına ve karbonhidrat metabolizmasında etkili enzim aktivitesi, brush border membranı (BBMs) ve antioksidan savunma değerlendirilmiştir. Sonuçlarda, serum glikoz, kolesterol, fosfat, ve vücut ağırlığı azalmıştır, oysa barsakta ve böbrekte, laktat ve malat dehidrogenaz ve glikoz-6- ve fruktoz 1,6-bi-fosfataz artmıştır ama karaciğerde hafifçe değişmiştir. Renal kortekste, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi çok artmıştır ama diğer organlarda azalmıştır. Barsakta, renal medullada lipit peroksidasyonu (LPO) artmıştır, renal kortekste ve karaciğerde azalmıştır; katalaz bütün dokularda artmıştır ama medullada azalmıştır. Süperoksit dismutaz aktivitesi, barsakta azalmıştır ama renal dokuda artmıştır. Brush border membran enzimleri aktivitesi, barsak ve böbrekte artmıştır. Yeşil çay tüketimi, medullar düzende, renal kortikal dengede, barsak ve karaciğerde lizozomal enzimler ve BBM üzerine etkileri gösterilmiştir ve renal korteks ve barsak mukozasında izole BMM vezikülleri değerlendirilmiştir. Yeşil çay tüketen farelerde kontrol grubu ile kıyaslandığında ALP,  $\gamma$ -glutamil transferaz (GGTaz), lösin amino peptidaz (LAP), sukraz ve asit fosfataz (ACPaz) aktivitesi önemli derecede artmıştır. Renal kortikal dengede ALP, ve ACPaz artarken, GGTaz ve LAP azalmıştır. Renal medullada LAP azalırken, ALP, GGTaz, ACPaz önemli derecede artmıştır. Karaciğerde, ALP ve GGTaz azalmıştır, LAP ve ACPaz etkilenmemiştir. Yeşil çay tüketimi ile barsak BBM'de ALP azalmıştır, GGTaz, LAP ve sukraz aktivitesi önemli derecede azalmıştır. Renal korteksten izole BBM veziküllerinde ALP ve GGTaz artmıştır, LAP aktivitesi önemli derecede azalmıştır. Yeşil çay, barsak, karaciğer ve böbrekte karbonhidrat metabolizması enzimleri aktivitelerine etkileri belirlenmiştir. Heksokinaz aktivitesinde yeşil çay diyet ile birlikte ve/veya suları ile verildiğinde karaciğerde (+%25), renal medullada (+%20) ve barsakta (+%18) artışa neden olmuştur, ama renal kortekse her iki yollada değişiklik olmamıştır. LDH aktivitesinde, barsak ve böbrek dokularında artış olmuşken, sadece karaciğerde az artış olmuştur (72). İnsanlarda yeşil çayı ağız yolu ile almanın plazma total kolesterol ve kan triaçilgliserol ve serum açlık ve tokluk şekeri azalttığı gösterilmiştir.



İnsanlarda, postprandiyal triaçilgliserol ve kolesterol düzeylerine yeşil çay kateşinlerinin baskılayıcı etkileri gösterilmiştir (73). Ayrıca yeşil çayın, karaciğer, barsak, ve renal korteks ve medullada, glikolizi, trikarboksilik asit (TCA) siklusu, glikoneogenezis ve heksosmonofosfat (HMP)-yolağını içeren enzimlerin aktivitesinde değişikliklere neden olduğu belirtilmektedir. Hekzokinaz aktivitesi hariç renal kortekste LDH artmıştır. Malat dehidrogenaz aktivitesi, TCA siklus enzimi renal medullada hariç artmıştır. Bu gözlemler yeşil çay tüketiminin barsakta, karaciğerde ve böbrekte glikoz yıkımını artırdığını göstermektedir. Barsakta ve renal medullada bu dokuların fonksiyonları düşük oksijenli çevrede olduğu için artan LDH aktivitesi temel enerji kaynağı anaerobik glikolizde artışa neden olmaktadır (74). Ayrıca yeşil çay tüketmenin, renal dokuda ve barsakta G6Faz ve FBFaz aktivitelerini artırdığı, bu dokularda glikoneogenezisle glikoz üretimini artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu enzim aktiviteleri karaciğerde önemli derecede azalmıştır. Böylece yeşil çayın glikoz yıkımı üzerindeki etkileri dokuya özgü görünmektedir. Sonuçlar yeşil çay tüketiminin antioksidan savunma ve karbonhidrat metabolizması enzim aktivitesini geliştirmiştir ve bu şekilde sağlığı iyileştirebilmektedir (72).

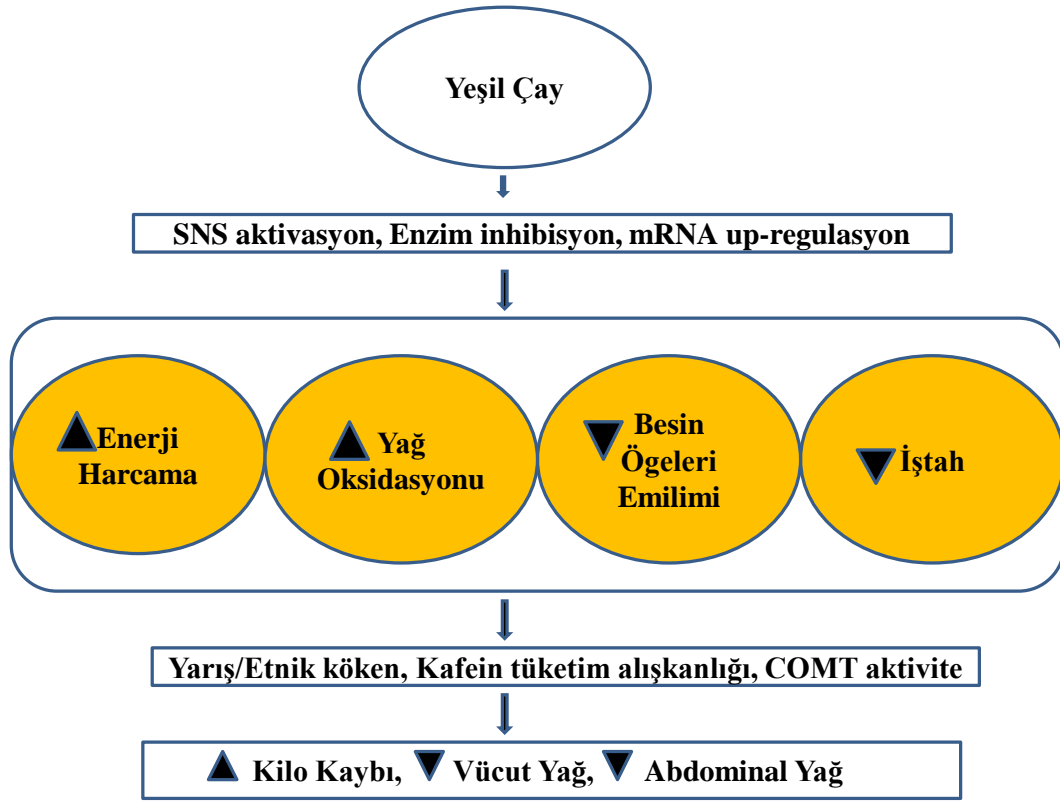
Yapılan bir başka çalışmada, yeşil çay ekstratı (GTE) ve siyah çay ekstratı (BTE)'nin, hiperglisemiye karşı etkilerini karşılaştırmak için tip 2 diyabet fare modelinde düşük doz streptozotosin (STZ) ile yüksek yağlı diyet birleştirilmiştir. Her iki GTE ve BTE suyunu içen farelerde kan glikoz düzeyleri düşmüştür ve glikoz toleransı düzelmiştir, ama GTE'nin, anti-hiperglisemik aktivite ve vücut ağırlık kazanımı azaltmada daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik farelerde, GTE, BTE'den karaciğeri, histolojik olarak bozulmasını korumada daha etkilidir. Serum insülin düzeyleri BTE grupta artmıştır, GTE'de artmamıştır, GTE ve BTE farklı yollarla hipoglisemik etkiler göstermişlerdir. GTE homeostatik model değerlendirme (HOMA) ile olası mekanizma keşfedilmiştir. GTE, insülin direnci ile baskın antidiyabetik etki mekanizması göstermişken BTE insülin sekresyonu ile göstermiştir. İnsan ve hayvan modellerinde birçok çalışmada, GTE'nin insülin direncini iyileştirdiğini ve hücrede insülin duyarlılığını artırdığını gösterilmiştir (75).

Streptozotosin (STZ), *Streptomyces* türü bakterilerden elde edilen ve pankreasdaki  $\beta$  hücrelerini seçici bir biçimde ve dönüşümsüz olarak tahrip ederek insülinomanın tedavisinde ve deneysel olarak diyabet oluşturmakta kullanılan

maddedir. Yapılan bir başka çalışmada, STZ yüksek yağlı diyet ile diyabet ve kontrol sıçanlarında GTE'nin, karbonhidrat metabolik anahtar enzimleri üzerine antidiyabetik etkisi değerlendirilmiştir. Oral (300 mg/kg) GTE ile 30 gün diyabetik sıçanların tedavisi sonucunda plazma glikoz, glikosillenmiş hemoglobin (HBA1c) düzeyleri önemli derecede azalmıştır ve insülin ve hemoglobin düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Karbonhidrat metabolizma anahtar enzimlerin; heksokinaz, pirüvat kinaz, laktat dehidrogenaz, glikoz-6-fosfat, fruktoz-1,6-bifosfataz, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, glikojen sentaz ve glikojen fosforilaz, diyabetik sıçanların karaciğerinde yeşil çay ekstratı tedavisi ile normal seviyelere getirilmiştir. Ayrıca GTE, diyabetik farelerin kas ve hepatik glikojen içeriğini iyileştirmiştir, diyabetik sıçanlarda GTE, antihiperglisemik potansiyele sahiptir. Elde edilen sonuçlar, standart oral hipoglisemik ilaç metformin ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışma GTE'nin diyabetik sıçanlarda, plazma glikoz düzeylerinde azalma ile glikoz metabolizmasında değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar GTE'nin, pankreas  $\beta$  hücrelerinde mevcut insülin üretimini uyararak diyabetik sıçanların karaciğer dokusunda glikolitik enzimleri artırmakta ve glikoz metabolizmasını kontrol etmekte olduğunu ortaya koymaktadır (76).

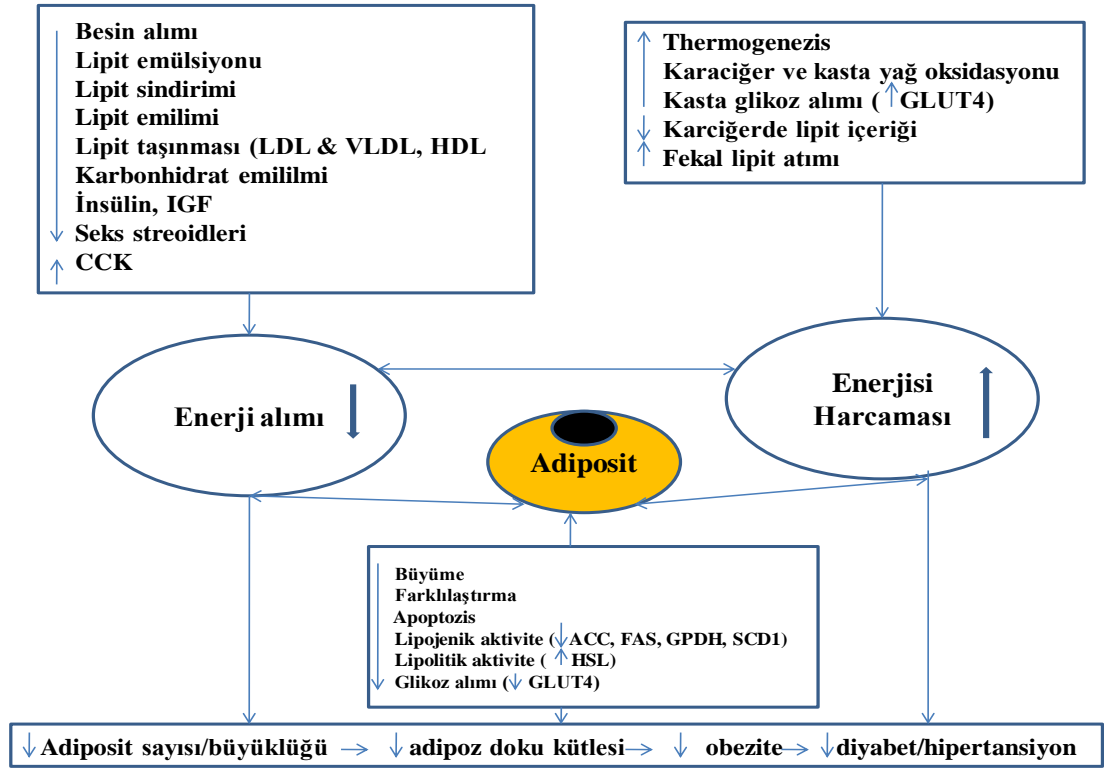
#### **2.1.5. Yeşil çay ve obezite**

Obezite ve tip 2 diyabet dünyada morbiditeyi ve mortaliteyi artıran major halk sağlığı sorunudur (77). Yeşil çayın insanlarda enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu ve ayrıca oksidatif metabolizma (mitokondrial enzimler)'de artış ve glikoneogenezisle glikoz üretimini artırdığı gösterilmiştir (78).



**Şekil 2. 5. Yeşil çay antiobezite mekanizması (79)**

Kateşinlerin, noradrenalini parçalayan kateşol-o-metil-transferaz (KOMT) enzimini inhibe ederek termojenik etki gösterdiği böylece çay hem kateşinler sayesinde KOMT inhibisyonu hem de kafein ile termojenik etki göstererek obezite tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca EGCG'nin anjiyogenez inhibisyonu ile adipoz dokunun gelişimini engelleyebileceği böylece obeziteden korunma ve verilen vücut ağırlıklarının geri alınmasını önleme amacıyla kullanılabilirliği bulunmuştur (8). Yapılan bir klinik çalışmada 50 mg kafeinin etkisi, yeşil çay (50 mg kafein ve 90 mg EGCG içeren) ile karşılaştırılmış 24 saat sonunda yeşil çayın enerji tüketimini (%30-40 kadar), termojenezi, yağ yakımını (Şekil 2.5.) ve üriner noradrenalin seviyesini plaseboya karşı artırdığı ancak kafeinin etkisiz kaldığı bulunmuştur. Başka bir klinik çalışmada, 0.4 mg kapsaisin, 625 mg yeşil çay ekstresi (125 mg kateşin ve 50 mg kafein) ve 800 mg tavuk esansı ile kombine edilerek hastalara 2 hafta uygulanmış ve hastaların vücut ağırlıklarında ortalama 0.46 kg düşüş görülmüştür (8).



**Şekil 2. 6. Yeşil çayın, enerji alımı, enerji harcaması ve adipoz doku kitlesine etki mekanizması (obezite ile ilişkili hipertansiyon, diyabet ve diğer hastalıklar) (80)**

Şekil 2.6'da görüldüğü gibi çok sayıda farklı mekanizma ile yeşil çay kateşinleri, iştah kontrolünde değişikliklere neden olmakta, besin öğeleri emilimini azalmasına neden olmakta ve böylece karaciğer ve adipoz dokuda lipid metabolizmasında yer alan enzimlerin baskılanmasını katkıda bulunmaktadır (81, 82).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yeşil çayın vücut yağ baskılayıcı etkileri araştırılmıştır ve kahverengi adipoz dokuda termogeneze etkili  $\beta$ -adrenoseptör aktivasyonu ile ilişkili etkileri olup olmadığı belirlemek amaçlanmıştır. Sonuçlarda, enerji harcamasını; yeşil çay, interskapular kahverengi adipoz doku protein içeriği artışla ilişkili olarak artırmıştır. Sonuçta yeşil çay,  $\beta$ -adrenoseptör ile kahverengi adipoz doku termogeneziste yüksek derecede artış sağlamaktadır (83). Yeşil çayın kilo verme etkisi, besin alımında azalmaya neden olarak sağlamaktadır (84). Ayrıca yeşil çayın, yağ ve protein sindirebilirliğini azalttığı gösterilmiştir (85). Özetle yeşil çay, yüksek yağlı diyetle beslenmenin neden olduğu

vücut yağ içeriğindeki artışı enerji alımını etkilemeden inhibe etmektedir ve yeşil çayın etkisi ile bu vücut yağ baskılanması sindirilebilirlikteki azalmadan kaynaklanmaktadır ve  $\beta$ -adrenoseptör aktivasyonu ile kahverengi adipoz doku termogenezisde yüksek derecede artış sağlamaktadır (83).

Yapılan bir çalışmada, obez (vücut kitle indeksi (VKİ)>25 kg/m<sup>2</sup>) Taylandlılarda yeşil çay tüketiminin, ağırlık kaybı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Katılımcılar, 12 hafta boyunca 3 öğün (8373.6 kJ/gün) Tayland diyeti (%65 karbonhidrat, %15 protein ve %20 yağ içeriyor) tüketmişlerdir. Sonuçlarda Taylandlı obez bireylerin yeşil çay tüketerek, enerji harcamasında ve yağ oksidasyonunda artış sağladığı bu şekilde vücut ağırlıklarında azalma olduğu gösterilmiştir (86). Sonuç olarak yeşil çay kateşinlerinin vücut ağırlığını ve kompozisyonunu etkileyebilirliği ile ilgili çok sayıda mekanizma belirtilmiştir. Yeşil çay kateşinlerinin etkilerinin başlıca hipotezleri, sempatik sinir sistemi (SNS) aktivitesi, artan enerji harcaması ve yağ oksidasyonu desteklemesidir ve diğer potansiyel mekanizmalar, iştahta, hepatik yağ oksidasyonunu kapsayan enzimlerin artması ve besin öğelerinin emiliminin azalmasını içermektedir (80).

Yeşil çayın, vücut yağını azaltıcı ve hipokolesterolemik aktiviteleri gibi faydalı etkileri vardır ama protein kullanılabilirliği üzerine belirgin etkisi bilinmemektedir. Bu çalışma yeşil çayın sulu ekstratı (GTAE)'nin yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda vücut ağırlığı, viseral yağ içeriği ve plazma atherojenik indeks ve protein kullanılabilirliği üzerine olumsuz etkisinin olmadığı, kardiyovasküler risk belirleyicileri iyileştirdiğine bağlı olarak yapılmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlar %1.1 ve %2'lik GTAE ile zenginleştirme ile 8 hafta beslenmiştir. Sıçanlarda her iki grupta da atherojenik indeks (%14.3) azalmıştır. Sadece %2 GTAE'de vücut ağırlığı kazanımı (%5.6) azalmıştır ve viseral yağ birikiminden (%17.8) korunmuştur. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki GTAE gruplarında protein sindiriminde (yağ değil) (%1.1 GTAE grup: %82.6  $\pm$  %1.8 ve %2 GTAE grup: %84.3  $\pm$  %0.8 ve kontrol grup: %93.3  $\pm$  %1.5) önemli azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak GTAE viseral yağ birikimine karşı koruyucu etkilere sahip olabilmektedir ama yalnızca yüksek dozda. Her iki dozda kardiyovasküler risk belirleyicileri iyileştirmesine rağmen önemli derecede protein sindirimini inhibe etmektedir. Ancak her iki GTAE zenginleştirilmiş grup kontrol

grubu ile kıyaslandığı zaman feçes enerji içeriği önemli derecede artmıştır (%34.3, %31.4), bu besinlerin sindiriminin ve uzun dönem enerji emiliminin azaldığının bir göstergesidir. Feçesle yüksek enerji değerini ortaya çıkaran sonuçlar %1.1 ve %2 GTAE gruplarında gözlemlenmiş protein sindirimindeki azalmadan kaynaklanmıştır (87). Onishi ve ark.nın (88) yaptığı çalışmada bu çalışmanın beşte biri dozda %0.2 ve %0.4 olan çok düşük dozda yeşil çay kateşinlerinin, sıçanların her iki kalın barsak mikroflora aktivitesini ve ince barsak protein sindirimini azalttığı gösterilmiştir. Unno ve ark.(89) fenolik grup kateşinlerin, proteinlerin hidrofobik hidrojen bağlarına bağlandıklarını ve kateşin-protein kompleks oluşturarak proteolitik enzimlerin (pepsin ve tripsin) substrata girişini sınırladıklarını rapor etmişlerdir.

#### **2.1.6. Yeşil çay ve nörodejeneratif hastalıklar**

Kurşun zehirlenmesi, beyin hasarı, mental bozulma ve birçok davranış problemleri ve anemi, böbrek yetersizliği, nöromuskular zayıflık ve komaya neden olan potansiyel risk faktörüdür. Yeşil çayın EGC gibi bileşikleri, inflamasyon hastalıkları, kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkisi bilinmektedir (90). Bu bileşikler, bu etkilerini metal şelatlama, antiapoptik, antiinflamatuvar, antioksidatif faydalı özellikleri ile sağlamaktadırlar (91). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada yeşil çayın kurşun asetatın yol açtığı nörotoksisiteye karşı korumada rolü incelenmiştir. Sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır; kontrol, kurşun asetat, kurşun asetat-yeşil çay, yeşil çay ve beşinci gruba 1 ay kurşun asetat verilmiş ve ardından 15 gün yeşil çay verilmiştir. Asetat oral 100 mg/kg, yeşil çay içme suyu ile 5g/L konsantrasyonunda verilmiştir. Sonuçlarda kurşun asetat vücut ağırlığını ve beyin dokusunda glutatyon ve SOD aktivitesi konsantrasyonunu azaltmıştır ayrıca DNA parçalanması artmıştır ve patolojiksel değişiklikler görülmüştür. Kurşun asetat ve yeşil çay uygulaması grubunda bu ters etkilerin ortadan kalktığı gözlemlenmiştir. Sonuçlarda yeşil çay grubunda, beyin vücut ağırlığı oranı önemli derecede azalmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında kurşun asetat grubunda beyinin 3 bölgesinde (serebrum, serebellum ve medulla oblongata) glutatyon ve SOD aktivitesi ve total antioksidan konsantrasyonu azalmıştır, yeşil çay eklendiğinde bu inhibisyonu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Sadece yeşil çay ile tedavi edilen grupta yüksek antioksidan aktivitesi gözlemlenmiştir. Kurşun asetat grubunda sıçanların beyin

serebrum, serebellum ve medulla oblongatasında DNA parçalanma oranı artmıştır, özellikle bu etki diğer bölgelere göre serebellumda belirgindir. Yeşil çayın eklenmesi ile DNA parçalanma oranı azalmıştır ve aynı bulgular birlikte verilen grupta gözlemlenmiştir. Kurşun negatif yüklü fosfolipitlerle etkileşime girerek membran fiziksel yapısında değişikliklere neden olarak lipit oksidasyonun yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Sonuç olarak yeşil çayın, kurşunun oluşturduğu istenmeyen nörotoksositeye karşı koruduğu ve faydalı etkileri olduğu bilinmektedir. Yeşil çay, DNA oksidatif hasar biyomarkerları, karsinogenik ve oksidatif ajanları azaltmaktadır. Sonuç olarak yeşil çay kurşun kaynaklı nörodejenerasyonu azaltmaktadır ve sağlığı geliştirmektedir. Bu faydalı etkileri yeşil çay, kurşunun neden olduğu oksidatif stres sırasında serbest radikal zincir reaksiyonlarını şelatlama ile inhibe etmesi ve antioksidan enzim kapasitesinde artış sağlayarak sağlamaktadır (90).

Çay, antioksidan enzimlerde kofaktör olan çinko ve selenyum ve manganez içermektedir ve içerdiği kateşinler demir ve bakır gibi metal iyonlar gibi hidroksil radikallerine şelat yapabilmektedir, redoks-hassas transkripsiyon faktörü inhibe etmekte, uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksigenaz (COX-2), lipoksigenaz 2 (LOX-2) ve ksantin oksidaz gibi prooksidan enzimleri glutatyon S-transferaz ve süperoksit dismutaz gibi diğer antioksidanlardan daha çok stimüle etmektedir (92). Yapılan bir başka çalışmada, yeşil çay ekstratının, nikotinin oluşturduğu oksidatif strese karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Nikotin, testosteron düzeylerini, üreme organları ağırlıklarını ve sperm karakteristiklerini azaltarak; testislerde atrofi, dejeneratif değişikliklere, seminiferöz tübüllerde spermatogenezde karışıklığa neden olarak, dokular arasındaki boşlukları artırarak ve Leyding hücre sayısında azaltarak üreme toksisitesine neden olmaktadır. Yeşil çay, hem nikotinin oluşturduğu oksidatif strese karşı korumakta hem de üreme organlarında oksidatif durumu semen kalitesini ve testiküler histolojik hasarı iyileştirme etkileri göstermektedir (93).

Nörodejenerasyon, Parkinson's, Alzheimer's ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülmektedir ve toksik reaksiyonlar, oksidatif stres (OS), inflamasyon, trofik faktörlerin sentezlenmesinin azalması, ve protein birikimi nöronların ölümüne yol açan multifaktöriyel nedenlerle görülmektedir. Çay kateşinleri beyin bariyerine nüfus eder ve geniş hücreler dizisinde nöronların ölümüne karşı korumaktadır (94).

Alzheimer, Parkinson ve Amyotropik Lateral Skleroz hastalıklarının tedavisi için çoklu antioksidanların kullanılması yeşil çay gibi herbal bitkilerin kullanımını sıklıkla araştırılmaktadır (95).

Ayrıca son çalışmalarda, çayın ayrıca yaşlanmayı geciktirici özelliği olduğu, bu özelliğinin içeriğindeki flavonoid bileşeninin nöroprotektif özelliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (95).

#### **2.1.7. Yeşil çay ve antimuscular hastalıklar**

Duchenne muskular distrofi (DMD), erken sakatlığa ve ölüme neden olan ilerleyici kas hastalığıdır. Bu hastalık sarkolemma kas hücre iç yüzeyinde distrofin protein yokluğu ile karakterizedir. Kas hücrelerindeki distrofin eksikliği dejenerasyon ve rejenerasyona uğramakta ve konsantrasyonu hasara karşı duyarlı olduğu düşünülmektedir. Uydu hücre proliferatif kapasitesi tükenmiştir ve kas liflerinin yerine bağlayıcı ve adipoz doku geçmiştir, sonuçta kuvvet üreten yeteneğini kaybetmiştir. Kateşinleri en fazla içeren yeşil çay, protein degradasyonunu artırmaktadır, diğer taraftan kas atrofisine yol açan azalan protein sentezini önleyerek ters etki göstermektedir (96). Önceki araştırmalar, yeşil çayın antioksidan mekanizması ile nekrozisi geciktirerek veya azaltarak kas sağlığını artırabileceğini göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmanın sonucunda, EGCG'nin, miyotübül model sistemde baskılanmış protein sentezini ve artan protein degradasyonunu azaltabileceğini, bu şekilde yeşil çayın katabolik koşullarda bir iskelet kası kütlesinde koruyucu etki gösterebildiğini belirtmişlerdir (97).

#### **2.1.8. Yeşil çay ve demir ve diğer iyonlara etkileri**

Yeşil çay kateşinleri, demir yetersizliği risk grubunda demir emilimini etkileyebilmektedir (98). Yeşil çay kateşinlerinin, diğer iyonlar üzerine etkileri zayıf olarak tanımlanmıştır. Yeşil çay tüketmek uzun periodta azalan çinkoya, artan manganeze zıt olarak bakır emilimini etkilememektedir (99). Ancak kateşin alımı, bu iyonların plazma konsantrasyonlarını etkilememektedir (100). Yeşil çay kateşinleri, çeşitli metal iyonları ile ilişki içerisinde olduğu için iyonların emilimini ve metabolizmasını etkilemektedir (101).



### **2.1.9. Yeşil çay ve tiroid**

Flavonoidlerin antitiroid etkileri olduğu rapor edilmiştir. Yüksek dozda (%5'lik diyet/13 hafta) yeşil çay ekstratı almak tiroid büyümesine (guatr) neden olmaktadır (102, 103). Yapılan bir çalışmada, yüksek düzeyde yeşil çay dozunun tiroid fizyolojisi üzerine herhangi bir zararlı etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Yeşil çay ekstratı erkek albino sıçanlarına 30 gün boyunca oral olarak %1.25 g, %2.5 g ve %5 g verilmiştir. Benzer saf kateşin 25, 50 ve 100 mg/kg olarak verilmiştir. Sonuçlarda yüksek dozda yeşil çay ve kateşin ile tedavi edilen grupta hipertrofi ve/veya hiperplazi ile ilişkili düşük vücut ağırlığı elde edilmiştir. Azalmış tiroid preoksidaz aktivitesi ve 5'-deiodinaz I ve esasen yüksek tiroidal Na,K + ATPaz aktivitesi gözlemlenmiştir. Dahası yüksek serum tiroid stimulan hormon (TSH) ile ardından serum T3 ve T4 düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar yeşil çay ekstratında kateşinin bulunması, antitiroid ajan gibi davranabileceğini ve yüksek dozda yeşil çay tüketmenin tiroid fonksiyonlarını olumsuz yönde değiştirebileceğini göstermektedir (104).

### **2.1.10. Yeşil çay ve mortalite**

Bu çalışma 90914 (40-69 yaş arasında) Japon bireylerde 1990 ve 1994 yılları arasında yapılmıştır. Japonya'da yeşil çay tüketimi ile mortaliteye neden olan bütün nedenler: kanser, kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalık, solunum hastalıkları, yaralar ve diğer ölüme neden olan ile arasındaki ilişkiyi belirlemek için büyük popülasyonda kohort çalışma yapılmıştır. On sekiz nokta yedi yıl takip sonrası 12874 ölüm rapor edilmiştir. Sonuçlarda her iki erkek ve kadında kalp hastalıklarından ve erkeklerde solunum hastalıklarından ve serebrovasküler hastalıklarından kaynaklı mortalite ile ters ilişki bulunmuştur. Yeşil çay tüketimi ve total kanser mortalitesi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu prospektif çalışma Japonya'da yeşil çay tüketiminin bütün nedenlerden kaynaklı mortaliteyi ve ölüme neden olan 3 nedenin riskini düşürebileceğini göstermektedir (105).

### **2.1.11. Yeşil çay ve dış sağlığı**

Tüm dünyada artan sayıda insan, bitkisel ürünleri hastalıklardan korunmak ve hastalıkları tedavi etmek için kullanmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılan ve

antioksidan olan yeşil çay, aktif kimyasal içeriği ile, enfeksiyonlara karşı, kansere karşı koruyucu ve antibakteriyel etki gibi farklı farmakolojik özellikler göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda, yeşil çayın sağlık üzerine olumlu etkilerine bir yenisini daha eklenmiştir; yeşil çay, diş çürümelerini önlemekte ve yapılan kompozit dolguları korumaktadır. Yapılan bir çalışmada, yeşil çayın ağız hijyenine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, tükürükteki diş çürümelerine neden olan *Streptococcus mutans* sayısı, kompozit dolgu sınırındaki plak örneklerindeki *Streptococcus mutans* sayısı ve Gingival Kanama İndeksi (GKİ) ölçütlerine bakılmıştır. 60 birey 30'lu 2 gruba ayrılmıştır ve grubun bir tanesine 7 gün boyunca günde 3 kez %2'lik yeşil çay uygulanmıştır. Sonuçlarda; yeşil çay uygulanan 30 bireyde, tükürükteki *Streptococcus mutans* sayısı, kompozit dolgu sınırındaki plak örneklerindeki *Streptococcus mutans* sayısı ve GKİ ölçütleri diğer gruba göre anlamlı farklılıklar göstermiştir. Sonuçlarda yeşil çayın, lokal uygulamasının antibakteriyel ve çürük önleyici etkinlik gösterdiğini belirtilmiştir (106). Yapılan bir başka çalışmada, yeşil çayın ağız içindeki lezyonları azalttığı gösterilmiştir (107). Benzer çalışmalarda, ağız mikroflorasında bulunan *Streptococcus mutansların* ürettiği asidi, yeşil çayın yok ederek diş çürümelerini önlediği gösterilmiştir (108).

Özellikle yeşil çayın içindeki kateşinler, diş çürümmesine neden olan bakterilerin diş yüzeyine yapışmasını ve çoğalmasını engel olarak diş çürüğünü önleyici etkiler göstermiştir. Araştırmalardan siyah ve yeşil çayın ağız içindeki lezyonlarda iyileşme sağladığını düşündürülen sonuçlar alınmıştır (108). Yeşil çay, ağız gargaralarına ve diş macunlarına ilave edilebilir ve düzenli yeşil çaylı bu ürünler kullanılarak ağız sağlığı desteklenebilir (106).

### **2.1.12. Yeşil çay ve toksisitesi**

Tipik demlenen yeşil çay içeceği (250 mL), 50-100 mg kateşinler ve 30-40 mg kafein içermektedir (109, 110). Hazırlama metodu, bitki kullanım miktarı, demleme zamanı ve su sıcaklığı, demlenmiş çayda biyoaktif bileşiklerin kompozisyonunu etkilemektedir (3). Geleneksel yeşil çay içecekleri yüksek düzeyde çay kateşinleri ile acı tada sahiptir. Bu nedenle günlük yüksek düzeyde ev usulü demleme yeşil çay (yaklaşık 20 fincan) tüketmek genel popülasyonda pek yaygın değildir. Kateşin izomerlerinin nitel ve nicel kompozisyonu içeceklerde, çay

kateşinlerinin sıcaklığa bağlı olarak ortaya çıkmasına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada, 2 standartta yeşil çay kateşini (GTC) hazırlanmıştır; bir tanesi sıcaklık altında hazırlanmış (GTC-H) ve diğeri sıcaklık olmayan ortamda (GTC-UH) hazırlanarak ters etkileri değerlendirilmiştir. Kafeinsiz hazırlanan GTC-H (GTC-HDC), kafeinin neden olduğu herhangi bir etkiyi anlamak için değerlendirilmiştir. 28 gün boyunca 30 dişi, 30 erkek sıçana günde 1 kere oral (gavaj) 2000 mg/gün dozunda uygulanmıştır. GTC gruplarında ölüm olmamıştır. Sıçanların kliniksel durumları, gözlemsel fonksiyonel enerjileri, motor aktiviteleri, kliniksel patolojik değerlendirmeler, organ ağırlıkları ve brüt nekropsi herhangi bir GTC grubundan etkilenmediği bulunmuştur. GTC-HDC veya GTC-UH dozlarında vücut ağırlıkları veya mikroskopik bulgular üzerine etkileri görülmemiştir. Oysa 1000 ve 2000 mg/kg/gün GTC-H grup erkek sıçanlarda besin tüketimi ve vücut ağırlıklarında düşüş gözlemlenmiştir. 1000 mg/kg/gün GTC-H için gözlenen yan etki düzeyi (NOAEL) olarak belirlenmiştir, bu dozda gastrik etkiler gözlemlenmiştir. Böylece NOAEL, ağız yolu ile sistemik toksik etki GTC-H, GTC-HDC ve GTC-UH için bu çalışmanın koşulları altında 2000 mg/kg/gün olmuştur (10). Dullo ve ark.(11) kafein ve EGCG'in sıçanların kahverengi yağ dokusunda termogenezisi artmasında sinerjik etkiler gösterdiklerini belirtmişlerdir. 1000 ve 2000 mg/kg/gün GTC-H erkek grubundaki ilk haftadaki besin tüketimindeki azalmanın sağladığı vücut ağırlığı kaybı termogenezis ile ilişkili değil GTC-H dozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

Yapılan bir başka çalışmada, yeşil çay kateşinlerinin subkronik toksisitesi ve güvenilir alımı, erkek ve dişi F344 sıçanlarında incelenmiştir. Doksan gün boyunca, kontrol, %0.3, %1.25 ve %5 konsantrasyonlarında diyetlerine eklenmiş. Erkek sıçanların günlük ortalama GTC alımları her grup için sırasıyla 180, 764 ve 3525 mg/kg/gün, dişi sıçanlar için 189, 820 ve 3542 mg/kg/gün'dür. Mortalite veya açık klinik belirtiler deney boyunca görülmemiştir. Ama ilk haftada %5 erkek sıçanda vücut ağırlığında azalma olmuş ve çalışmanın sonunda %5 erkek ve dişi sıçanlarda kanda biyokimyasal markerlardan ALT ve ALP'de ve %5 dişide AST'de artma olmuştur bununla birlikte her iki cinsiyette de karaciğer ağırlığı %5 artmıştır. Hematolojik ve histopatolojik gözlemlerde GTC'den kaynaklı toksikolojik değişiklikler gözlemlenmemiştir. Yukarıdaki bulgulara göre GTC'nin yan etki düzeyi NOAEL

%1.25 (764 mg/kg/gün erkeklerde ve 820 mg/kg/gün dişilerde) olarak tahmin edilmiştir (112). alışmacılara göre, EGCG'nin 1.4 g/kg/gün diyetten daha fazla yüksek doz alındığında protein sindiriminde azalma olabilmektedir. Bu durumda eğer yeşil çay ekstratı aşırı tkutilirse özellikle yetersiz beslenen bireylerde olumsuz etkilere neden olabilmektedir (87). Bazı epidemiyolojik çalışmalar günde 5-10 fincan yeşil çay tkutilmesinin düşük plazma kolesterol konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (113).

## **2.2. Fruktoz**

### **2.2.1. Fruktoz ve tkutilimi**

Karbonhidrat içeriğinde önemli kalitatif değişimler meydana gelmiştir. Özellikle posa içeriği olan kompleks karbonhidrat alımı dşmş, son 200 yılda diyet ile şeker tkutilimi artmıştır. Günümüzde Amerika'da rafine işlemi uygulandığı için tkutilen tüm tahıl ürünlerinin %85,3'ünün glisemik indeksi (GI) yüksektir. Bin dokuz yüz doksan dokuz yılında total enerjinin %23,7'si bu tahıl ürünleri ile sağlanmıştır. Bu yüzden rafine tahıl ürünlerinde sekular artış vardır, trend olan rafine şeker ile birlikte rafine tahıl ürünleri de paralellik göstermektedir. Mevcut tipik Amerika diyetinde, yüksek glisemik yük (GY)'l şekerler (HFCS 42, HFCS 55, sukroz, glikoz, bal, şuruplar) toplam enerjinin %16.2'sini ve yüksek GY'l rafine tahıl ürünleri enerjinin %20'sini sağlamaktadır. Bin dokuz yüz yetmişli yılların sonlarında teknolojinin ilerlemesi ile kromatografik fruktoz zenginleştirilmesi gerçekleştirilmiş ve daha ekonomik olan yüksek fruktozlu mısır şurubu üretilmiştir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) 42 ve HFCS 55'in 1970'lerde Amerika'daki gıdaların içerisine yaygın olarak girmesinden beri hızlı ve dikkat çekici olarak artmıştır. Sonuç olarak, rafine fruktozun total tkutilim miktarı şaşırtıcı olarak artmıştır. Diyet ile alınan total fruktozun toplam miktarı (serbest fruktoz + sukrozun hidrolize olması ile ortaya çıkan fruktoz) %26 yükselmiştir. Bin dokuz yüz yetmişte 23.4 kg iken 2000 yılında 29.5 kg'a çıkmıştır. Total şeker alımı 1970'de 55.5 kg iken, 2000 yılında 69.1 kg'dır. Bin dokuz yüz dokuzdan 1999 yılına kadar Amerika'daki şeker tkutilimi %64 artmıştır. Posa alımı aynı zaman aralığında %17.9 dşmştir. Toplam karbonhidrat alımı 1909-1989'dan 1990-1999'a kadar yaklaşık olarak %10 artmıştır (12).

Fruktoz, glikozla beraber sukroz molekülünün ya da yüksek fruktozlu mısır şurubunun bir parçası olarak şekerli içeceklerin ana tatlandırıcısıdır (114). HFCS, %42-90 fruktoz içermekte ve diyetle ana fruktoz kaynağını oluşturmaktadır ve yumuşak içecekler, meyve sulu içkiler, konserve meyveler, reçeller, jöleler, kahvaltılık gevrekler ve fırında pişmiş mamüller (pastane ürünleri) olmak üzere çok yaygın kullanımı vardır. HFCS tüketimindeki artış, son 30 yılda US'de obeziteyi yaygın düzeylere çıkarmıştır. Birçok araştırmacı, fruktoz tüketiminin, farelerde ve insanlarda vücut ağırlığı, lipit profili, ve glikoz metabolizması üzerine etkisini araştırmakta, ve bu araştırmacıların çoğu fruktozdan zengin diyetin, obezite, metabolik sendrom ve diyabete katkıda bulunduğuna hemfikirlere. Örneğin, farelerde uzun dönem sukroz tüketimi (glikoz ve fruktoz disakkariti) ağırlık kazanımı, hiperglisemi, glikoz intoleransı ve hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Stanhope ve Havel insanlarda benzer sonuçlar rapor etmişlerdir: 10 hafta enerji alımının %25'i fruktoz olduğunda, viseral yağlanmada, lipit disregulasyonda ve insülin direncinde artış görülmüştür (115).

Diyet fruktoz, düşük glisemik indeks (GI) ve GY sağlamasına rağmen, paradoksal yüksek diyet konsantrasyonlarında (enerjinin %35-65'i) sıçanlarda ve hamsterlarda rutin insülin direnci oluşturmak için kullanılmaktadır. Sağlıklı insanlarda yüksek fruktoz alımı (alışılmış diyet + 1000 kkal ekstra fruktoz/gün) bozulmuş insülin duyarlılığına neden olmaktadır. Yüksek glisemik yüklü karbonhidrat analogu fruktoz serum triaçilgliserol ve VLDL konsantrasyonlarını yükselttiği gösterilmiştir. Diyet fruktozu hepatik ve periferik insülin rezistansının oluşmasına neden olabilmektedir. Bütün şekerler içerisinde fruktoz, serum serbest yağ asitleri (SYA)'nın oksidasyonundan esterifikasyonuna kadar etkileyebilmektedir (12).

## **2.2.2. Fruktoz ve hastalıklarla ilişkisi**

### **2.2.2.1. Fruktoz ve nonalkolik karaciğer yağlanması hastalığı**

Modern kentsel diyetle yüksek GY'lü şeker ve tahılların günlük beslenmede büyük bir yere sahip olduğu gösterilmektedir. İki yüz yıl önce bu besinler çok nadirdi veya hiç tüketilmemiştir. Basit karbonhidrat içeriği yüksek diyetlerin, insülin direncine neden olduğu ve bununla dört nedeni (kronik ve substantial yükselen

plazma glikoz, insülin, VLDL ve SYA konsantrasyonları) artırdığı bilinmektedir (12). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), günlük alınan şekerin total enerjinin %10'unu geçmemesini tavsiye etmektedir. Prospektif ve müdahale çalışmalarında tatlı içeceklerden sağlanan yüksek fruktoz tüketimi, insanlarda bir çok metabolik hastalık için risk faktörüdür. Yüksek fruktoz tüketen insan popülasyonunda hipertansiyon, nonalkolik karaciğer yağlanması hastalığı (NAFLD), dislipidemi (özellikle hipertrigliseridemi), insülin direnci, tip 2 diyabet mellitus, obezite ve metabolik sendrom daha fazla görülmektedir. Adölesanlar ve özellikle genç yetişkinler risk altındadır (114).

Nonalkolik karaciğer yağlanması hastalığı prevalansı, sanayileşmiş ülkelerde yetişkinlerde %20-30, çocuklarda %10'dur. Dünya çapında prevalansı artmaktadır. NAFLD, obezite, metabolik sendrom, diyabet ile eşlik etmektedir. NAFLD, alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH), karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma yol açabilmektedir. NAFLD, %20-30 yetişkinleri etkileyen, obezitede yaygın görülen hepatik durumdur. Diyetle fruktozun artması NAFLD'ye neden olmaktadır (115). Sıçanlarda yapılan önceki çalışmalarda, fruktoz tüketiminden sonra karaciğer dokusunda çeşitli histolojik değişiklik; periportal bölgelerde odak inflamasyon, periportal bölgede makrovasküler steatoz ve makrovasküler ve mikrovasküler steatoz olduğu gösterilmiştir (116-118). Fareler üzerine yapılan önceki bir çalışmada, 5 hafta yüksek fruktozlu diyetle (%70) beslendiklerinde lobular inflamasyonun portal inflamasyona göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir (insanlardaki NASH ile tutarlı bulunmuştur) (119). NAFLD, karaciğer disfonksiyonunda iyi huylu olmasına rağmen, daha ciddi hastalık olan ve yetişkinleri %2-3 oranında etkileyen nekroinflamatuvar durumu NASH'la sonuçlanabilmektedir. NASH, siroza ilerleyebilmekte ve hepatoselüler karsinom riski artmaktadır. Bin yüz doksan sekizde Day ve James NASH'ı 2 ardışık darbe olarak tanımlamıştır bunlar;

1. Hepatik steatoz (geri dönüşlü ve kalıcı hepatik hasara yol açmaz)
2. Hepatik inflamasyon (daha az yaygın olan 2. darbe, oksidatif stres veya fruktoz metabolitleri endojen toksinler ile ilişkili öldürücü inflamasyon oluşmaktadır)

## **1. Hepatik Lipit Birikimi:**

- Hepatik lipogenezis artmakta
- Yağ asid beta-oksidasyon inhibisyonu,
- Bozulmuş trigliserit klirensi,
- Çok düşük dansiteli lipoprotein eksportunun azalmakta

Yağ hepatositler içinde birikir, artan hepatositik yağ asidi girişi, fruktoz tüketimi ile ilişkilidir. Fruktoz, bağırsak lümeninden kana geçer, fruktoza özgü taşıyıcı olan glukoz taşıyıcı 5 (GLUT5) ile ve portal kandan, fruktoz GLUT2 veya 5 ile hepatik plazma membranlarına taşınmaktadır. Karaciğerde fruktoz, fruktokinaz ile fruktoz-1-fosfata dönüştürülmekte ve aldolaz B ile trioz fosfat dihidroksiaseton fosfata ve glikolitik yola giren gliseraldehit 3-fosfata dönüşmektedir. Glikoz, glikolitik yola girer: sitrat ve adenzin-5'-trifosfat (ATP) fosfofruktokinaz inhibisyonu geri dönüşü sağlar, fruktoz 6-fosfattan fruktoz 1,6-bifosfat dönüşümü azalmaktadır (Şekil 2.7.) (115).





Fruktoz alındıktan sonra, trioz fosfat ana lipojenik ön maddedir; piruvat dehidrogenaz ile piruvata dönüştürülmekte ve daha sonra hepatik mitokondrial trikarboksilik asit döngüsünde CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya okside olmaktadır. Karaciğer mitokondrisi, öncü asetil-CoA substrat metabolize edememektedir, bu ekstra substrat mitokondriden çıkmakta ve sitrat formunda sitosole girmekte ve de novo lipogeneze yol açmaktadır. De novo lipogenez, iki önemli protein aracılıdır, karbonhidrata yanıt element bağlayıcı protein (ChREBP) ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c)'dir. Fruktoz ChREBP aktivasyonuna neden olmakta ve SREBP ile aynı sinerjide hareket göstermektedir, lipojenik gen ekspresyonunu (acetyl CoA karboksilaz (ACC), yağ asidi sentaz (FAS) ve stearyl koenzim-A desaturaz-1 (SCD-1)) artırmaktadır. SREBP-1c, karaciğerde insülin aracılı lipojenik enzim indüksiyonundan sorumlu veya fruktoz metabolizmasında bağımsız olarak insülin ekspresyonunu sağlamaktadır. Hepatik de novo lipogenez, yağ asit sentezini direkt ve indirek artan malonyl-CoA düzeylerini etkileyerek hızlandırmakta, malonyl-CoA, karaciğer karnitin palmitoiltransferaz I (L-CPTI)'i inhibe ederek yağ asitlerinin mitokondri içerisine girişini azaltmaktadır (115).

Karaciğerde lipid regulasyonunda fruktoz ile ilişkili bir diğer molekül, peroksisom proliferatör-active reseptör alfa (PPAR $\alpha$ )'dır. Fruktoz-1-fosfat, hepatik PPAR $\alpha$ , mRNA düzeylerini ve PPAR $\alpha$ 'deki azalma yağ asit oksidasyon enzimi ekspresyonunu azaltmaktadır. İspanya'da yapılan bir çalışma grubunda PPAR $\alpha$  değişikliğinin, hepatik leptin sinyal transdüksiyon bozulmasını uyarmakta olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarında, glikoz ile beslenenlerde değil fruktoz ile beslenen sıçanlarda, hiperleptinemi uyarılmış ve Janus-activated kinaz-2 (JAK-2) ve mitojen-activated protein kinaz (MAPK) aracılığıyla leptin sinyal transdüksiyonu bozulmasına neden olduğu belirlenmiştir (120).

Yağ asitleri, esterifikasyon ile trigliseridler (TGs)'e dönüştürülmekte, TGs, VLDL içinde apolipoprotein B (apoB) TGs birleşme şeklinde karaciğerden eksport edilmektedir. Böylece apoB düzeyi fruktoz metabolizmasında artmaktadır. Karaciğerde insülin hareketi, kaslardaki insülin hareketi ile birçok benzerliği sergilemektedir. Karaciğerde insülin, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve IRS-2 fosforilasyonunu sağlayan insülin reseptör kinazı aktive etmektedir, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve Akt2 aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu noktada Akt2 aktivasyonu

glikojen sentezine teşvik etmekte ve glikoneogenez inhibe olmaktadır. Böylece, insülin direnci, hepatik glikoz üretimi artışına, açlık glikoz ve insülin konsantrasyonu artışına ve glikoz tolerans ve apoB sekresyonu azalmasına neden olmaktadır. Fruktoz, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom kadar hipertansiyonuda uyarabilmektedir. Bu sistemik durum, endotel NO sentezi (eNOS) ile ürik asit nitrik oksit (NO) üretimi inhibisyonunu içeren endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Fruktoz metabolizmasındaki ilk basamak, fruktokinaz enzimi ile fruktozun fosforlanması ve fruktoz-1 fosfat oluşmasıdır, ATP'ye ihtiyaç vardır. Karaciğerde fruktozun fosforlanması hepatik ATP tüketimine neden olmakta ve adenozin 5-difosfat AMP'ye dönüştürülmektedir. AMP, iki rakip enzim AMPK ve ksantin dehidrogenaz aktiviteleri ile belirlenmektedir. AMPK ksantin dehidrogenazdan daha aktifse, AMP hepatik ATP içeriğine geri dönmektedir. Ksantin dehidrogenaz AMPK'dan daha aktifse, AMP ürik aside dönüşmektedir. Obezite ilişkili NASH'ı olan hastalarda hepatik ATP tüketiminden kurtulma ağır derecede bozulmuştur (115).

## 2. İnflamatuar İlerleme NASH;

Tam net bilinmemekte, ama son çalışmalar pek çok olasılığı göstermekte;

- Lipit peroksidasyon,
- Sitokin aktivasyonu,
- Nitrik oksit ve reaktif oksijen türleri,
- Fruktoz metabolitleri endojen toksinler
- ile oksidatif stresin oluşturduğu inflamasyon.

Hayvanlarda ve insanlarda birçok çalışma sonuçları, diyetle yüksek fruktoz alımının ince barsakta bakterilerin çoğalmasını uyardığı, intestinal permeabiliteyi artırdığı; bu durumun portal venede endotoksin düzeylerini artırarak NAFLD mekanizmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Fare çalışmalarında kanıtlar yetersiz olmasına rağmen, fruktozla beslenen farelerde hepatik lipit birikimi antibiyotiklerle azaldığı görülmüştür, endotoksinler kritik rol oynamaktadır. Endotoksinler, karaciğerde endotoksin reseptör tollike reseptör 4 (TLR-4) ekspresyonunu uyarmaktadır. TLR-4, gram-negatif bakteri hücre duvarı komponenti reseptörüdür, lipopolisakkaritleri içermektedir. Üzerinde patojen tanıyan TLR sinyali, ciddi derecede doğuştan immün cevaba neden olmakta, sinyal sayesinde adaptör molekül myeloid türev faktör 88, çok fazla proinflamatuar aracının oluşmasını sağlayan NF-KB'yi aktive etmektedir. TLR,

karaciğerde mikroorganizmalara karşı doğuştan immün cevapları kolaylaştırdığı için önemlidir, çünkü enterik mikrofloradan mikrobiyal ürünlere sürekli maruz kalmaktadır, portal sirkülasyon aracılığıyla taşınmaktadır. Normal karaciğer, doğuştan immün cevaba katlanabilmekte ve TLR sinyal yolunda inflamasyonu uyarmamaktadır. Fakat NAFLD hastalarında, bu katlanabilirlik kırılmakta, uygunsuz immün cevap aktivasyonu oluşmaktadır. Karaciğerde Kupffer hücreleri, TLR sinyaline cevap veren primer hücreler kabul edilmektedir, son yapılan çalışmalarda, TLR sinyalinin, hepatositler, safra epitel hücreleri, endotel hücreler ve hepatik stellate hücrelerini içeren hepatik nonimmün hücre popülasyonlarında olduğu ortaya konmuştur. TLR-4'e bağlanan lipopolisakkaritler bu hücrelerde, lipid peroksidasyonu ve proinflamatuvar sitokinler ve ROS üretimine neden olmaktadır. TLR-4 sinyal yolu sayesinde NASH'da önemli histolojik bulgular olan hepatik fibroziste, Kupffer ve hepatik stellate hücrelerini içermektedir. TLR-4 yok olduğunda ve Kupffer hücreleri imha edildiğinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) hepatik ekspresyonu ve kolajen  $\alpha$ 1 ve metionin/kolin eksik diyetle dönüştürme büyüme faktör  $\beta$  gibi fibrozis markerları yüzeyselleşmiştir. ROS oluşumunun artması, NAFLD mekanizması ikinci darbe için, eşlik eden bir durum olduğu tekrar tekrar iddia edilmiştir. Önceki çalışmalarda, ROS oluşumu için, 4-hidroksinonenal adducts, indüklenebilir NOS (iNOS) protein, MDA, thiobarbiturik asit-reaktif maddeler, NO ve ksantin oksidaz aktiviteyi içeren çeşitli markerlar araştırılmıştır. Bu ROS markerları, farelerde ve insanlarda, fruktoz yönetiminden sonra yüksek olarak işaretlenmiştir (115). Bu çalışmalar arasında farelerde yapılan iki çalışmada, karaciğer doku histolojisi araştırılmış; Bergheim ve ark.(121) infiltrate nötrofil sayısının arttığını bulmuşlardır, Armutcu ve ark.(122). makrovesiküler steatozda önemli artış olduğunu raporlamışlardır. Her iki bulgu, NAFLD ile uyumludur, ama NASH ile değil. Oksidatif stresin bir başka kaynağı, sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) overekspresyonu, prooksidant enzim olabilmektedir. ROS, CYP2E1'den oluşmaktadır veya diğer kaynaklar JNK/c-Jun overaktivasyondan 4-hidroksinonenal sayesinde hücre ölümü steatoz progresyonuna aracılık edebilmektedir. ROS indikatörleri arasında, NO pluripotenttir, gaz-serbest radikal çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. NOS ile L-arjininden üretilmektedir, ailenin üç üyesi oluşan eNOS, iNOS ve neuronal NOS'tur. iNOS, eNOS ile kıyaslandığında daha fazla NO üretmektedir ve iNOS hepatositlerde, hepatik Kupffer hücrelerinde ve

cholangiocyteste bulunmaktadır. NO, mitokondrial permeabiliteye neden olarak, protein nitrasyon ve doku hasarı apoptozise neden olaara peroksinitritden oluşan superoksit anion ile reaksiyona girerek sitotoksisite oluşturabilmektedir. Serbest radikaller, lipit peroksidasyonu uyaran ksantin oksidazdan oluşan oksidasyon süreci sırasında oluşturulmuş, premature hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (115). Spruss ve ark.(123) yaptığı son çalışmalarda, fruktoz ile beslenen iNOS/ farelerin karaciğerinde, lipit peroksidasyon, fosforilize IKB, NF-KB aktivite ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunun artmadığı rapor edilmiştir; bu sonuçlar iNOS fruktozla uyarılmış steatoz üzerine TLR-4-bağımlı etkili aracıda içerebileceğini göstermektedir. Birçok çalışmada, fruktoz ve fruktoz metabolitleri hareketinin endojen toksinler gibi olduğu belirtilmiştir. Canada'da yapılan bir çalışmada, fruktozla beslenen sıçanlarda serum metilgloksal, glikolitik metabolitin arttığı bulunmuştur (115). Hyogo ve ark.(124) NASH hastalarında, fruktoz metabolit gliseraldehitden oluşan gelişmiş glikasyon son ürünleri serum düzeylerinin önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Sitotoksisite, ROS ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den önce oluşmuştur ve miyokondriyal membran sitotoksisite oluşumu öncesinde inhibe olmuştur; böylece sitotoksik mekanizma oksidatif strese benzer, mitokondriyal toksite ROS oluşumuna neden olabilmektedir. Diğer taraftan, sitotoksisite deforoksamin, ferrik şölator ve hidroksil radikal temizleyiciler ile engellenmektedir. Ayrıca, fruktoz/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sitotoksisite eklenen ferrik ve bakır tuzları miktarları ile daha fazla artmaktadır. Bu sonuçlar, sitotoksik mekanizmaya katkıda bulunan okside fruktoz endojen toksinleri Fenton reaksiyonlarından hidroksil radikalleri oluştuğunu göstermektedir. Sonuç olarak fruktoz, obezite prevelansının arttığı son 30 yıldır major kalorik tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Fruktoz, NAFLD'ye neden olduğu kanıtlarla gösterilmiştir. NAFLD, sonraki karaciğer rahatsızlığı olan siroza doğru ilerlemekte ve hepatoselüler karsinom riskini artırmaktadır ve erken müdahale elzemdir. İki bin dokuzda Amerikan Kalp Birliği, diyetle alınan şekerin yarıdan fazlasının azaltılmasını önermiştir. Fruktoz metabolizması ile ilgili 2. darbe net değildir, fruktozun neden olduğu yağlı karaciğer hastalığında tıropatik yaklaşımlar için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (115).

İnsülin direnci ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH), gerçek prevelansı bilinmemektedir. Tarama amaçlı ultrasonografi serilerinde yağlı karaciğer sıklığı

%16-23 olarak görülmektedir. NASH olgularının obezite, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi ile beraberliği dikkat çeken anlamlı bir özelliktir. NAYKH etiopatogenezinde primer sorumlu olduğu belirtilen faktörler arasında diyet, insülin direnci, hipertrigliseridemi, leptin gelmektedir. Yüksek GI'li karbonhidratlı yiyeceklerin tüketimi, günlük alınan kalori miktarının yüksek olması, satüre yağların aşırı tüketimi, aşırı alkol alımı, posadan fakir beslenme alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı riskini artırmaktadır. Tip 2 DM olgularında %21-78 sıklıkta steatoz saptanmış, serum ALT seviyesi yüksek, NAYKH'da %2-55 sıklıkta DM bulunmuştur. NASH ile sıklıkla beraber olan klinik durumların hemen hepsinde insülin direnci mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu azaltmakta, sonuçta hepatik yağ asidinin artması da karaciğerde yağ birikimine neden olmaktadır. Hipertrigliseridemi, NASH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. NASH'da hepatik fibrojeniz şiddetini düzenleyen faktörlerden biri olması muhtemeldir (125, 126).

#### **2.2.2.2. Fruktoz ve oksidatif stress, kanser**

##### **2.2.2.2.1. Fruktoz ve meme, kolon ve prostat kanserleri**

Hiperinsülinemide, serbest insülin benzeri büyüme faktör (IGF-1) artmakta, hepatik insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) sentezi baskılanmaktadır. Akut ve kronik yüksek insülin, dolaşımda IGF-1 düzeyini artırmakta ve IGFBP-3'ü azaltmaktadır. Serbest IGF-1 aslında tüm vücut dokuları için güçlü bir mitojendir. IGFBP-3'de düşüş, artan serum insülin düzeyleri ile sitimüle edilmiştir veya akut yüksek glisemili basit karbonhidratların tüketimi ile kontrolsüz hücre poliferasyonuna katkıda bulunabilmektedir. Çünkü rafine şeker ve nişastaların tüketimi her iki akut ve kronik ve hiperinsülinemiye desteklemekte, batı diyetinde bu yaygın besinler, serumda serbest IGF-1 yükselmesi ve IGFBP-3 konsantrasyonu azalmasına yol açmakta ve bununla ilgili birçok vücut dokusunda büyümeyi sitimüle edebilmektedir (12).

Kanser etiyojisi çoğunlukla genetik faktörlerle ilişkilendirilen çoklu çevresel elementleri içermesine rağmen, ortaya çıkan vücut kanıtları, artan plazma IGF-1 ve azalan IGFBP-3 ana epitel hücre kanserleri (meme, kolon ve prostat) için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. IGF-1 karsinogeneziste önemli bir faktör olabilmekte

çünkü neoplastik hücreler üzerinde veya bir anti-apoptotik ajan gibi direk mitojenik etkileri vardır. Buna ek olarak, IGFBP-3 prostat kanser hücreleri, meme kanser hücreleri ve diğer hücre tiplerinde direk apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek GY'lü karbonhidratlardan oluşan düşük serum IGFBP-3 kanser hücrelerinde programlanmış hücre ölümünü engelleyebilmektedir (12).

Hiperinsülineminin oluşturduğu IGFBP-3'deki düşüş her iki kendi ve/veya nükleer retinoid reseptör aktivite üzerinde etkileme yolu ile, IGF-1'in stimüle etkilerini artırabilmekte ve bununla ilgili uzaktaki kontrolsüz doku büyümesini kolaylaştırabilmektedir. İnsülin direnci meme kanseri için risk faktörüdür. Diyetin oluşturduğu insülin direnci alışılmış yüksek GY'lü yiyeceklerin tüketimi ve sonraki IGF-1 yükselişi, IGFBP-3'de azalış ve retinoid reseptör aktivitesinin değişmesine yol açarak temel hormonal metabolik yolları etkilemektedir. Uluslararası kişi başı şeker alımları meme kanser mortalite hızı ile pozitif korelasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Kolon kanseri, 12-14 epidemiyolojik çalışmada yüksek sukroz alımları yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Son iki durum kontrol çalışmaları, diyet GY ve kolorektal ve meme kanseri ile pozitif ilişkileri olduğu kanıtlanmıştır. Hızlı büyüyen benign prostatik hiperplazi (BPH)'li erkekler, yavaş büyüyen BNP'li erkeklerle karşılaştırıldığında metabolik sendrom semptomları insidansının yüksek seyrettiği ve uzun ve çok obez oldukları gösterilmiştir. Pek çok sayıda epidemiyolojik çalışmalar Giovannucci tarafından tekrar gözden geçirilmiştir ve insülin direnci semptomları (glikoz intoleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, artan vücut kitle indeksi) kolon kanser hastalarında çok yaygın görülmüştür. Birlikte ele alınan bu çalışmalarda, alışılmış basit karbonhidratların tüketimi ile ortaya çıkan diyetin oluşturduğu insülin direnci meme, kolon ve prostat kanseri seyri ve gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (12).

### **2.2.2.3. Fruktoz ve hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar**

Metabolik sendromlu bireylerde HDL kolesterol düzeyinin düşük, trigliserid düzeyinin yüksek olduğu bilinmektedir. HDL kolesterol ile insülin direnci arasında ters bir lineer körelasyon mevcuttur. Viseral obezitede, viseral yağ dokusundan karaciğere fazla miktarda SYAs akımı olmaktadır. Bu SYA'lerinden karaciğerde endojen trigliserid sentezi yapılmakta ve VLDL olarak dolaşıma katılmaktadır.

Normalde insülin hem karaciğerde endojen trigliserid sentezini baskılamakta hem de VLDL metabolizmasını hızlandırmaktadır. Bilindiği gibi hem şilomikron hem de VLDL'nin taşıdığı trigliseridler yağ, kas hücresi kapillerindeki lipoprotein lipaz enziminin aktivitesi sonunda katabolize olmaktadır. Viseral obezitede, insülin direncine bağlı olarak lipoprotein lipaz aktivitesi düşüktür. Bu nedenle trigliserid metabolizması yavaşlamıştır. Kanda şilomikronlar fakat özellikle VLDL artmıştır. VLDL ile HDL arasında ters korelasyon mevcuttur, HDL düzeyi düşüktür. LDL, VLDL'nin konversiyonu sonunda oluşmaktadır. Fazla miktarda VLDL'den LDL yapılmaktadır. LDL düzeyi normal veya biraz yüksek olmakta ve bu tablo metabolik sendrom hastalıklarında mevcuttur ve kardiyovasküler riski artırmaktadır (127).

İnsülin direnci olan birey ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizmasını idame ettirebilmektedir. Bugünkü görüşlere göre pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatör hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilmektedir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt var ise, o zaman bir müddet sonra beta hücresi kompensatör hiperinsülinemiyi sağlayamaz. Bozulmuş karbonhidat toleransı ve tip 2 DM gelişmektedir. Tip 2 DM'nin kendisi bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Fakat olay bu evreye gelmese de tek başına hiperinsülinemi de bir risk faktörüdür. Deneysel çalışmalarda insülin bir düz kas hücresi proliferatuarı olduğu gösterilmiştir. Bu durum hayvan deneyleri dışında prospektif insan çalışmalarında hiperinsülineminin atheroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir. İnsülin direnci kognestive kalp hastalığı insidansını önceden söyleyen, tespit eden bağımsız bir risk faktörüdür. HbA1C'de %1'lik artış, yaş, kan basıncı, serum kolesterol, Beden Kütle İndeksi (BKİ) ve sigara kullanımından bağımsız olarak ölüm riskini artırmaktadır. Intra-abdominal yağlanma kardiyometabolik riskin artmasının major göstergesidir. Bununla inflamatuvar markerlar (C-reaktive protein), SYA ve adipokinlerin sekresyonu (adiponektin azalır) artmakta, bunların artması ile dislipidemi, insülin direnci ve inflamasyon gelişir ve bunların sonucunda kardiyometabolik risk artmaktadır (127-131).

Esansiyel hipertansiyonu olan, karbonhidrat metabolizması normal bireylerde hiperinsülinemik öglisemik klamp ile insülin direnci araştırıldığında, bunların önemli bir bölümünde insülin direnci olduğu saptanmıştır. Bu olay tersinden alındığında insülin direnci olan metabolik sendromlu hastaların hipertansiyona eğilim

göstermeleri kolayca anlaşılabilir. İnsülin distal nefronda sodyum ve su tutulumunu artıran bir hormondur. Hipervolemi metabolik sendromluların hipertansiyonunu açıklamak için bir veridir. Bunun dışında katekolamin düzeyinin yüksekliği ve hiperinsülinemide adrenerjik tonusunu artırmaktadır. Fakat en önemli mekanizma muhtemelen Na-K-ATP pompasının yeteri düzeyde çalışmasının bozulmasıdır. Hem insülin hem de sirkülasyonda artmış SYA miktarı Na-K-ATP pompasının etken olarak çalışmasını bozmaktadır. Bunlara ek olarak insülin ve IGF-1 damar düz kas hücrelerinde profilerasyona neden olduğunu unutmamak gerekir. Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemi aktivitesini ve böbrek sodyum tutumunu artırma ile direk olarak kan basıncının yükselmesine katkıda bulunmaktadır. İnsülin vasküler gevşeme için önemli olan sinyal yönetimini azaltma ile indirekt olarak kan basıncını yükseltebilmektedir (127, 132).

#### **2.2.2.4. Fruktoz ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom**

Bin dokuz yüz altmış ve 1970'li yıllarda, düşük düzeyde glikoz intoleransı olan hastalar, diyabetik olarak değerlendirilmiştir. Fakat daha sonra bozulmuş glikoz toleransının ve yeni olarak da bozulmuş açlık glikozunun tanımlanması sonucu bunların normal glikoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu sendrom X veya metabolik sendrom olarak bilinen insülin direnci ile yakın ilişkili gösterilmektedirler. Bu yüzden tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadırlar (133). Diyet fruktozu hepatik ve periferik insülin rezistansının oluşmasına neden olabilmektedir (12). Bozulmuş oral glikoz toleransı saptanan hastaların bir kısmı ileriki yıllarda diyabetes mellitus tanısı almaktadırlar. Bozulmuş oral glikoz tolerans olan hastalarda gelecekte normal popülasyona göre üç misli diyabet gelişeceği ileri sürülmektedir. Konsensusa göre hastaların %2-5'ine her yıl diyabet tanısı konulmaktadır. Yaşla, yüksek kan basıncı, kalp atım hızının artması, trigliserit seviyesinin yükselmesi ile bozulmuş oral glikoz tolerans testindeki değişiklikler artmaktadır. Obezlerde, bozulmuş glikoz toleransı daha sık olarak bulunmakta, bu çoğunlukla insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmektedir (133).



Android obez bireylerde insüline direnç vardır. Tip 2 diyabetikler ve azalmış karbonhidrat toleransı olanlarda da insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Android obezlerde, insülin tayini ile beraber oral glikoz tolerans tesbiti yapıldığında hiperinsülinemik değerler elde edilmiştir. Yine hiperinsülinemik öglisemik klamp ile yapılan daha detaylı çalışmalarda da bu bulgu doğrulanmıştır. Tip 2 diyabet prevalansının çok yaygın olduğu Pima yerlilerinde obezite derecesi ile tip 2 diyabetin ortaya çıkması arasında neredeyse lineer bir ilişki bulunmuştur (127).

#### **2.2.2.5. Fruktoz ve obezite**

Tip 2 diyabet ile obezite arasındaki yakın ilişki yüzyıllar öncesinden beri bilinmektedir. Obezite ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin en önemli ögesi insülin direncidir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi obezlerde tip 2 diyabet gelişiminin bir işaretidir. Tip 2 diyabet insidansının yüksek olduğu toplumlardaki diyabet olmayan bireylerde bazal insülin konsantrasyonunun yüksek oluşu da bunu doğrular niteliktedir. Obezitedeki insülin direncinin oluşumundan en sık sorumlu tutulanlar; SYA, TNF- $\alpha$ , yağ dağılımı ve  $\beta$ 3-adrenerjik reseptöründeki bozukluklar olmuştur. Son yıllarda leptinin de insülin direnci oluşumunda önemli bir aracı olduğu bildirilmiştir. TNF- $\alpha$  ile hücrelerin inkübasyonu, insülin reseptör otofosforilasyon/kinaz aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Hayvanlarda in vivo verildiğinde TNF- $\alpha$  belirgin bir insülin direnci meydana getirmektedir. Hayvanlarda olduğu gibi insan yağ dokusunda da TNF- $\alpha$  protein ve mRNA ekspresyonu olmakta ve obez bireylerde bu ekspresyon yüksek bulunmuştur. Leptin düzeylerinin obezlerde artmış olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunda leptin düzeylerinin vücut yağı, yağ dağılımı, insülin sekresyonu, insülin direnci ve glisemi düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Obezlerde leptin düzeylerinin arttığı ve leptin vücut yağı ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir. Yine son çalışmalarda leptin mRNA ekspresyonunun omental yağ dokusundan ziyade, subkutan yağ dokusunda meydana geldiği ve bunun kadınlarda daha belirgin olduğuna dikkat çekilmiştir. Hipokalorik diyet ile kilo kaybı esnasında leptin düzeyleri ve yağ dokusundaki leptin mRNA'da düşme görülmüştür. Ancak bu bireylerde aktüel vücut ağırlığını korumak için izokalorik diyete geçilmediğinde leptin düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Yine leptin konusunda çalışan bazı

araştışıcılar, insan obezitesinin leptin direncinden kaynaklandığını ve leptin direncinde serebrosipinal sıvıya leptin taşınmasının azalması sonucu olduğunu idda etmişlerdir. Ayrıca leptinin, insülinin hepatositler üzerindeki etkisini baskıladığını göstermiştir. Sonuç olarak leptin ile insülin direnci arasında bir ilişki mevcuttur (134).

Obezitenin diyabete dönüşümünde en önemli tetik çekici faktörlerinden birisi de SYA oksidasyonunun artmasıdır. Obezlerde yağ dokusundan lipoliz sonucu serbestleşen esterleşmemiş yağ asidi (NEFA)'lar dolaşımında artmıştır. Bu artan NEFA'ların insülin direncini indüklediği düşünülmektedir. Kas dokusunda NEFA oksidasyonu ile meydana gelen Asetil Koenzim A (acetyl CoA) piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glikoz kullanımının azalmasına yol açmaktadır. Karaciğerde ise Asetil Koenzim A birikimi piruvat karboksilazı baskılayarak glikoneogenezi uyarmaktadır. Artmış NEFA konsantrasyonu böylece karaciğerde glikoz üretimin artmasına, kas dokusunda glikoz tutulmasının azalmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda kan glikoz konsantrasyonu yükselmekte ve insülin etkisine zıt bir etki gözlenmektedir. NEFA düzeyleri karaciğerde insülin ekstraksiyonunu baskılayarak dolaşan insülin konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Portal dolaşıma doğrudan sekrete edilen NEFA'lar karaciğere direkt olarak taşındığı için özellikle diabetojeniktirler. Bu durum insülin direnci ile visceral yağ depolanması arasındaki güçlü ilişkiyi açıklayabilmektedir. Visseral adipozitenin artması ile, adipokinlerin sekresyonu (PAI-1, IL-6 VE TNF $\alpha$  artar, adiponektin azalmaktadır) artmaktadır. Sonuç olarak insülin direnci ve inflamasyon artmaktadır. Diğer taraftan visseral obezitenin artması ile SYA artmakta, insülin lipolizi baskılaması azalmakta ve sonuç olarak yine insülin direnci ve dislipidemi artmaktadır. İnsülin direnci, dislipidemi ve inflamasyonun varlığı pro-aterojenik riskdir. Lipoliz ve SYA salınımını uyaran faktörler aynı zamanda Lipoprotein Lipaz (LPL) enzim aktivitesini baskılamaktadırlar. Bu da trigliserid klirensinde azalmaya neden olur. Sonuçta visceral obezitedeki karakteristik dislipidemi tablosu ortaya çıkmaktadır. Trigliserid, VLDL ve küçük dansiteli LDL partikülleri artmakta, HDL kolesterol azalmaktadır. Obezitede insülin direncinin patogeneğinde SYA artışından ziyade kas içi yağ artışının önemli olabileceği düşünülmektedir. İskelet kasında artmış yağ, iskelet kası fosfolipid bileşimindeki bu değişiklikler ile insülin direnci

arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. Ayrıca yağ dokusu içinde TNF ekspresyonu da insülin direncine katkıda bulunan bir diğer faktördür. Özetle, obezlerde lipolizin artması sonucu ortaya çıkan SYA'leri kas dokusunda Randle etki yolu ile insülinin hepatik klirensini baskılamakta ve ayrıca hepatik glikoz çıkışını uyarmaktadır. Bu olay hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Lipolitik aktivitenin intraabdominal yağ hücrelerinde, subkutan yağ hücrelerinden daha fazla görülmesi, intra abdominal obezite ve insülin direnci arasındaki olası ilişkinin varlığını düşündürmektedir (134, 135).

### 2.3. Yeşil Çay ve Fruktoz

Yeşil çay ve kateşinleri antioksidant, antiatherojenik, antiinflamatuvar ve antikarsinojenik özelliklere sahip olduğu birçok sayıda hücre kültür ve hayvan çalışmalarınca gösterilmiştir (37, 136). Yeşil çayın hiperlipidemili ve atherosklerozisli hayvan modellerinde lipit düşürücü etkilere sahip olduğu gösterilmiştir ve yeşil çayın sağlığa faydalı etkileri arasında yer almıştır. Ve günümüzde kardiyovasküler hastalığa sahip insanlarda yeşil çay tüketimi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki yani yeşil çayın lipit düşürücü etkinin altında yatan mekanizma çok iyi bilinmemektedir. Önceden farelerde kullanılan mesenterik lenf kanül ile, yeşil çayın barsakta TG, kolesterol ve  $\alpha$ - tokoferol gibi diğer lipofilik bileşikleri içeren diyet lipitlerinin emilimini inhibe ettiği kanıtlarla gösterilmiştir (137-140). Yeşil çay ve kateşinleri, özellikle EGCG, lipitlerin emülsiyonuna, sindirimine ve miçel çözünmesine müdahale etmektedir, bu diyet lipitlerinin barsaktan emilmesinde kritik basamaktır. Yeşil çayın intestinal emilim ve şilomikronlara bağlanma kısmını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (139, 141). Yeşil çayın ve özellikle kateşinlerden EGCG'nin, lipojenik gen ekspresyonunu baskılayarak lipogenezisi inhibe ettiğini kanıtlar göstermiştir (142). Örneğin EGCG'nin invitro H4IIE sıçan hepatoma hücrelerinde yağ asidi sentezi (FAS) ve stearyl-CoA desaturaz 1 (SCD1) genlerinin regülasyonunu bozduğu gösterilmiştir. Yukarıda sayılan gözlemlerin, yeşil çayın ve kateşinlerinin barsak lipit emilimi inhibe ederek ve adipoz ve hepatik lipogenezisi baskılayarak oluştuğu belirtilmiştir (143).

Yapılan bir çalışmada fruktozdan zengin diyet ile beslenen sıçanlarda hepatik lipogenezisi artırdığı gösterilmiştir. Diyet fruktozu, hepatik lipogenezisi regule eden sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c), FAS, SCD1 ve diğer enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir ve glikoz toleransı bozarak ve insülin direnci gelişimine yol açarak plazma TG düzeyi belirgin şekilde artırmaktadır (144). Fruktoz yukarıdaki lipojenik genleri indüklemeye glikozdan daha güçlüdür (144). Fruktozun oluşturduğu SREBP-1c farelerde hızlı bir şekilde FAS ekspresyonunu artırmaktadır (146). Bu fenomen fruktozun oluşturduğu hipertrigliseridemi ve kronik fruktoz ile beslenmeyle oluşan metabolik sendrom gelişimini açıklamaktadır. Yeşil çayın, yüksek fruktoz ile beslenmenin oluşturduğu hipertrigliseridemili farelerde plazma ve karaciğerde TG düşmesinde etkili olduğunu gösterilmiştir (147).

Diyette fruktozun artması NAFLD'ye neden olmaktadır. Kemirgenlerde yapılan önceki çalışmalarda, fruktoz tüketiminden sonra karaciğer dokusunda çeşitli histolojik değişiklik; periportal bölgelerde odak inflamasyon, periportal bölgede makrovasküler steatoz ve mikrovasküler steatoz olduğu gösterilmiştir. Birçok büyük skalalarda yapılan çalışmalarda, fruktoz tüketimi ve NAFLD arasında pozitif ilişki bulunmuştur. NAFLD'nin dünya çapında prevalansı artmaktadır ve obezite, metabolik sendrom ve diyabet ile eşlik etmektedir. NAFLD'nin oluşumunu sağlayan birinci darbe insülin direncidir (115). Birçok çalışma yeşil çayın insanlar ve hayvanlarda diyabet ve obezite üzerine faydalı etkileri olduğunu göstermektedir (63-65). Yeşil çay flavonoidlerinin, insülin benzer aktiviteye hem de insülin geliştirici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (66, 67). Artı yeşil çay ve bunun polifenollerini açlık plazma glikoz, insülin, trigliserit ve serbest yağ asidi düzeylerini azaltmaktadır (68). Japon çalışmacılar, birden çok fincan yeşil çay içmenin diyabet riskini %33 azaltığını göstermişlerdir (69). Ayrıca, bireylerin uzun süre yeşil çay içmeyi alışkanlık haline getirdiklerinde çoğunlukla diyabetle ilişkili vücut yağ oranları azalmaktadır (63).

İnsülin direnci semptomları (glikoz intoleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, artan vücut kitle indeksi) kolon kanser hastalarında çok yaygın görülmüştür. Birlikte ele alınan bu çalışmalar, alışılmış yüksek GY'lü karbonhidratların tüketimi ile ortaya çıkan diyetin oluşturduğu insülin direnci meme, kolon ve prostat kanseri seyri ve gelişimi ile ilişkilidir (12). Çay ve çay kateşinlerinin kanserin başlangıç, ilerleme ve dönüşüm evrelerini inhibe ettiği, çay tüketimi ile akciğer, özefagus, on iki parmak

barsağı, pankreas, karaciğer, meme ve kolon kanseri oluşumuna neden olan kimyasal karsinojenlere karşı koruma sağladığı rapor edilmiştir (42). Birçok alışma, yeşil çayın temel kateşini EGCG'nin antikanser aktivitesi üzerine yoğunlaşmaktadır (9). Son alışmalar, EGCG'nin kanserde epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR), insülin büyüme faktör (IGF), mitojen-aktivite protein kinaz (MAPK)/ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK) ve NF-KB yollarını içeren birden fazla sinyal yollarını hedeflediğini göstermektedir (43).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Yöntemi

Çalışma, Bezmialem Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulunun 27/02/2015 tarih ve 2015/49 sayılı kararı ve Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 27/02/2015 tarih, 2015/49 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur. Araştırmada kullanılan gereçler, sarf malzemeleri Ek 3 ve kimyasal maddeler Ek 4'te belirtilmiştir.

Deneyde Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan 8-10 haftalık (164-224 g) Sprague Dawley türü erişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Tüm hayvanlar, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deneysel Hayvanlarının Korunması, Deneysel Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deneysel Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği'nde belirtildiği üzere, türüne uygun boyutlardaki polikarbonat kafeslerde ve her bir kafeste 1 adet olacak şekilde yerleştirilmiştir. Hayvanların  $\pm 21$  derecede, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyoduna uygun olarak *ad libitum* olarak pellet ve çeşme suyu ile beslenmesi sağlanmıştır.

##### 3.1.1. Hayvanların gruplandırılması

Deneysel grupları, rastgele seçilmiş sıçanlardan oluşan dört gruba ayrılmıştır. Her grupta 8'er sıçan yer almıştır ve her gruba artı 2'şer yedek sıçan alınmıştır.

##### 1.Grup (n=8): Çeşme su verilen grup

Deneysel süresince (8 hafta) çeşme suyu verilen kontrol grubu (KG).

##### 2.Grup (n=8): %20'lik fruktoz verilen grup

Sekiz hafta süresince her gün %20'lik fruktoz (100g/L) çeşme suyunda çözdürülerek verilen fruktoz grubu (FG) (148, 149).

### **3.Grup (n=8): *C. sinensis* verilen yeşil çay grup**

Sekiz hafta süresince her gün *C. sinensis* (2 g/kg/gün) 80 °C’de kaynatılmış çeşme suyunda 15 dakika bekletilerek demlenmesi sağlanarak sıçanlara oral gavaj yolu ile uygulanmıştır (150).

### **4.Grup (n=8): *C. sinensis* ve fruktoz birlikte verilen grup (YÇFG)**

*C. sinensis*+Fruktoz uygulaması, hayvanlara 56 ardışık gün (8 hafta) boyunca %20’lik fruktoz (20g/100mL) çeşme suyunda çözüldürülerek oral yolla, eş zamanlı *C. sinensis* (2 g/kg/gün, oral) 80 °C’de kaynatılmış çeşme suyunda 15 dakika demlenmesi sağlanarak sıçanlara gavaj yolu ile verilmiştir.

Deneyin başladığı hafta 1. hafta olarak kabul edilmiştir. Birinci, 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. haftalarda tüm gruplardaki hayvanların vücut ağırlıkları ve bel çevreleri ölçülmüştür. Sekizinci haftanın bittiği gün tüm gruplardaki hayvanların açlık kan şekeri düzeyi ölçümleri kuyruk veninden alınan kan kullanılarak yapılmıştır. Elli altıncı gün sonunda hayvanlar ketamin hidroklorid (50 mg/kg) ve ksilazin hidroklorid (10 mg/kg) anestezisi altında kalplerinden kan alınarak sakrifiye edilmiş ve karaciğer doku örnekleri alınmıştır. EDTA’lı tüplere alınan kanlar santrifüj edilerek plazmalar ayrılmıştır. Tüm gruptaki hayvanların karaciğer doku ağırlıkları KERN ABJ hassas terazi ile ölçüldü ve sonra doku örnekleri ikiye ayrıldı bir kısmı fiske edilmek üzere %10 ‘luk nötral formaline alınmış ve 16 saat +4 °C’de tespit edildikten sonra çeşme suyu ile yıkanarak %70’lik alkole alınmıştır. Doku örnekleri, yükselen alkol serilerinden sonra toluole alınıp parafine gömülmüştür. Diğer ayrılan kısım ise 86 °C’de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

## **3.2. Gruptaki Hayvanlara Verilen Diyetin İçerikleri**

### **3.2.1. Gruptaki hayvanlara verilen yem içeriği**

Tüm gruptaki hayvanlara 8 hafta boyunca her gün standart sıçan yemi verilmiştir (Tablo 3.1.). Deney süresince her gün Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı’na gidilmiş ve tüm gruptaki hayvanların her gün sabah aynı saatlerde günlük tükettikleri yem miktarı KERN ABJ hassas tartı ölçüm cihazı ile tartılarak kaydedilmiştir.

**Tablo 3. 1. Tüm gruptaki hayvanlara verilen yemin temel besin maddeleri ve diğer özellikleri**

<b>Özellikler</b>	<b>Sıçan Yemi</b>
Nem, % en çok	12.0
Ham selüloz, % en çok	7.0
Ham kül, % en çok	8.0
HCL' de çözünmeyen kül, % en çok	2.0
Metabolik enerji kcal/kg, en az	2600
Ham protein, % en az	23.0
Ham yağ, % en az	6.0
Lisin, % en az	1.0
Metionin, % en az	0.3
Metionin+Sistin, % en az	-
Tuz (NaCl), % en az	1.0
Kalsiyum, % en az	1.0
Fosfor, % en az	0.9
Potasyum, % en az	0.5
Sodyum, % en az	0.5
Magnezyum, ppm en az	200
Demir, mg/kg en az	300
Bakır, mg/mg en az	20
Manganez, mg/kg en az	10
Çinko, mg/kg en az	4
İyot, mg/kg en az	1.3
A vitamini IU en az	400
D vitamini IU en az	300
E vitamini, mg/kg en az	30
K vitamini, mg/kg en az	1.0
B1, mg/kg en az	1.2
B2, mg/kg en az	5.0
Pantotenik asit, mg/kg en az	100
Niasin, mg/kg en az	-
B6, mg/kg en az	1.0
Folik asit, mg/kg en az	-
Biotin, mg/mg en az	-
B12 vitamini, mg/kg en az	0.02
Kolin, mg/kg en az	1000
Aflatoksin, µg/kg, en çok	2



### **3.2.2. Gruptaki hayvanlara verilen fruktoz**

Deney süresince her gün Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'na gidilmiştir. Yirmi gram saflaştırılmış fruktoz 100 ml çeşme suyunda çözündürmek için ARE heating Magnetic Stirrer cihazı kullanılarak fruktoz çözeltisinin homojen bir şekilde karışması sağlanmış ve %20'lik fruktoz (100g/L) çözeltisi elde edilmiştir. Çözelti bittikçe sekiz hafta süresince aynı işlem tekrarlanmıştır. Deney süresince fruktoz grubu (n=8) ve yeşil çay ve fruktozu birlikte alan gruptaki (n=8) sıçanlara her gün düzenli olarak %20'lik fruktoz çözeltisi oral yolla verilmiştir. Fruktoz ile yeşil çay+fruktoz grubu (iki grup toplam n=16)'nun günlük tükettikleri fruktoz çözeltisi her gün sabah aynı saatlerde düzenli olarak borucam mezürü ile ölçülerek kaydedilmiştir.

### **3.2.3. Gruptaki hayvanlara verilen yeşil çay**

Deneyde Rize'den toplanan taze yeşil çay yaprakları kullanılmıştır. Taze gelen yeşil çay yaprakları, kapalı bir oda da tülbentin üzerine serilerek iki hafta kurutulmuştur. Deney süresince her gün Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'na gidilerek kurutulmuş yeşil çay yaprakları düzenli olarak KERN ABJ hassas terazi ile 8 gram olacak şekilde tartılmıştır. Çeşme suyu 80 °C'ye ulaşınca kadar kaynatılmıştır. Thermometre ile sıcaklık ölçülerek 80 °C'ye ulaşan çeşme suyundan 16 ml küçük behere alınmış ve içerisinde tartılan 8 gram yeşil çay yaprakları 15 dakika bekletilerek demlenmesi sağlanmıştır. Daha sonra demlenen yeşil çay yaprakları süzölmüş ve böylece yeşil çay çözeltisi (gavajı) elde edilmiştir. Demlenen, ılıyan yeşil çay, yeşil çay (n=8) ile yeşil çay ve fruktozu birlikte alan gruptaki (n=8) sıçanların her birine 1 ml ölçüde sıçan gavaj iğnesi ile oral yol ile uygulanmıştır. Her gün bu uygulama düzenli olarak aynı ölçüde her sabah aynı saatlerde günde bir kez tekrarlanmıştır.

## **3.3. Antropometrik Ölçümler**

### **3.3.1. Vücut ağırlıklarının ve bel çevrelerinin ölçümü**

Antropometrik ölçümler, 8 haftalık çalışma süresinde çalışma başlangıcı ve daha sonra her hafta 1 kez ve haftanın aynı günü, sabah açlığında yapılmıştır.

Hayvanların vücut ağırlıkları KERN DE 12K1N hassas terazi ile bel çevreleri ince esnemeyen mezür ile 2 kez tekrarlanarak ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

### **3.4. Biyokimyasal Parametreler**

#### **3.4.1. Örnek hazırlanması**

##### **3.4.1.1. Biyokimyasal parametrelerin çalışılması**

- Sekizinci haftanın sonunda hayvanlar ketamin hidroklorid (50 mg/kg) ve ksilazin hidroklorid (10 mg/kg) anestezisi altında kalplerinden kan alınarak sakrifiye edildi. EDTA'lı tüplere alınan kanlar 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar ayrılmıştır.
- Alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar aynı gün içinde laboratuvara gönderilmiştir.
- Laboratuvarda tüm gruplara ait serum örneklerinde serum glikoz, total kolesterol (TK), trigliserit (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), karaciğer enzimleri olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri ölçülmüştür. Bu biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında, Roch Cobas c501 cihazıyla Roch kitleri kullanılmıştır.

##### **3.4.1.2. Karaciğer dokusunda hemotoksilen eozin çalışılması**

Karaciğer dokuları nötral formalin fiksatoründe 24 saat fikse edildikten sonra yıkama işlemine geçilmiştir. Dokular 2 gün %70'lik alkolde yıkanarak, dehidratasyon işlemine geçilmiştir. Dokular artan alkol serilerinde (%70, %90, %96, %100) 1'er saat tutulmuştur. Dehidratasyon aşamasından sonra saydamlaştırma basamağı için dokular 3 seri 15'er dk toluol ile muamele edilmiştir. Gömme işleminden önce dokular yumuşak parafinde 1 gece tutulmuştur. Bir sonraki gün karaciğer dokuları yumuşak parafinden alınarak 1 saat sıvı sert parafinde tutularak, bloklanmıştır. Bu bloklardan Leica RM-2245 silindirli mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığındaki kesitler alınmıştır. Karaciğerdeki histolojik yapı değişikliklerini ortaya koyabilmek amacıyla alınan kesitler H&E (Hematoksilen + Eozin) ile boyanmıştır. Işık mikroskopunda (Olympus CX31- Japan) incelenerek, bulguların fotoğrafları çekilmiştir.

### **Karaciğer dokusunda hemotoksilen eozin protokol;**

- 1. Deparafinizasyon:** Dokular, 10'ar dakika sürelerle Xylol içerisinde bekletilmiştir.
- 2. Dehidrasyon:** Deparafinize edilmiş dokular sırasıyla Absolut alkol, %95'lik alkol, %80'lik alkol ve %70'lik alkolden 10'ar dakika süreyle geçirilmiştir.
- 3. Hematoksilen aşaması:** Dokular hematoksilene alınıp 5-6 dakika boyunca tutulmuştur.
- 4. İlk yıkama:** Hematoksilenden çıkarılan dokular akan su altında yaklaşık olarak 5-10 dakika boyunca yıkanmıştır.
- 5. Asit alkol aşaması:** Yıkanan dokular asit alkole daldırılıp birkaç saniye soluk mavi renk alana kadar tutularak ve ikinci yıkamaya alındı. 5-10 dakika kadar akan suda yıkanmıştır.
- 6. Eozin aşaması:** İkinci yıkamaya tabi tutulan dokular eozine daldırılıp 3-4 dakika boyunca tutulmuştur.
- 7. Çıkış alkolü aşaması:** Dehidrasyonda olduğu gibidir ancak alkollerin sırası terstir. Dokulardaki fazla eozini uzaklaştırmak için sırasıyla %70, %80, %95 ve absolut alkolden geçirilmiştir. İlk 3 alkole dokular daldırılıp çıkarılırken absolut alkolde 15-20 dakika tutulmuştur.
- 8. Çıkış Xylol'ü aşaması:** Dokular çıkış alkolünden alınmıştır. Birkaç dakika dışarıda kurumaya bırakılmış ve çıkış Xylol'üne alınmıştır. Onar dakika 3 tane Xylol'den geçirilmiştir.
- 9. Yapıştırma:** Çıkış Xylol'ündeki dokular yapıştırma Xylol'üne alınmıştır. Burada teker teker çıkarılıp sentetik reçine (Entellan) ile yapıştırılıp kurumaya bırakılmıştır (151).

#### **3.4.1.3. Karaciğer dokusu homojenatlarının hazırlanması**

Karaciğer doku örnekleri -86 °C'de dondurulmuştur. Biyokimya çalışmaları öncesinde homojenize edilmek üzere karaciğer doku örnekleri çözdürülmüştür. Bu örnekler, homojenizatör yardımıyla serum fizyolojik ile %10'luk homojenatlar şeklinde hazırlanmıştır.

### **3.4.2. Karaciğer dokusu lipid peroksidasyon tayini**

Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan başlıca peroksidasyon ürünlerinden malondialdehid (MDA), tiyobarbiturik asit (TBA) ile pembe kırmızı renkli oluşturduğu bileşik 532 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (152).

#### **3.4.2.1 Karaciğer dokusu lipid peroksidasyon tayin metodu**

- Tüp içerisine %10 homojenattan 125 µL eklenmiştir.
- %10’luk homojenat üzerine 750 µL TBA çözeltisi, 500 µL TCA çözeltisi ve 100 µL HCL eklenerek, vortekste iyice karıştırılmıştır.
- Tüplerin kapakları sıkıca kapatılarak su banyosunda (+95 °C) 15-20 dk kaynatılmıştır.
- Kaynatmadan sonra tüpler soğutuldu ve çözeltilerin havası çıkarılmıştır.
- Oluşan pembe renkli çözelti santrifüj edilerek ve berrak olan üst sıvı alınarak 532 nm’de köre karşı okunmuştur.
- Köre çözelti içerisine doku örneği yerine sulandırma sıvısı olan serum fizyolojik eklenmiştir.

Hesaplama, MDA-TBA kompleksinin 532 nm’deki molar ekstinksiyon katsayısı olan  $1.56 \times 10^5$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>’den faydalanarak ve dilüsyon faktörü de dikkate alınarak MDA konsantrasyonları hesaplanmıştır. Çıkan sonuçlar dokunun protein miktarına oranlanarak nmol/mg olarak hesaplanmıştır.

### **3.4.3. Karaciğer dokusu glutatyon (GSH) tayini**

Glutatyondaki sülfidiril (SH) gruplarının 5.5 –dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) ile oluşturduğu sarı renkli bileşiğin absorbansı 412 nm’de spektrofotometre ile ölçülmüştür (153).

#### **3.4.3.1. Karaciğer dokusu GSH tayin metodu**

- %10’luk karaciğer doku homojenatı serum fizyolojik ile 5 katı sulandırılmıştır.
- Tüp içerisine 2 mL distile su ve 200 µL doku homojenatı eklendi ve tüp iyice karıştırılmıştır.

- Elde edilen homojenattan 2 mL alınarak üzerine 3 mL presipite edici solüsyondan (16.7 g glisikolik metafosforik asit, 2 g Na<sub>2</sub>EDTA, 300 g NaCl distile su ile 1 L'ye tamamlanır) eklendi ve 5 dakika süresince oda ısısında inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir.
- Supernatanttan 500 µL alınarak üzerine 2 µL disodyum fosfat (0.3 M) çözeltisi eklenmiştir.
- Üzerine 1 mM DTNB çözeltisinden 250 µL eklendi ve reaksiyonun 412 nm'de verdiği absorbans okunmuştur.
- Redükte glutatyon ile hazırlanmış (mikromol/L) standartın absorbansı ile kıyaslanarak numunelerin glutatyon miktarı mikromol/L olarak ifade edilmiştir.
- Dokunun protein miktarına oranlanarak nmol/mg olarak ifade edilmiştir.

#### **3.4.4. Karaciğer dokusu katalaz (CAT) aktivitesinin tayini**

CAT enzimin aktivitesi pH 7.0 ve oda ısısında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tüketilmesi sonucu meydana gelen absorbans değişimlerinin gözlenmesi ile belirlenmiştir (154).

##### **3.4.4.1. Karaciğer dokusu CAT aktivite tayin metodu**

- Doku homojenatı 200 kat serum fizyolojik ile sulandırılmıştır.
- 2 mL doku homojenatı üzerine 1 mL hazırlanan 30 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu (50 mM, pH 7.0 fosfat tampon içerisinde hazırlandı) eklenmiştir.
- 0. ve 1. dakikalarda 240 nm'de köre karşı absorbansları ölçülmüştür.

Hesaplama;  $\Delta A/L = (\text{Absorbans}/0.0436) \times (\text{total hacim}/\text{örnek hacmi}) \times (\text{seyreltme katsayısı})$  formülü kullanılarak yapılmıştır (ekstinksiyon katsayısı = 0.0436). Sonuçlar protein miktarına göre U/mg olarak hesaplanmıştır.

#### **3.4.5. Karaciğer dokusu süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin tayini**

Ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri ortamdaki NBT'yi indirgeyerek renkli formazonlar oluşturur. Bu kompleks 560 nm de maksimum absorbans verir. Enzimin bulunmadığı veya aktivitenin düşük olduğu

ortamda bu indirgeme meydana gelmesiyle birlikte mavi-mor renk oluşumu gözlenmiştir (155).

#### **3.4.5.1. Karaciğer dokusu SOD aktivite tayin metodu**

- %10'luk doku homojenatından 500 µL alınarak üzerine 300 µL kloroform + 500 µL %100 etanol eklendi ve 1 dk boyunca vortex ile karıştırılmıştır.
- +4 °C'de 10.000 rpm'de 20 dk santrifüjlenen örneklerin supernatantları kullanılmıştır.
- 125 µL örnek üzerine 600 µL substrat çözeltisi [12 mL Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mmol/L) çözeltisi + 20 mL Na<sub>2</sub>EDTA (0.6 mmol/L) çözeltisi + 40 mL ksantin (0.3 mmol/L) çözeltisi + 20 mL NBT (150 µmol/L) çözeltisi + 6 mL bovine serum albumin (BSA) (0.86 mg/mL) çözeltisi (pH=10.2)] eklenmiştir.
- 25 µL XO eklenerek 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- 250 µL CuCl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O ilavesinden sonra spektrofotometrede 560 nm'de absorbansları okunmuştur.

Hesaplama; 1 ünite SOD aktivitesi % 50 oranında XO aktivitesini inhibe etmektedir. Buna göre SOD enzimi % inhibisyonları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar protein miktarına oranlanmıştır (U/mg).

#### **3.4.6. Karaciğer dokusu protein miktar tayini**

Proteinlerin alkali ortamda bakır iyonları ile biüret tepkime vermesi esasına dayanır. Bu tepkimede peptid bağları alkali ortamda bakır tuzları ile mor renkli kompleks oluştururlar. Protein yapısındaki tirozin ve triptofan amino asitleri de fosfo molibdat-fosfotungustat çözeltisi (Folin-Ciocalteu) ile indirgenirler (156).

##### **3.4.6.1. Karaciğer dokusunda protein miktar tayin metodu**

- %10'luk karaciğer doku homojenatı 10 at serum fizyolojik ile sulandırılmıştır.
- Tüplere 200 µL örnek ve 1 mL C reaktifi eklenmiştir.

**A reaktifi:** %2 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 N NaOH içerisinde)

**B reaktifi:** %0.5 Cu SO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O; %1 dipotasyum tartat içerisinde hazırlanmıştır.

**C reaktifi:** 50 mL A reaktifi + 1 mL B reaktifi ile hazırlanmıştır.

**E reaktifi:** Folin, 1:2 oranında distile sui le sulandırılarak kullanılmıştır.

- K r içinde örnek yerine sulandırma için kullanılan serum fizyolojik su kullanılmıştır.
- Tüm tüpler iyice vortex ile karıştırlarak karanlıkta oda ısısında 10 dk bekletilmiştir.
-  zerine E reaktifinden 0.125  $\mu$ L eklendi ve mavi renk oluşunu gözlenmiştir.

### **3.5. Elde Edilen Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı “Kolmogorov Simirnov Test” ile ölçülmüştür. Nicel verilerin analizinde grupların karşılaştırılmasında “Varyans analizinin parametrik olmayan karşılığı olan Kruskal-Wallis Testi” kullanılmıştır. Analizlerde hesaplanan p değeri, 0.05 tip 1 hata oranıyla karşılaştırılmıştır.  $P < 0.05$  ise sonucun istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında önemli fark görülen ikili grup karşılaştırmalarında “Mann-Whitney U Testi” kullanılmıştır.  nce ve sonra yapılan/alınan ölçümlerin analizinde, iki eş arasındaki farkın önemlilik testinin parametrik olmayan karşılığı için “Wilcoxon Testi” kullanılmıştır. Korelasyon analizinde “Spearman Korelasyon Analizi” kullanılarak elde edilen değerler arasında korelasyon olup olmadığı söylenmiştir. Grupların tanımlayıcı istatistikleri kutu (box-plot) grafikleri ile de verilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 istatistik programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sıçanlara Ait Haftalık Toplam Besin Alım Değerleri

Sıçanların haftalık toplam besin alım değerlerinin analizi Tablo 4.1’de verilmiştir.

KG ve YÇG’de 1.hafta yem alımları FG ‘ye göre daha yüksek olduğu ve KG ve YÇG’nin ise 1.hafta yem alımlarının YÇFG’den daha yüksek ve istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KG ve YÇG ile FG ve YÇFG arasında 1.hafta yem alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

KG ve YÇG’de 2.hafta yem alımları FG’den ve KG, YÇG’de ise 2.hafta yem alımları YÇFG’den istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KG ve YÇG ile FG ve YÇFG arasında 1.hafta yem alımları arasında farklılık belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

KG’nin 3.-8.haftalardaki yem alımları FG, YÇG ve YÇFG’ye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). YÇG ve YÇFG’nin 3.haftadaki yem alımları FG’den daha yüksek iken ( $p<0.05$ ), YÇG ve YÇFG’nin 3.hafta yem alımlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).

YÇG’nin 4.-8.hafta yem alımları FG ve YÇFG’ye göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). FG ve YÇFG’nin 4.-8.hafta yem alımları istatistiksel olarak farklı olmadığı belirtilmiştir ( $p>0.05$ ).

Grafik 4.1.’de KG, FG, YÇG ve YÇFG’ye ait haftalık toplam yem tüketim değerlerinin çizgi grafiği belirtilmiştir.

KG’de 2.-8.hafta yem alımları 1. haftaya göre artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p<0.05$ ).

FG ve YÇG’ nin 2.hafta yem alımları 1.haftaya göre artış göstermiştir ve bu artış istatistiksel olarak önemli olmadığı belirtilmiştir ( $p<0.05$ ). FG ve YÇG’nin 3.-8.hafta yem alımları 1.haftaya göre istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur ( $p>0.05$ ).



YÇFG'nin 3.hafta yem alımları 1.haftaya göre istatistiksel olarak artış göstermiştir ( $p<0.05$ ). YÇFG'de 2.hafta, 4.hafta, 5.hafta, 6.hafta, 7.hafta, 8.hafta yem alımları 1.haftaya göre istatistiksel olarak önemli fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 1. Sıçanların haftalık toplam yem tüketim düzeyleri**

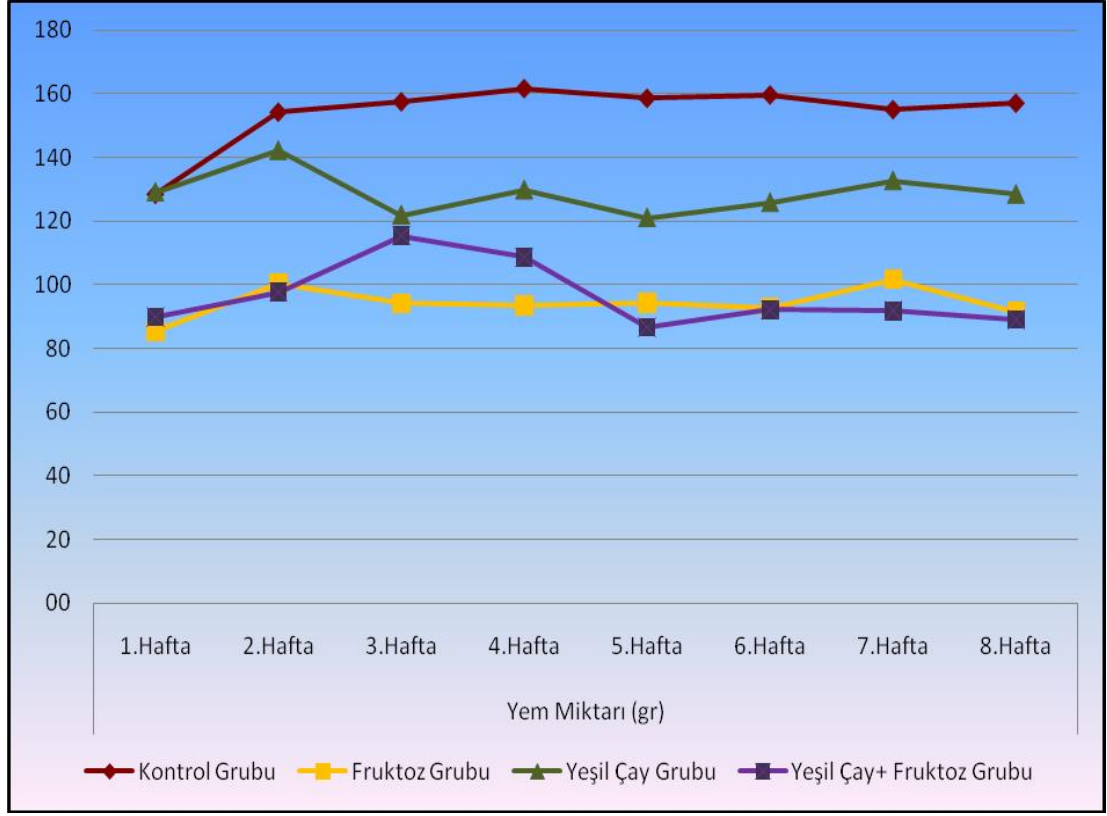
	Kontrol Grubu (n=8)			Fruktoz Grubu (n=8)			Yeşil Çay Grubu (n=8)			Yeşil Çay+ Fruktoz Grubu (n=8)			P
	$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		
<b>Yem Miktarı (gr)</b>													
1.Hafta	128.6 ± 18.2	125	110 - 162	85.5 <sup>a</sup> ± 24.7	84	46 - 123	129.1 <sup>b</sup> ± 29.2	142	71 - 163	89.9 <sup>a,c</sup> ± 26.1	101	46 - 115	<b>0.002*</b>
2.Hafta	154.3 ± 7.3	154	142 - 166	100.4 <sup>a</sup> ± 15.3	94	88 - 127	142.1 <sup>b</sup> ± 20.9	144	111 - 175	97.7 <sup>a,c</sup> ± 14.5	100	65 - 112	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.002*</b>			<b>0.030*</b>			<b>0.047*</b>			0.263			
3.Hafta	157.6 ± 12.5	158	138 - 174	94.1 <sup>a</sup> ± 20.5	94	72 - 132	121.8 <sup>a,b</sup> ± 13.6	119	98 - 142	115.4 <sup>a,b</sup> ± 17.0	112	93 - 147	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.004*</b>			0.158			0.458			<b>0.040*</b>			
4.Hafta	161.7 ± 16.9	159	136 - 190	93.5 <sup>a</sup> ± 23.0	92	71 - 134	129.8 <sup>a,b</sup> ± 12.7	134	110 - 145	108.6 <sup>a,c</sup> ± 19.8	109	74 - 145	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.011*</b>			0.174			0.946			0.225			
5.Hafta	158.7 ± 26.1	155	125 - 198	94.4 <sup>a</sup> ± 14.7	96	74 - 119	121.0 <sup>a,b</sup> ± 16.5	119	95 - 147	86.7 <sup>a,c</sup> ± 12.6	90	61 - 100	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.020*</b>			0.323			0.509			0.799			
6.Hafta	159.7 ± 25.1	162	124 - 195	92.9 <sup>a</sup> ± 17.7	90	73 - 129	125.8 <sup>a,b</sup> ± 23.6	127	87 - 156	92.1 <sup>a,c</sup> ± 15.0	96	62 - 111	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.011*</b>			0.400			0.807			0.865			
7.Hafta	155.1 ± 18.8	153	133 - 188	101.7 <sup>a</sup> ± 17.3	102	80 - 133	132.6 <sup>a,b</sup> ± 22.5	138	95 - 158	91.8 <sup>a,c</sup> ± 15.4	95	65 - 115	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.014*</b>			0.086			0.777			0.883			
8.Hafta	157.1 ± 19.8	152	136 - 193	91.6 <sup>a</sup> ± 20.9	89	62 - 134	128.4 <sup>a,b</sup> ± 21.1	128	99 - 157	89.0 <sup>a,c</sup> ± 17.0	89	53 - 109	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.017*</b>			0.498			0.962			0.944			

+ Kruskal-Wallis

& Mann-Whitney U Test

\*\*Wilcoxon Test

\*p<0.05, \*\*\* a: Kontrol Grubu, \*\*\*\* b: Fruktoz Grubu, \*\*\*\*\* c: Yeşil Çay Grubu



**Grafik 4. 1. Sıçanlara ait haftalık toplam yem tüketim değerlerinin çizgi grafiği**

#### 4.2. Sıçanlara Ait Haftalık Toplam Sıvı Tüketim Değerleri

Tablo 4.2.'de belirtildiği gibi KG, FG, YÇG, YÇFG'de 1.hafta sıvı tüketim miktarları farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

FG'nin 2.-8.hafta sıvı tüketim miktarları KG, YÇG, YÇFG'ye göre daha yüksek ve bu yükseklik istatistiksel olarak önemli olmadığı belirtilmiştir ( $p<0.05$ ). KG'de 2.-8.hafta sıvı tüketim miktarları YÇG, YÇFG'den daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). YÇG'de 2.hafta sıvı tüketim miktarı YÇFG'ye göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir ( $p<0.05$ ).

KG ve YÇFG'de 3.hafta sıvı tüketim miktarları YÇG'ye göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KG ve YÇFG'de 3.hafta sıvı tüketim miktarları istatistiksel olarak farklı olmadığı belirtilmiştir ( $p>0.05$ ).

YÇG ve YÇFG'de 4.-8.hafta sıvı tüketim miktarları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

KG, FG, YÇG ve YÇFG'ye ait haftalık toplam sıvı tüketim miktarları Grafik 4.2. çizgi grafiğinde gösterilmiştir.

KG'nin 2.- 8.hafta sıvı tüketim miktarları 1.haftaya göre artmıştır ( $p<0.05$ ).

FG'de 2.hafta sıvı tüketim miktarı 1.haftaya göre artmıştır ( $p<0.05$ ). FG'de 3.- 8.hafta sıvı tüketim miktarlarında 1.haftaya göre istatistiksel olarak değişim bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

YÇG'de 2.hafta-3.hafta-7.hafta sıvı tüketim miktarları 1.haftaya göre artmıştır ( $p<0.05$ ). YÇG'de 3.hafta, 4.hafta, 5.hafta, 8.hafta sıvı tüketim miktarlarında 1.haftaya göre değişmemiştir ( $p>0.05$ ).

YÇFG'de 2.-8.hafta sıvı tüketim miktarlarında 1.haftaya göre istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 2. Sıçanların haftalık toplam sıvı tüketim düzeyleri**

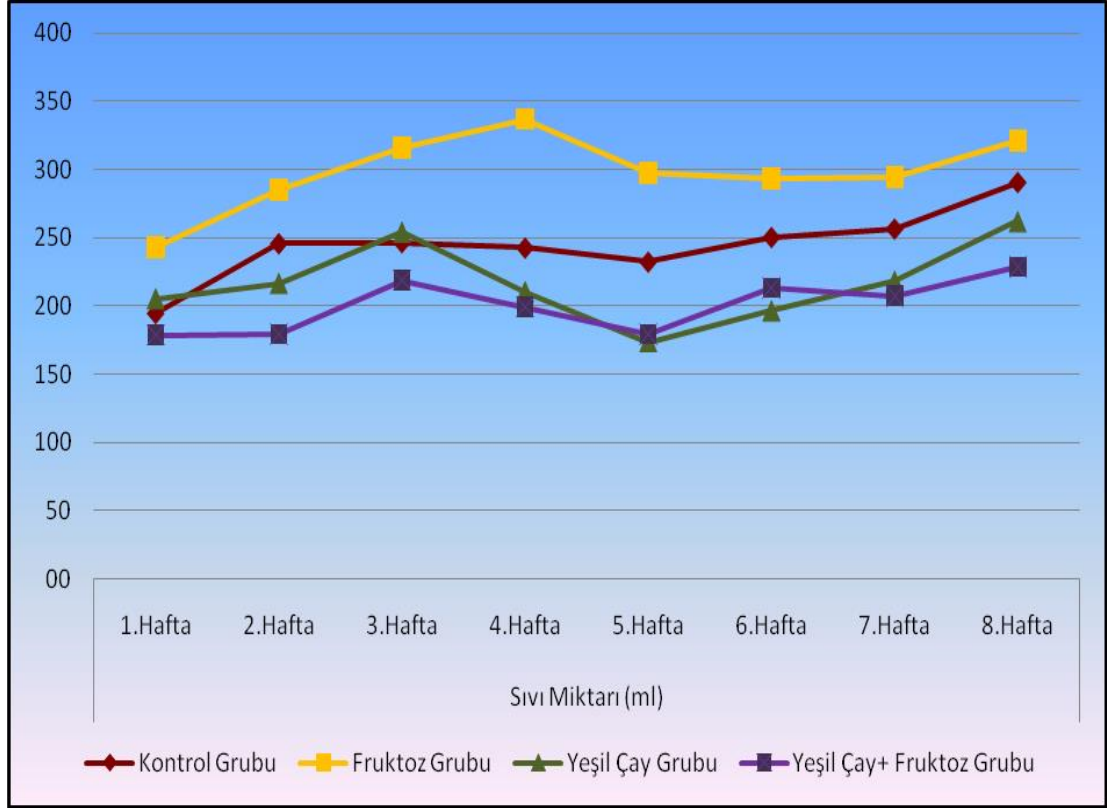
	Kontrol Grubu (n=8)				Fruktoz Grubu (n=8)				Yeşil Çay Grubu (n=8)				Yeşil Çay+ Fruktoz Grubu (n=8)				P
	$\bar{X} \pm SS$		Med (Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$		Med (Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$		Med (Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$		Med (Alt-Üst)		
<b>Sıvı Miktarı (ml)</b>																	
1.Hafta	194.8	± 16.2	195	177 - 226	243.0	± 57.3	255	157 - 324	205.1	± 31.0	202	157 - 249	178.5	± 49.1	178	99 - 265	0.126
2.Hafta	245.8	± 26.9	244	214 - 283	284.9 <sup>a</sup>	± 33.0	294	220 - 333	216.5 <sup>a,b</sup>	± 18.2	216	194 - 241	179.4 <sup>a,b,c</sup>	± 15.8	179	158 - 202	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>				0.142				0.095				0.962				
3.Hafta	246.5	± 23.6	255	211 - 272	316.0 <sup>a</sup>	± 50.8	312	250 - 405	254.4 <sup>b</sup>	± 39.1	243	209 - 316	218.6 <sup>a,b,c</sup>	± 46.0	200	181 - 314	<b>0.002*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>				<b>0.039*</b>				<b>0.019*</b>				0.173				
4.Hafta	242.5	± 35.7	242	203 - 307	336.8 <sup>a</sup>	± 55.7	344	261 - 409	210.4 <sup>a,b</sup>	± 21.6	204	191 - 247	199.1 <sup>a,b</sup>	± 40.5	193	158 - 291	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.008*</b>				<b>0.006*</b>				0.726				0.368				
5.Hafta	232.3	± 45.4	217	180 - 306	297.3 <sup>a</sup>	± 51.8	303	218 - 361	173.5 <sup>a,b</sup>	± 24.2	163	152 - 216	179.1 <sup>a,b</sup>	± 46.0	169	132 - 263	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	0.069				<b>0.006*</b>				<b>0.048*</b>				0.977				
6.Hafta	250.4	± 34.4	250	199 - 297	293.5 <sup>a</sup>	± 58.4	280	238 - 415	196.3 <sup>a,b</sup>	± 22.1	189	170 - 228	213.0 <sup>a,b</sup>	± 42.9	196	170 - 296	<b>0.001*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.005*</b>				<b>0.048*</b>				0.551				0.131				
7.Hafta	256.5	± 33.3	249	218 - 308	294.4 <sup>a</sup>	± 49.9	298	212 - 389	218.1 <sup>a,b</sup>	± 34.6	220	173 - 282	207.3 <sup>a,b</sup>	± 39.1	193	169 - 270	<b>0.003*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.002*</b>				<b>0.037*</b>				0.438				0.182				
8.Hafta	290.5	± 25.0	293	242 - 317	321.1 <sup>a</sup>	± 51.4	321	225 - 401	262.1 <sup>a,b</sup>	± 49.9	261	190 - 359	228.6 <sup>a,b</sup>	± 43.3	218	175 - 323	<b>0.004*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>				<b>0.007*</b>				<b>0.045*</b>				0.054				

+ Kruskal-Wallis

& Mann-Whitney U Test

\*\* Wilcoxon Test

\*p<0.05, \*\*\* a: Kontrol Grubu, \*\*\*\* b: Fruktoz Grubu, \*\*\*\*\* c: Yeşil Çay Grubu



**Grafik 4. 2. Sıçanlara ait haftalık toplam sıvı tüketim miktarlarının çizgi grafiği**

### 4.3. Sıçanların Haftalık Vücut Ağırlıklarına İlişkin Değerler

Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan 8-10 haftalık (164-224 g) Sprague Dawley türü erişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Her grupta 8'er hayvan olacak şekilde gruplandırılmıştır. Kontrol grubundaki sıçanların vücut ağırlıkları, alt 184 g, üst 224 g ve ortalama ağırlığı  $203.1 \pm 15.0$  g'dır. Fruktoz grubunda ise sıçanların ortalama vücut ağırlıkları  $205.8 \pm 27.9$  g ve alt ve üst vücut ağırlıkları sırasıyla 164, 250 g'dır. Yeşil çay grubunda alt ve üst vücut ağırlıkları sırası ile 187, 224 g ve ortalama vücut ağırlıkları  $199.1 \pm 12.2$  g'dır. Yeşil çay ve fruktozu birlikte alan gruptaki hayvanların ortalama vücut ağırlıkları  $192.9 \pm 12.7$  g ve sırasıyla alt ve üst vücut ağırlıkları 180 ve 216 g'dır.

Tablo 4.3.'de belirtildiği gibi KG, FG, YÇG, YÇFG'de 1.hafta vücut ağırlık değişimlerinin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

KG ve FG'de 2.hafta vücut ağırlığı YÇFG'ye göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir ( $p<0.05$ ). KG ve FG'de 2.hafta vücut ağırlıkları değişimleri istatistiksel

olarak farklı olmadığı bulunmuştur ( $p>0.05$ ). YÇG'de 2.hafta vücut ağırlığı KG ve FG'den istatistiksel olarak fark olmadığı belirtilmiştir ( $p>0.05$ ).

KG ve FG'de 3.-8.hafta vücut ağırlıkları YÇG ve YÇFG'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KG ve FG'de 3.-8.hafta vücut ağırlıklarında fark olmadığı belirtilmiştir ( $p>0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de 3.-8.hafta vücut ağırlıkları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

KG'de kesim öncesi vücut ağırlığı YÇG'den daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). FG'de kesim öncesi vücut ağırlığı YÇG ve YÇFG'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KG ve FG'de kesim öncesi vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de kesim öncesi vücut ağırlıkları farklı olmadığı belirtilmiştir ( $p>0.05$ ).

Grafik 4.3.'de KG, FG, YÇG ve YÇFG'ye ait vücut ağırlık değişimlerinin çizgi grafiği belirtilmiştir.

KG, FG, YÇG ve YÇFG'de 2.-8.hafta, kesim öncesi vücut ağırlıkları 1.haftaya göre artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4. 3. Sıçanların haftalık vücut ağırlıklarına ilişkin değişimler**

	Kontrol Grubu (n=8)			Fruktoz Grubu (n=8)			Yeşil Çay Grubu (n=8)			Yeşil Çay+ Fruktoz Grubu (n=8)			P
	$\bar{X} \pm SS$	Med (Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med (Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med (Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		
<b>Ağırlık (gr)</b>													
1.Hafta	203.1 ± 15.0	204	184 - 224	205.8 ± 27.9	204	164 - 250	199.1 ± 12.2	197	187 - 224	192.9 ± 12.7	190	180 - 216	0.467
2.Hafta	230.6 ± 17.8	229	211 - 266	233.9 ± 22.4	231	195 - 266	215.0 ± 21.2	220	171 - 241	203.0 <sup>a,b</sup> ± 23.1	209	162 - 232	<b>0.010*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.021*</b>			0.093			
3.Hafta	249.6 ± 22.2	244	225 - 295	255.6 ± 22.3	248	227 - 295	226.8 <sup>a,b</sup> ± 18.1	234	191 - 243	221.4 <sup>a,b</sup> ± 18.5	219	188 - 252	<b>0.006*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			
4.Hafta	268.6 ± 31.3	265	231 - 329	272.0 ± 19.2	270	249 - 306	240.1 <sup>a,b</sup> ± 14.8	245	218 - 258	238.4 <sup>a,b</sup> ± 13.3	238	219 - 254	<b>0.003*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			
5.Hafta	279.4 ± 30.6	279	245 - 332	287.6 ± 16.3	283	273 - 320	245.3 <sup>a,b</sup> ± 15.1	248	225 - 268	250.5 <sup>a,b</sup> ± 13.7	250	235 - 271	<b>0.001*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			
6.Hafta	290.1 ± 38.0	288	247 - 359	300.1 ± 20.9	293	278 - 340	256.8 <sup>a,b</sup> ± 21.8	259	216 - 291	252.3 <sup>a,b</sup> ± 10.9	253	238 - 267	<b>0.002*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			
7.Hafta	299.8 ± 38.8	294	256 - 375	312.6 ± 24.8	303	281 - 360	265.6 <sup>a,b</sup> ± 22.6	268	223 - 296	262.0 <sup>a,b</sup> ± 12.6	263	240 - 279	<b>0.001*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			
8.Hafta	310.9 ± 39.9	301	269 - 391	323.4 ± 26.8	316	290 - 375	272.9 <sup>a,b</sup> ± 23.3	277	231 - 306	282.5 <sup>a,b</sup> ± 14.9	289	259 - 298	<b>0.002*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			
Kesim Öncesi	295.3 ± 32.2	287	259 - 359	303.6 ± 27.8	296	268 - 359	261.3 <sup>a,b</sup> ± 23.6	268	216 - 289	272.9 <sup>b</sup> ± 15.0	280	247 - 289	<b>0.009*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			<b>0.000*</b>			

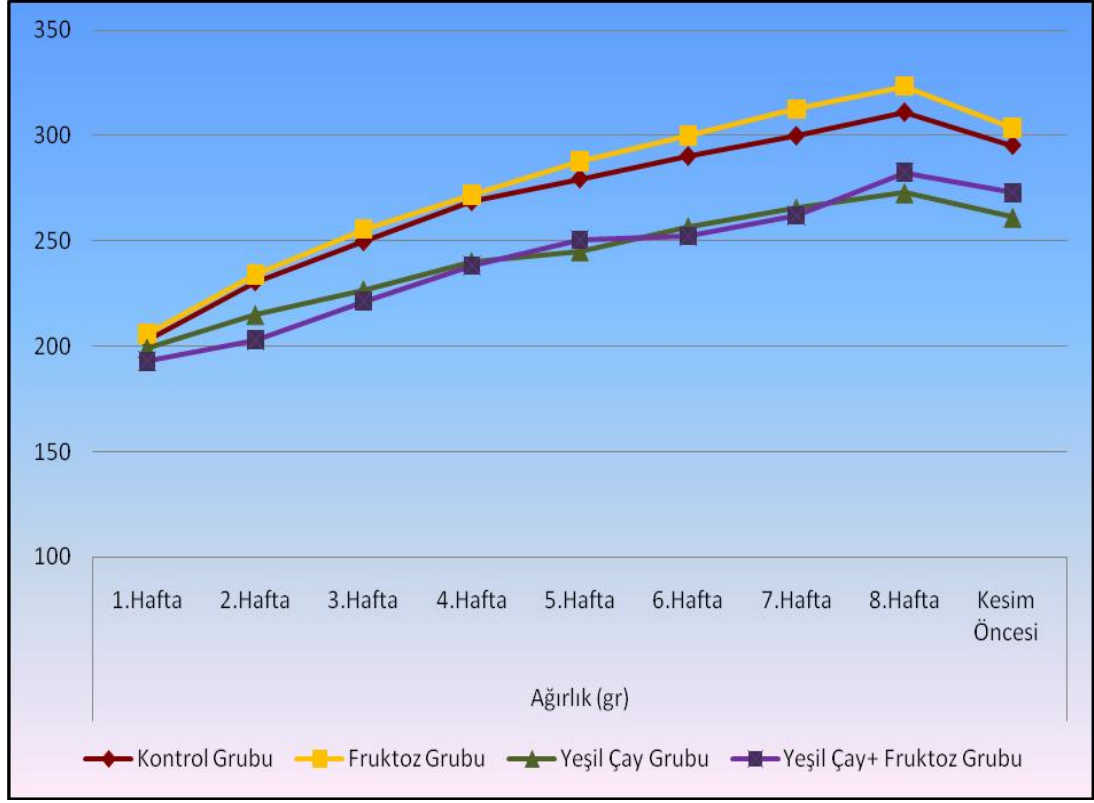
+ Kruskal-Wallis

& Mann-Whitney U Test

\*\* Wilcoxon Test

\* p<0.05, \*\*\* a: Kontrol Grubu, \*\*\*\* b: Fruktoz Grubu, \*\*\*\*\* c: Yeşil Çay Grubu





**Grafik 4. 3. Sıçanların haftalık vücut ağırlıklarına ilişkin çizgi grafiği**

#### 4.4. Sıçanlara Ait Haftalık Bel Çevresi Ölçüm Değerleri

Tablo 4.4'de görüldüğü gibi KG ve FG'de 1.hafta bel çevreleri YÇG'da, YÇFG'ye göre daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). KG ve FG'de 1.hafta bel çevresi ölçümleri arasında fark belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de 1.hafta bel çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

FG'de 2.-8.hafta bel çevreleri KG, YÇG, YÇFG'ye göre daha yüksek ve bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). KG'de 2.hafta-3.hafta bel çevresi ölçümleri YÇFG'den daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). YÇG'de 2.hafta-3.hafta bel çevresi ölçümleri KG ve YÇFG'den farklı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

KG'de 4.hafta bel çevresi YÇG ve YÇFG'den daha yüksek iken ( $p < 0.05$ ), YÇG ve YÇFG'nin 4.hafta bel çevresi ölçümleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

KG, YÇG ve YÇFG'de 5.hafta bel çevresi ölçümleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

KG ve YÇFG'de 6.hafta bel çevresi ölçümü YÇG'den daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de 6.-8.hafta bel çevresi ölçümlerinde fark belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

KG ve YÇFG'de 7.hafta bel çevresi ölçümleri YÇG'den daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

KG'de 8.hafta bel çevresi YÇG ve YÇFG'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Sıçanlara ait haftalık bel çevresi ölçüm değerlerinin çizgi grafiği Grafik

4.4.'de gösterilmiştir.

KG ve FG'de 2.- 8.hafta bel çevresi ölçüm değerleri 1.haftaya göre artmıştır ( $p<0.05$ ).

YÇG'de 2.-6.hafta bel çevresi ölçüm değerleri 1.haftaya göre artığı belirtilmiştir ( $p<0.05$ ). YÇG'de 7.hafta, 8.hafta bel çevresi ölçüm değerleri 1.haftaya göre fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

YÇFG'de 3.-7.hafta bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre istatistiksel olarak artmıştır ( $p<0.05$ ). YÇFG'de 2.hafta, 8.hafta bel çevresi ölçüm değerleri 1.haftaya göre değişmemiştir ( $p>0.05$ ).

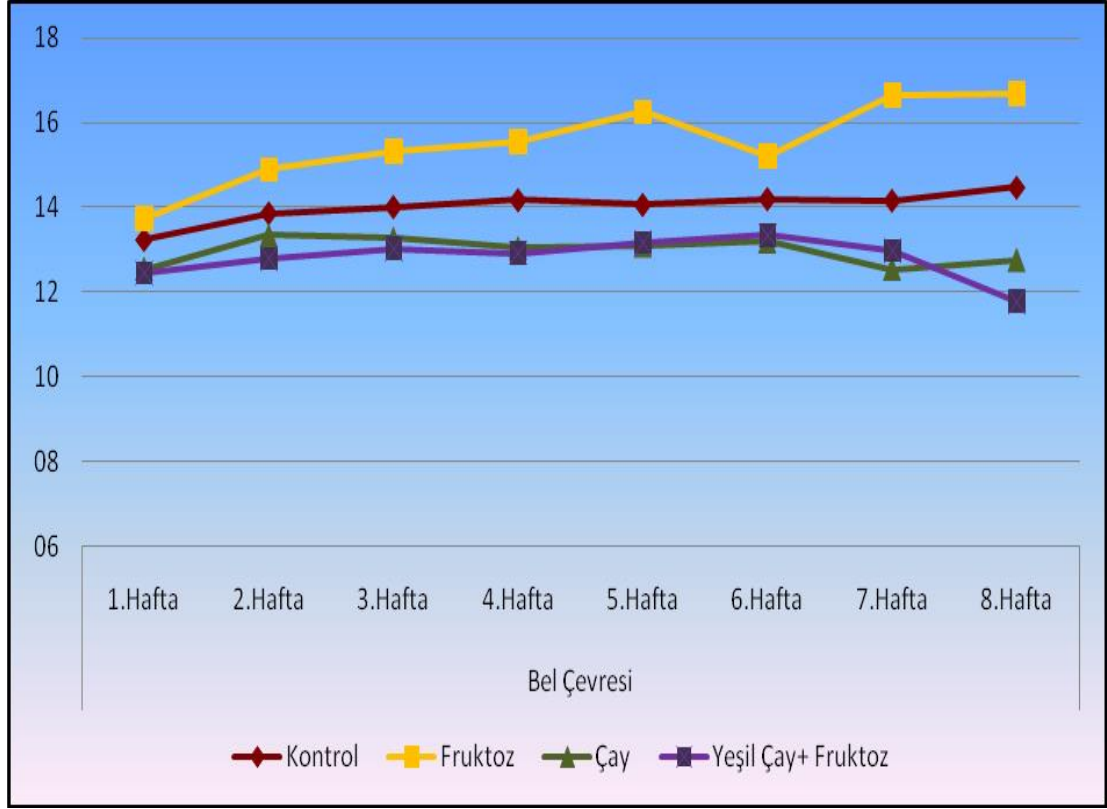
**Tablo 4. 4. Sıçanların haftalık bel çevresi ölçüm değişimleri**

	Kontrol Grubu (n=8)					Fruktoz Grubu (n=8)					Yeşil Çay Grubu (n=8)					Yeşil Çay+ Fruktoz Grubu (n=8)					P								
	$\bar{X} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)											
<b>Bel Çevresi (cm)</b>																													
1.Hafta	13.2	±	0.7	13	12	-	14	13.7	±	0.6	14	13	-	15	12.5 <sup>a,b</sup>	±	0.4	13	12	-	13	12.5 <sup>a,b</sup>	±	0.5	12	12	-	14	<b>0.001*</b>
2.Hafta	13.9	±	1.0	14	12	-	16	14.9 <sup>a</sup>	±	0.6	15	14	-	16	13.3 <sup>b</sup>	±	0.6	14	12	-	14	12.8 <sup>a,b</sup>	±	0.7	13	11	-	14	<b>0.001*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.005*</b>					<b>0.000*</b>					<b>0.003*</b>					0.212													
3.Hafta	14.0	±	1.1	13	13	-	16	15.3 <sup>a</sup>	±	0.6	15	14	-	16	13.3 <sup>b</sup>	±	0.5	13	12	-	14	13.0 <sup>a,b</sup>	±	0.5	13	12	-	14	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.011*</b>					<b>0.000*</b>					<b>0.007*</b>					<b>0.003*</b>													
4.Hafta	14.2	±	1.2	14	13	-	16	15.6 <sup>a</sup>	±	0.8	16	14	-	17	13.0 <sup>a,b</sup>	±	0.1	13	13	-	13	12.9 <sup>a,b</sup>	±	0.4	13	12	-	13	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.005*</b>					<b>0.000*</b>					<b>0.004*</b>					<b>0.035*</b>													
5.Hafta	14.1	±	1.5	13	13	-	17	16.3 <sup>a</sup>	±	0.8	16	15	-	17	13.1 <sup>b</sup>	±	0.3	13	13	-	14	13.2 <sup>b</sup>	±	0.2	13	13	-	14	<b>0.001*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.039*</b>					<b>0.000*</b>					<b>0.013*</b>					<b>0.006*</b>													
6.Hafta	14.2	±	1.6	13	13	-	17	15.2 <sup>a</sup>	±	3.7	17	6	-	18	13.2 <sup>a,b</sup>	±	0.4	13	12	-	13	13.3 <sup>b,c</sup>	±	0.2	13	13	-	14	<b>0.005*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.032*</b>					<b>0.038*</b>					<b>0.000*</b>					<b>0.001*</b>													
7.Hafta	14.2	±	1.8	13	13	-	17	16.7 <sup>a</sup>	±	0.9	17	15	-	18	12.5 <sup>a,b</sup>	±	0.4	12	12	-	13	13.0 <sup>b,c</sup>	±	0.3	13	13	-	13	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.038*</b>					<b>0.000*</b>					1.000					<b>0.010*</b>													
8.Hafta	14.5	±	1.8	13	13	-	18	16.7 <sup>a</sup>	±	1.2	17	14	-	18	12.8 <sup>a,b</sup>	±	0.5	13	12	-	14	11.8 <sup>a,b</sup>	±	3.6	13	3	-	13	<b>0.000*</b>
<b>Değişim p</b>	<b>0.021*</b>					<b>0.000*</b>					0.406					0.611													

+ Kruskal-Wallis

& Mann-Whitney U Test

\*p<0.05, \*\*\* a: Kontrol Grubu, \*\*\*\* b: Fruktoz Grubu, \*\*\*\*\* c: Yeşil Çay Grubu



**Grafik 4. 4. Sıçanlara ait haftalık bel çevresi ölçümlerinin çizgi grafiği**

#### 4.5. Sıçanlara Ait Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Veriler

Tablo 4.5.'de KG ve FG'de glikoz düzeyleri YÇG ve YÇFG'ye göre daha yüksek ve bu yükseklik istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). KG ve FG'de glikoz düzeylerinde fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de glikoz düzeyleri arasında fark belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

KG, FG, YÇG, YÇFG'de TK, HDL, LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

FG ve YÇFG'de VLDL kolesterol ve TG düzeyleri KG ve YÇG'den istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). KG ve YÇG'de VLDL kolesterol ve TG düzeyleri farklı olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). FG ve YÇFG'de VLDL kolesterol ve TG değerlerinde fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4. 5. Sıçanların biyokimyasal parametrelerine ilişkin veriler**

	Kontrol Grubu (n=8)			Fruktoz Grubu (n=8)			Yeşil Çay Grubu (n=8)			Yeşil Çay+ Fruktoz Grubu (n=8)			p
	$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		$\bar{X} \pm SS$	Med(Alt-Üst)		
Glikoz (mg/dL)	177.5 ± 34.3	165	147 - 242	163.0 ± 17.0	169	137 - 180	116.1 <sup>a,b</sup> ± 25.0	112	87 - 152	129.4 <sup>a,b</sup> ± 24.7	122	100 - 169	<b>0.001*</b>
TC (mg/dL)	72.0 ± 8.7	75	60 - 82	79.6 ± 6.3	80	67 - 87	77.1 ± 5.1	78	68 - 84	80.0 ± 8.8	82	69 - 90	0.184
HDL (mg/dL)	60.1 ± 8.3	60	47 - 70	63.4 ± 7.3	60	53 - 75	67.3 ± 5.7	66	61 - 78	67.6 ± 4.6	69	62 - 75	0.140
LDL (mg/dL)	18.1 ± 4.0	17	13 - 25	17.4 ± 2.2	17	15 - 21	19.4 ± 3.7	20	13 - 25	17.0 ± 4.2	17	11 - 22	0.548
VLDL (mg/dL)	7.5 ± 1.4	7	6 - 10	11.0 <sup>a</sup> ± 2.1	12	8 - 13	6.4 <sup>b</sup> ± 0.5	6	6 - 7	9.5 <sup>a,c</sup> ± 1.9	10	7 - 12	<b>0.000*</b>
TG (mg/dL)	37.0 ± 7.1	36	28 - 49	55.0 <sup>a</sup> ± 10.5	58	42 - 65	32.0 <sup>b</sup> ± 3.1	32	28 - 36	47.1 <sup>a,c</sup> ± 9.4	46	37 - 61	<b>0.000*</b>
AST (U/L)	92.1 ± 17.8	90	64 - 123	76.0 <sup>a</sup> ± 13.0	74	62 - 98	140.9 <sup>a,b</sup> ± 32.8	144	85 - 180	92.6 <sup>b,c</sup> ± 17.3	97	67 - 116	<b>0.001*</b>
ALT (U/L)	46.4 ± 4.5	47	39 - 54	35.0 <sup>a</sup> ± 6.6	35	24 - 43	45.1 <sup>b</sup> ± 6.5	47	32 - 53	35.4 <sup>a,c</sup> ± 7.0	38	24 - 42	<b>0.001*</b>
KC (g)	7.7 ± 1.4	7	6 - 10	9.0 <sup>a</sup> ± 0.8	9	8 - 11	6.4 <sup>b</sup> ± 0.7	6	5 - 7	7.2 <sup>b</sup> ± 0.7	7	6 - 8	<b>0.001*</b>

+ Kruskal-Wallis

& Mann-Whitney U Ttest

\* p<0.05, \*\*\* a: Kontrol Grubu, \*\*\*\* b: Fruktoz Grubu, \*\*\*\*\* c: Yeşil Çay Grubu

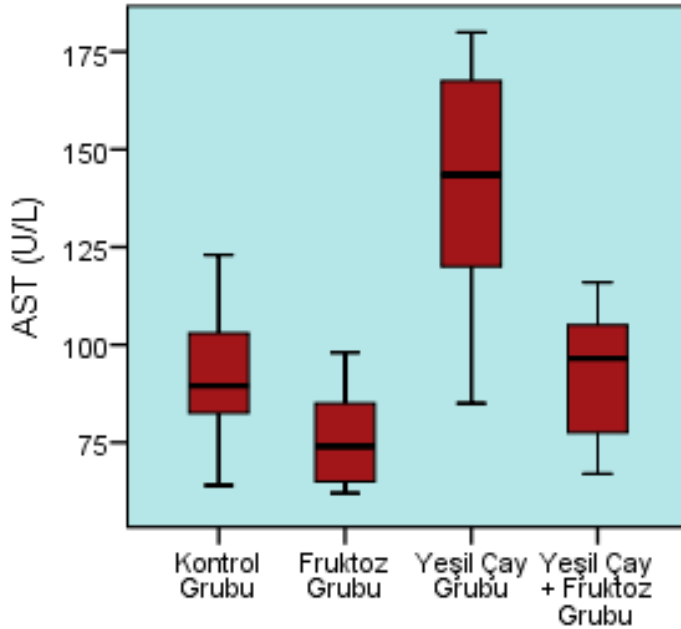
#### 4.5.1. Sıçanların ALT, AST düzeyleri ile KC ağırlığına ait bulgular

Serum ALT (U/L), AST (U/L) düzeyleri ve KC doku ağırlığı değerlerinin analizi Tablo 4.5’de verilmiştir.

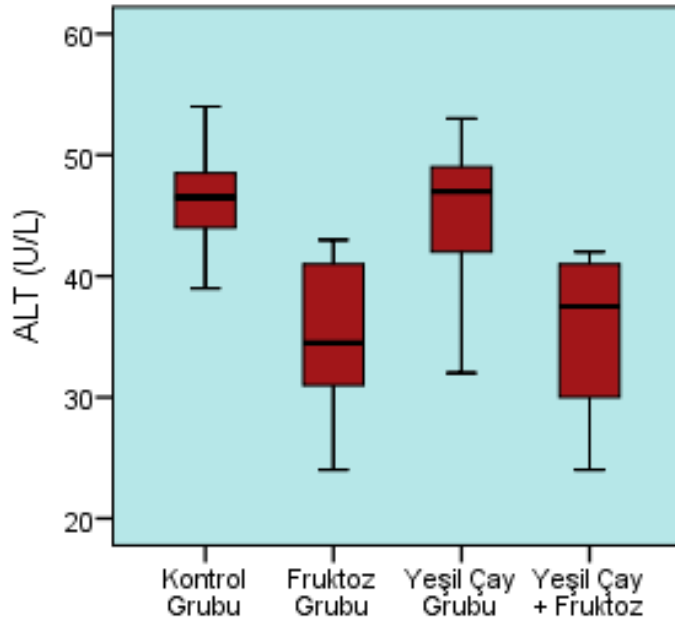
Grafik 4.5.’de AST değerinin kutu grafiği gösterilmiştir. YÇG’de AST değeri KG, FG ve YÇFG’ye göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). KG ve YÇFG’de AST değeri FG’den daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KG ve YÇFG’de AST değerleri arasında fark belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

ALT değerinin kutu grafiği Grafik 4.6.’da gösterilmiştir. FG’de ALT değeri KG ve YÇG’den daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). YÇFG’de ALT değeri KG ve YÇG’den daha düşük ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır ( $p<0.05$ ). KG ve YÇG’de ALT değerlerinin farklı olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ). FG ve YÇFG’de ALT değerlerinde fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

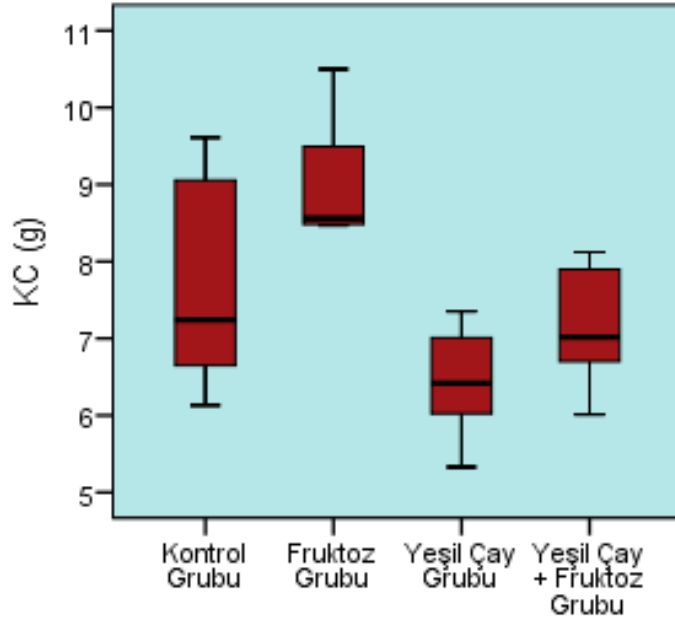
Grafik 4.7.’de KC ağırlığı değerinin kutu grafiği gösterilmiştir. FG’de KC ağırlığı değeri KG, YÇG ve YÇFG’ye göre daha yüksek ve bu yükseklik istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KG, YÇG ve YÇFG’de KC değerlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



**Grafik 4. 5. AST değerinin gruplara göre kutu grafiği**



**Grafik 4. 6. ALT değerinin gruplara göre kutu grafiği**



**Grafik 4. 7. KC ağırlığı değerinin gruplara göre kutu grafiği**

#### 4.6. Sıçanların GSH, MDA, CAT, SOD Düzeylerine Ait Bulgular

KG, FG, YÇG ve YÇFG’de Tablo 4.6’da belirtildiği gibi GSH, MDA, SOD ve CAT değerleri farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 6. Sıçanların GSH, MDA, CAT, SOD düzeylerine ait bulgular**

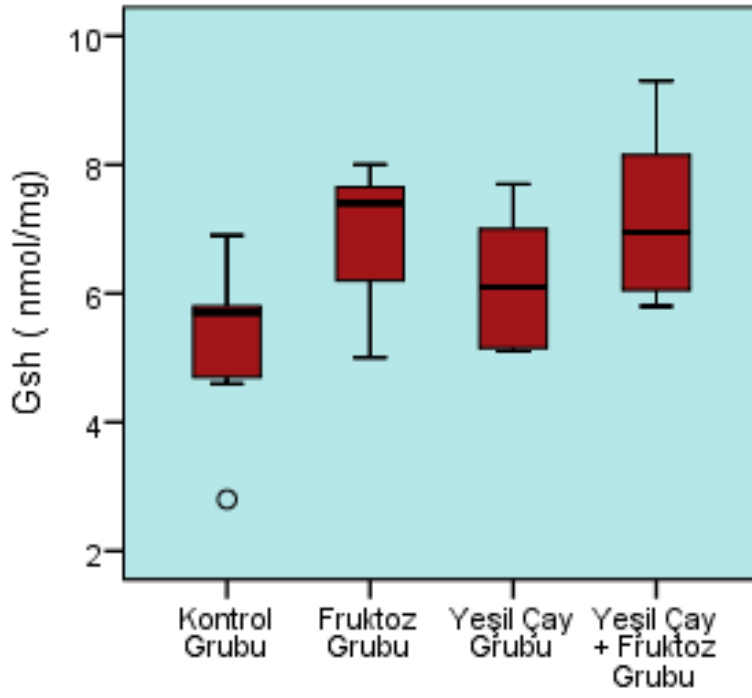
	Kontrol Grubu (n=8)			Fruktoz Grubu (n=8)			Yeşil Çay Grubu (n=8)			Yeşil Çay+ Fruktoz Grubu (n=8)			P
	$\bar{x} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$	Med	(Alt-Üst)	
GSH ( nmol/mg)	5.26 ± 1.22	5.70	2.80 - 6.90	6.94 <sup>a</sup> ± 1.10	7.40	5.00 - 8.00	6.16 <sup>a</sup> ± 1.05	6.10	5.10 - 7.70	7.18 <sup>a</sup> ± 1.29	6.95	5.80 - 9.30	0.051
MDA (nmol/mg)	0.13 ± 0.05	0.10	0.10 - 0.20	0.16 <sup>a</sup> ± 0.07	0.15	0.10 - 0.30	0.20 ± 0.05	0.20	0.10 - 0.30	0.24 <sup>a</sup> ± 0.16	0.20	0.10 - 0.60	0.068
SOD (U/mg)	1.05 ± 0.09	1.05	0.90 - 1.20	1.09 ± 0.08	1.10	1.00 - 1.20	1.14 ± 0.07	1.15	1.00 - 1.20	1.19 ± 0.11	1.15	1.10 - 1.40	0.058
CAT (U/mg)	138 ± 52	157	40 - 193	164 ± 30	164	117 - 200	177 ± 29	186	144 - 223	147 <sup>a</sup> ± 32	153	91 - 188	0.206

+ Kruskal-Wallis

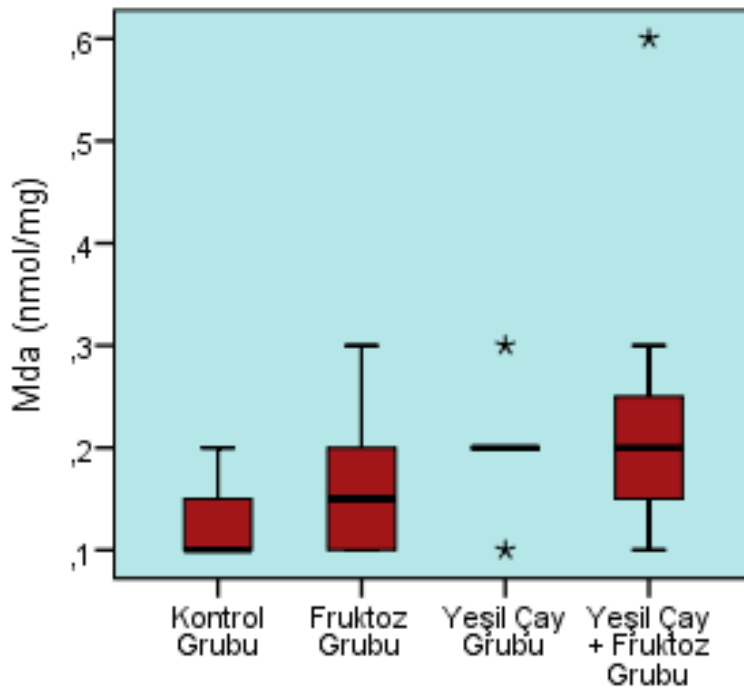
& Mann-Whitney U Test

\*p<0.05, \*\*\* a: Kontrol Grubu, \*\*\*\* b: Fruktoz Grubu, \*\*\*\*\* c: Yeşil Çay Grubu

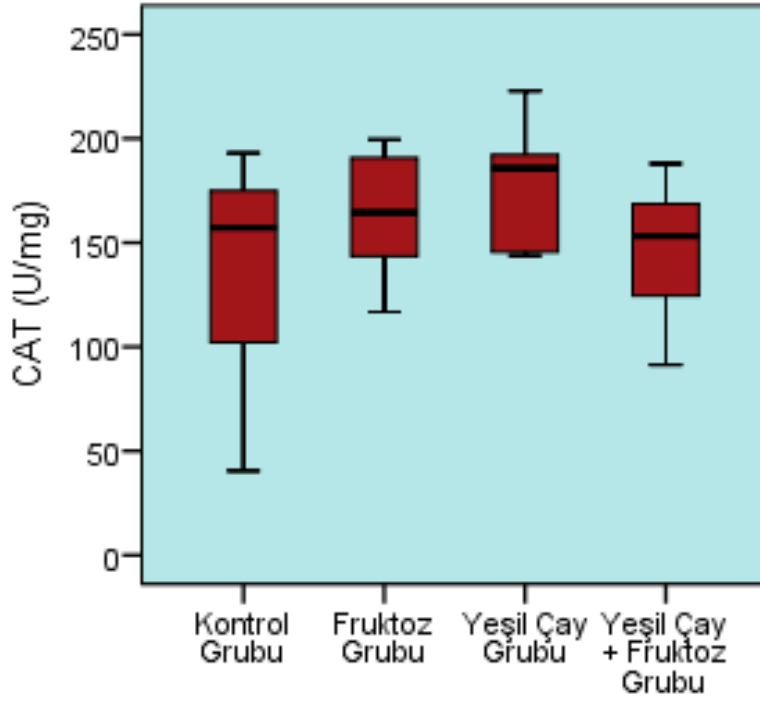




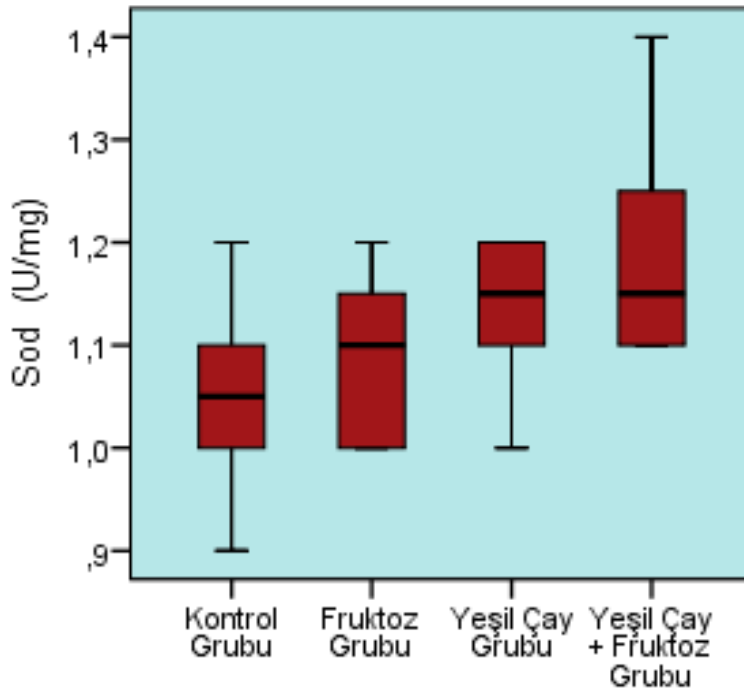
**Grafik 4. 8. Sıçanların GSH düzeylerine ait kutu grafiği**



**Grafik 4. 9. Sıçanların MDA düzeylerine ait kutu grafiği**



**Grafik 4. 10. Sıçanların CAT düzeylerine ait kutu grafiği**



**Grafik 4. 11. Sıçanların SOD düzeylerine ait kutu grafiği**

#### 4.7. Yem-Sıvı Tüketim Miktarı ve Vücut Ağırlık Arasındaki Korelasyon

Tüm gruplarda yem tüketim miktarları ile sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimleri arasında pozitif korelasyon olduğu Tablo 4.7.'de belirtilmiştir ( $p<0.05$ ). KG'de sıvı tüketim miktarı ile yem tüketim miktarı, vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon varken ( $p<0.05$ ), FG, YÇG ve YÇFG'de olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ). FG ve YÇG'de yem tüketim miktarları ile vücut ağırlıkları arasında pozitif korelasyon görülmüştür ( $p<0.05$ ). KG, FG, YÇG ve YÇFG'de bel çevresi ile yem tüketim miktarı, vücut ağırlığı, sıvı tüketim miktarı arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 7. Yem-sıvı tüketim miktarı ve vücut ağırlık arasındaki korelasyon**

		Sıvı Miktarı (mL)	Ağırlık (g)	Bel Çevresi (cm)
Kontrol Grubu	Yem Miktarı (g)	r	0.905	0.999
		p	<b>0.002*</b>	<b>0.000*</b>
	Sıvı Miktarı (mL)	r	-	0.905
		p	-	<b>0.002*</b>
	Ağırlık (g)	r	-	-
		p	-	0.058
Fruktoz Grubu	Yem Miktarı (g)	r	-0.333	0.905
		p	0.420	<b>0.002*</b>
	Sıvı Miktarı (mL)	r	-	0.071
		p	-	0.867
	Ağırlık (g)	r	-	-
		p	-	0.429
Yeşil Çay Grubu	Yem Miktarı (g)	r	0.571	0.810
		p	0.139	<b>0.015*</b>
	Sıvı Miktarı (mL)	r	-	0.214
		p	-	0.610
	Ağırlık (g)	r	-	-
		p	-	0.476
Yeşil Çay + Fruktoz Grubu	Yem Miktarı (g)	r	-0.762	0.357
		p	<b>0.028*</b>	0.385
	Sıvı Miktarı (mL)	r	-	0.071
		p	-	0.867
	Ağırlık (g)	r	-	-
		p	-	0.619

**Spearman Korelasyon, \* $p<0.05$**

#### **4.8. Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu**

Tablo 4.8’de KG’de glikoz düzeyi ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlığı değişimleri arasında istatistiksel olarak korelasyon olmadığı gösterilmiştir ( $p>0.05$ ). Glikoz düzeyi ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0.05$ ). TK, HDL, LDL, VLDL kolesterol, TG, AST ve ALT ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi arasında korelasyon bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

KC ağırlığı ile bel çevresi arasında korelasyon belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ). KC ağırlığı ile yem ve sıvı tüketim miktarları, ağırlık değişimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

GSH, MDA, SOD ve CAT ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 8. Kontrol grubuna ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu**

Kontrol Grubu (n=8)		Yem Miktarı (g)	Sıvı Miktarı (mL)	Ağırlık Değişim (g)	Bel Çevresi (cm)
Glikoz (mg/dL)	r	0.548	0.310	0.167	0.810
	p	0.160	0.456	0.693	<b>0.015*</b>
TC (mg/dL)	r	-0.095	-0.071	0.167	0.405
	p	0.823	0.867	0.693	0.320
HDL (mg/dL)	r	-0.036	-0.024	0.491	0.240
	p	0.933	0.955	0.217	0.568
LDL (mg/dL)	r	-0.442	-0.454	0.000	-0.135
	p	0.273	0.258	1.000	0.750
VLDL (mg/dL)	r	-0.307	-0.135	-0.638	0.135
	p	0.460	0.750	0.089	0.750
TG (mg/Dl)	r	-0.143	0.000	-0.643	0.286
	p	0.736	1.000	0.086	0.493
AST (U/L)	r	0.143	-0.143	0.000	-0.119
	p	0.736	0.736	1.000	0.779
ALT (U7L)	r	0.036	-0.192	-0.084	0.539
	p	0.933	0.649	0.844	0.168
KC (g)	r	0.905	0.762	0.738	0.548
	p	<b>0.002*</b>	<b>0.028*</b>	<b>0.037*</b>	0.160
GSH ( nmol/mg)	r	-0.542	-0.325	-0.627	-0.602
	p	0.165	0.432	0.096	0.114
MDA (nmol/mg)	r	0.126	0.126	0.504	-0.126
	p	0.766	0.766	0.203	0.766
SOD (U/mg)	r	-0.676	-0.401	-0.526	-0.551
	p	0.066	0.325	0.181	0.157
CAT (U/mg)	r	-0.833	-0.643	-0.452	-0.810
	p	<b>0.010*</b>	0.086	0.260	<b>0.015*</b>

Spearman Korelasyon, \*p<0.05

#### **4.9. Fruktöz Grubuna Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu**

FG'de glikoz düzeyi, TK, HDL, LDL, VLDL kolesterol, ALT ve AST ile yem ve sıvı miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi değişimleri arasında korelasyon olmadığı Tablo 4.9'da belirtilmiştir (p>0.05). KC ağırlığı ile yem ve sıvı tüketim miktarları, bel çevresi arasında korelasyon yokken (p>0.05), KC ağırlığı ile vücut ağırlık değişimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0.05). GSH ve

CAT düzeyleri ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi arasında korelasyon bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). MDA ve SOD düzeyleri ile sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi arasında anlamlı korelasyon yokken ( $p>0.05$ ), MDA ve SOD değerleri ile yem miktarı arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4. 9. Fruktoz grubuna ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu**

Fruktoz Grubu (n=8)		Yem Miktarı (g)	Sıvı Miktarı (mL)	Ağırlık Değişim (g)	Bel Çevresi (cm)
Glikoz (mg/dL)	r	-0.310	0.167	-0.048	-0.071
	p	0.456	0.693	0.911	0.867
TC (mg/dL)	r	0.180	0.048	0.204	0.563
	p	0.670	0.910	0.629	0.146
HDL (mg/dL)	r	0.419	0.241	-0.063	0.647
	p	0.302	0.565	0.881	0.083
LDL (mg/dL)	r	0.000	-0.206	0.000	-0.242
	p	1.000	0.624	1.000	0.563
VLDL (mg/dL)	r	-0.196	-0.663	-0.209	-0.577
	p	0.641	0.073	0.620	0.134
TG (mg/dL)	p	-0.268	-0.610	-0.244	-0.586
	r	0.520	0.108	0.560	0.127
AST (U/L)	p	-0.647	-0.419	0.323	-0.455
	r	0.083	0.301	0.435	0.257
ALT (U/L)	p	-0.253	-0.675	0.133	-0.699
	r	0.545	0.066	0.754	0.054
KC (g)	p	0.419	-0.036	0.766	0.563
	r	0.301	0.933	<b>0.027*</b>	0.146
GSH ( nmol/mg)	p	-0.228	0.084	-0.527	-0.647
	r	0.588	0.844	0.180	0.083
MDA (nmol/mg)	p	0.730	-0.391	0.170	0.078
	r	<b>0.040*</b>	0.338	0.688	0.854
SOD (U/mg)	p	0.756	-0.365	0.113	0.013
	r	<b>0.030*</b>	0.373	0.789	0.976
CAT (U/mg)	p	0.333	0.190	-0.143	0.238
	r	0.420	0.651	0.736	0.570

Spearman Korelasyon, \* $p<0.05$

#### **4.10. Yeşil Çay Grubuna Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu**

YÇG'de glikoz ile yem ve sıvı tüketim miktarları, bel çevresi değerleri arasında korelasyon yokken ( $p>0.05$ ), glikoz ile vücut ağırlık değişimi arasında anlamlı ( $p<0.05$ ) negatif korelasyon mevcut olduğu Tablo 4.10'da belirtilmiştir. TK, HDL, LDL, VLDL kolesterol, TG, AST ve ALT değerleri ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). KC ağırlığı ile sıvı tüketim miktarı, bel çevresi ölçümü arasında korelasyon yokken ( $p>0.05$ ), KC ağırlığı ile yem tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $p<0.05$ ). MDA, SOD, GSH ve CAT ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi değerleri arasında anlamlı korelasyon belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 10. Yeşil çay grubuna ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu**

Yeşil Çay Grubu (n=8)		Yem Miktarı (g)	Sıvı Miktarı (mL)	Ağırlık Değişim (g)	Bel Çevresi (cm)
Glikoz (mg/dL)	r	-0.476	0.167	-0.786	0.095
	p	0.233	0.693	<b>0.021*</b>	0.823
TC (mg/dL)	r	-0.671	-0.611	-0.371	-0.455
	p	0.069	0.108	0.365	0.257
HDL (mg/dL)	r	-0.671	-0.695	-0.599	-0.072
	p	0.069	0.056	0.117	0.866
LDL (mg/dL)	r	0.000	0.048	0.539	-0.455
	p	1.000	0.910	0.168	0.257
VLDL (mg/dL)	r	0.394	-0.282	0.507	-0.282
	p	0.334	0.499	0.200	0.499
TG (mg/dL)	p	0.546	-0.036	0.643	-0.400
	r	0.162	0.932	0.086	0.326
AST (U/L)	p	-0.548	-0.643	-0.381	-0.119
	r	0.160	0.086	0.352	0.779
ALT (U/L)	p	-0.515	-0.539	-0.108	-0.347
	r	0.192	0.168	0.799	0.399
KC (g)	p	0.857	0.143	0.810	0.048
	r	<b>0.007*</b>	0.736	<b>0.015*</b>	0.911
GSH ( nmol/mg)	p	0.299	0.216	0.168	0.323
	r	0.471	0.608	0.691	0.435
MDA (nmol/mg)	p	-0.218	-0.327	-0.546	0.655
	r	0.604	0.429	0.162	0.078
SOD (U/mg)	p	0.091	0.000	0.430	-0.274
	r	0.830	1.000	0.287	0.512
CAT (U/mg)	p	-0.095	-0.357	-0.238	0.524
	r	0.823	0.385	0.570	0.183

**Spearman Korelasyon, \*p<0.05**



#### **4.11. Yeşil Çay ve Fruktozu Birlikte Alan Gruba Ait Biyokimyasal Değerler ile KC Ağırlığı ve Oksidatif Stres Değerleri ile Yem-Sıvı Tüketim Miktarı, Vücut Ağırlık Değişimi ve Bel Çevresi Değerlerinin Korelasyonu**

Tablo 4.11’de belirtildiği gibi YÇFG’de glikoz ile yem ve sıvı tüketim miktarları, bel çevresi değerleri arasında korelasyon yokken ( $p>0.05$ ), glikoz ile vücut ağırlık değişimi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $p<0.05$ ). TK, HDL, LDL, VLDL kolesterol ve TG değerleri ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). AST ile vücut ağırlık değişimi, bel çevresi değişimleri arasında korelasyon yokken ( $p>0.05$ ), AST ile yem ve sıvı tüketim miktarları arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). ALT ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). KC ağırlığı ile yem ve sıvı tüketim miktarları, bel çevresi ölçümü arasında korelasyon yokken ( $p>0.05$ ), AST ile vücut ağırlık değişimi arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). GSH, MDA, SOD ve CAT ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi, bel çevresi ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

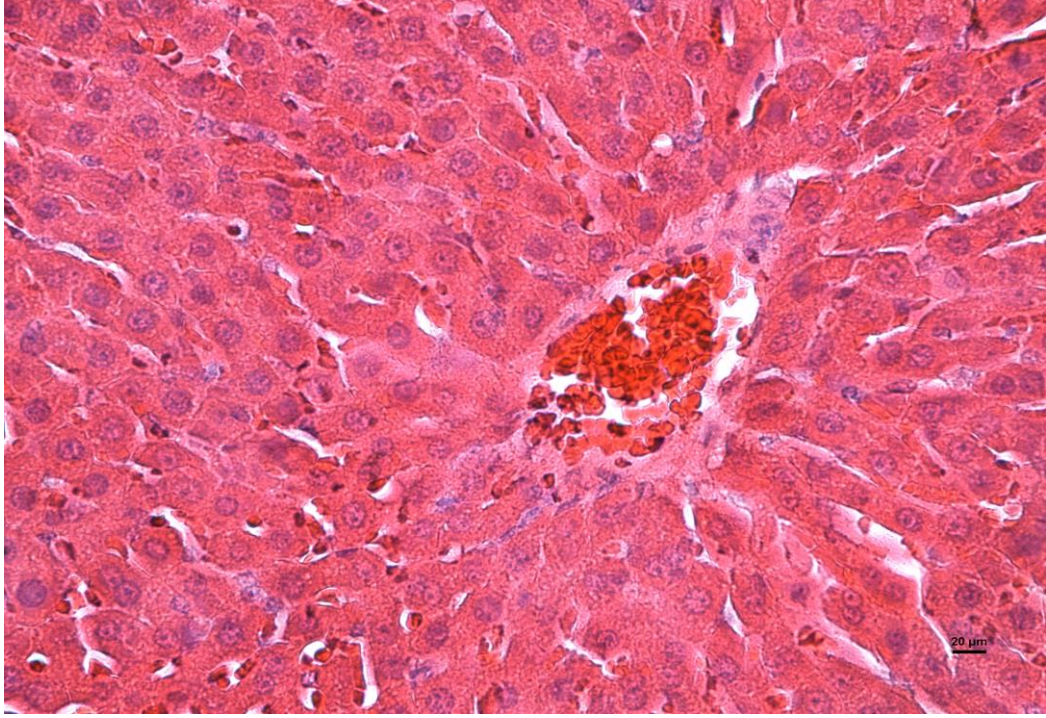
**Tablo 4. 11. Yeşil çay ve fruktozu birlikte alan gruba ait biyokimyasal değerler ile KC ağırlığı ve oksidatif stres değerleri ile yem-sıvı tüketim miktarı, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerlerinin korelasyonu**

Yeşil Çay+ Fruktoz Grubu (n=8)		Yem Miktarı (g)	Sıvı Miktarı (mL)	Ağırlık Değişim (g)	Bel Çevresi (cm)
Glikoz (mg/dL)	r	-0.500	0.310	0.731	-0.500
	p	0.207	0.456	<b>0.040*</b>	0.207
TC (mg/dL)	r	-0.452	0.000	-0.060	0.071
	p	0.260	1.000	0.888	0.867
HDL (mg/dL)	r	-0.443	0.132	-0.030	0.228
	p	0.272	0.756	0.944	0.588
LDL (mg/dL)	r	-0.168	-0.120	-0.018	0.275
	p	0.691	0.778	0.966	0.509
VLDL (mg/dL)	r	0.097	-0.109	0.439	-0.170
	p	0.819	0.797	0.276	0.688
TG (mg/dL)	p	0.012	-0.048	0.440	-0.132
	r	0.978	0.910	0.276	0.756
AST (U/L)	p	-0.738	0.762	-0.311	0.119
	r	<b>0.037*</b>	<b>0.028*</b>	0.453	0.779
ALT (U/L)	p	0.216	-0.024	0.120	0.599
	r	0.608	0.955	0.776	0.117
KC (g)	p	0.524	-0.214	0.743	0.190
	r	0.183	0.610	<b>0.035*</b>	0.651
GSH ( nmol/mg)	p	0.429	-0.571	0.623	-0.024
	r	0.289	0.139	0.099	0.955
MDA (nmol/mg)	p	0.409	0.038	0.707	0.472
	r	0.315	0.928	0.050	0.237
SOD (U/mg)	p	0.204	-0.549	-0.334	-0.613
	r	0.627	0.159	0.419	0.106
CAT (U/mg)	p	-0.333	-0.119	-0.108	-0.429
	r	0.420	0.779	0.799	0.289

Spearman Korelasyon, \*p<0.05

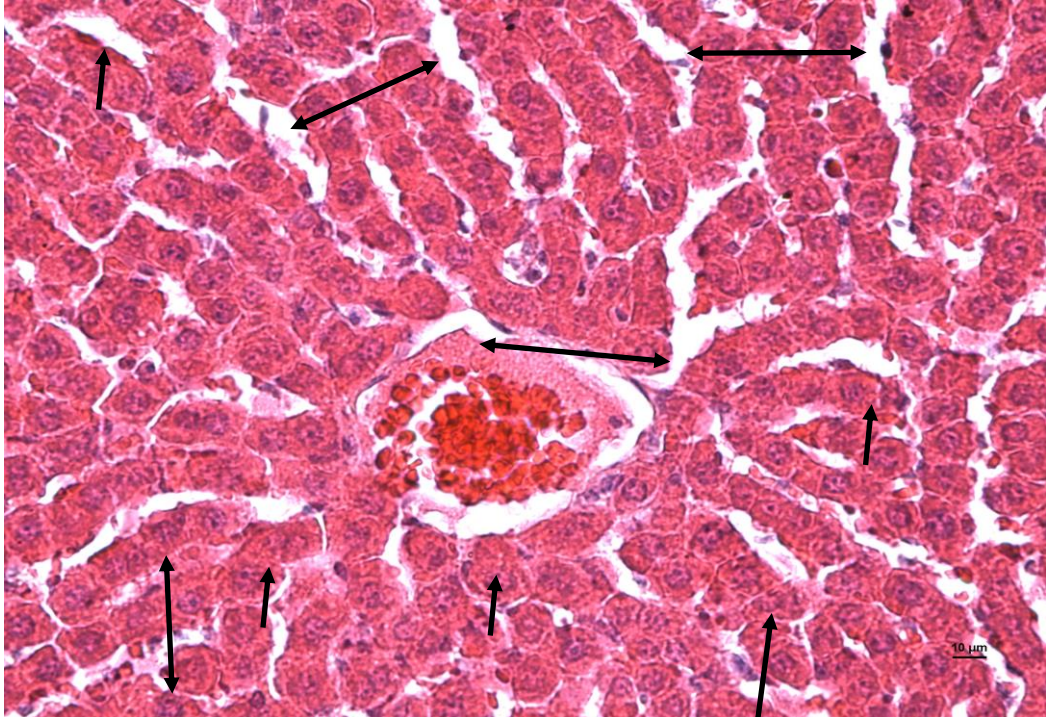
#### 4.12. Histolojik Sonuçlar

Tüm gruplara ait sıçanların karaciğerleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Vokvolizasyon, piknotik nukleus ve hipertrofik hücre olup olmadığı ve gözlenen sinüzoidal dilatasyon şiddeti gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Resim 4.1, Resim 4.2, Resim 4.3 ve Resim 4.4’de belirtilmiştir.



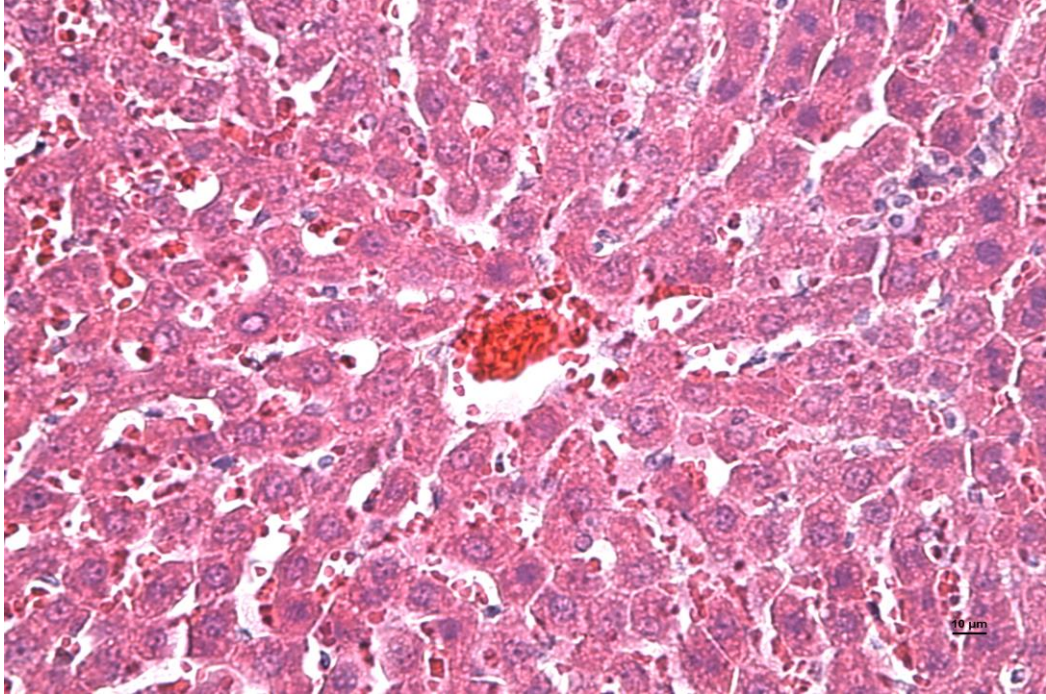
**Resim 4. 1. Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti H&E X400**

Resim 4.1’de karaciğerin histolojik görünümünün normal olduğu görülmüştür.



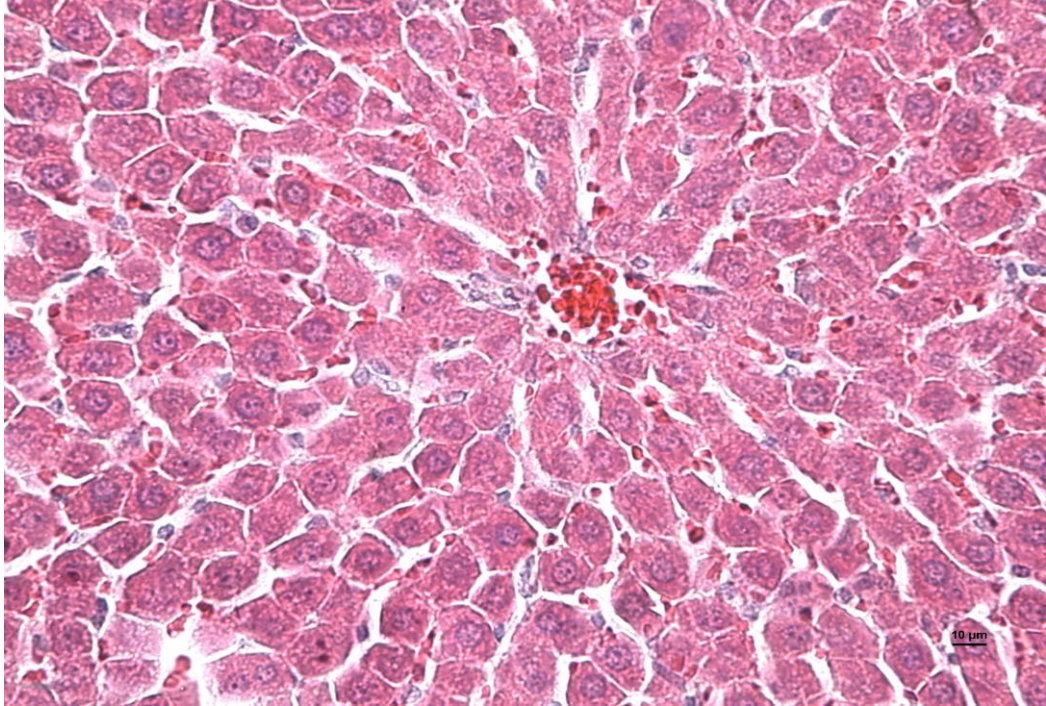
**Resim 4. 2. Fruktöz grubuna ait karaciğer kesiti H&E X400**

Fruktöz grubunun karaciğer dokusunda sinozoidal dilatasyon olduğu Resim 4.2’de belirtilmiştir.



**Resim 4. 3. Yeşil çay grubuna ait karaciğer kesiti H&E X400**

**Resim 4.3'de yeşil çay grubunun karaciğerinin histolojik görünümünün normal olduğu görülmüştür.**



**Resim 4. 4. Yeşil çay ile fruktozu birlikte alan gruba ait karaciğer kesiti H&E X400**

**Yeşil çay ile fruktozu birlikte alan grubun karaciğerinin histolojik görünümünün normal olduğu Resim 4.4'de görülmüştür.**

## 5. TARTIŞMA

Son 200 yılda basit karbonhidrat tüketimindeki artışla, diyet şeker ve özellikle son 30 yılda rafine fruktozun total tüketim miktarı dikkat çekici şekilde artmıştır (12, 157). Yapılan bir çalışmada, yüksek basit karbonhidrat, yüksek yağlı diyet uygulamasının sıçanlarda, abdominal ve hepatik yağ, kalp ve karaciğerde kollojen deposunu, kardiyak sertlik ve oksidatif stres markerlarını (plazma malondialdehid (MDA) ve ürik asit konsantrasyonunu) yükseltmesi ile beraber aortik halka aktivitesi, anormal plazma lipit profili, bozulmuş glikoz toleransı ve hipertansiyonu da içeren metabolik sendrom belirtilerinin geliştiği gözlenmiştir (158).

Birçok araştırmacı, fruktoz tüketiminin, farelerde ve insanlarda vücut ağırlığı, lipit profili ve glikoz metabolizması üzerine etkisini araştırmakta ve bu araştırmacıların çoğu fruktozdan zengin diyetin, obezite, metabolik sendrom (Mets) ve diyabetes mellitus (DM)'a katkıda bulunduğunu düşünmektedirler (115-120).

Yeşil çay çok sayıda farklı mekanizma ile iştah kontrolünde değişikliklere neden olmaktadır (81, 82). Ayrıca fruktoz ile iştah arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada da, fruktoz alımının iştah mekanizmasını etkilediği belirlenmiştir (159). Shrestha ve ark.(160) yaptıkları çalışmada, yeşil çay ekstratının 6 hafta fruktoz ile beslenen sıçanların besin alımlarını etkilemediğini bildirmişlerdir. Her iki %0.5 ve %1 yeşil çay alan sıçanlarda fruktoz ile beslenen gruba göre besin alımlarında artış görülürken, yeşil çay ve fruktozu birlikte alan grupta değişiklik gözlenmediğini rapor etmişlerdir.

Benzer sonuçlar bu çalışmada da görülmüştür; 8 hafta boyunca besin alımları kıyaslandığında fruktoz ile beslenen sıçanlarda 3.hafta hariç tüm haftalarda yem tüketimleri istatistiksel olarak önemli farklılık göstermemiştir. Yeşil çay grubunda her hafta fruktoz grubuna göre ve 3.hafta hariç her hafta yeşil çay ve fruktozu birlikte alan gruba (YÇFG) göre haftalık yem tüketimlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. YÇFG'de 3.hafta hariç tüm haftalarda yem tüketimlerinde değişiklik gözlenmemiştir.

Masterjohn ve ark.(161) yaptıkları çalışmada, 9 hafta boyunca yüksek fruktoz diyeti ile beslenen sıçanların besin alımları arasında farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Panchal ve ark.(162) yaptıkları çalışmada bu sonuçlardan farklı olarak, yüksek fruktoz alan sıçanların 16 hafta boyunca kontrol grubuna göre günlük ortalama yem ve su tüketimlerinin azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise fruktoz alan grupta 2.haftadan itibaren tüm haftalarda sıvı tüketim miktarı KG, YÇG ve YÇFG'den anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek fruktozla beslenen sıçanların besin ve sıvı tüketimleri değişkenlik göstermiştir (160-162). Masterjohn ve ark.(161) yaptıkları çalışma sonuçları ile bu çalışmada ki sonuçlar Shrestha ve ark.(160) yaptıkları çalışma sonuçları ile benzer çıkmıştır.

Yüksek fruktoz diyetinin MetS etkisi; vücut ağırlığı kazanımı ve retroperitoneal yağ kütlesindeki ve kan TG konsantrasyonunda artış sağlamasıdır (10). Yapılan bir çalışmada 16 hafta boyunca yüksek fruktozla beslenen sıçanların, kontrol grubuna göre vücut ağırlıkları yüksek bulunmuştur (162). Diğer yandan da başka bir çalışmada ise yeşil çay alan sıçanların fruktoz ile beslenen gruba göre vücut ağırlıklarında artış gözlenmiştir (160).

Dokuz hafta boyunca yüksek fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, yüksek fruktozlu beslenen grupta kontrol grubuna göre vücut ağırlıkları değişimleri arasında farklılık olmadığı gözlenmiştir. Yüksek fruktoz diyeti alan grubun çalışma sonu vücut ağırlıklarının arttığı görülmüştür. Yeşil çay ekstratı (GTE) tedavisi 4 hafta boyunca artan vücut ağırlıklarını bastırmıştır. GTE ve mikroenkapsül GTE grupları arasında çalışma sonu vücut ağırlıklarında farklılık gözlenmemiştir. GTE'nin vücut ağırlığı kazanımı üzerine etkisi mikroenkapsül GTE ile kıyaslandığında düşük olduğu gözlemlenmiştir (161). Benzer olarak bu çalışmada da tüm gruplarda, 1.hafta vücut ağırlıkları önemli farklılık göstermemiştir. İkinci haftadan itibaren KG ve FG'de tüm haftalarda vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak önemli farklılık görülmemiş ancak KG'de çalışma sonu vücut ağırlığı YÇG'ye göre ve FG'de de YÇG ve YÇFG'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Üçüncü haftadan itibaren FG'deki sıçanların vücut ağırlıklarının YÇG ve YÇFG'den daha yüksek olması istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. YÇG ve YÇFG'de 3.haftadan itibaren diğer tüm haftalarda vücut ağırlığı istatistiksel olarak önemli farklılık göstermemiştir.

Bu çalışmada tüm gruplarda sıçanların yem tüketim miktarı ile sıvı tüketim miktarı ve vücut ağırlığı değişimleri arasında pozitif korelasyon mevcut olduğu görülmüştür. YÇG'nin her hafta FG'den daha fazla yem alımı olmasına karşın FG'nin vücut ağırlığı YÇG ve YÇFG'den istatistiksel olarak daha yüksek görülmüştür. Bu durum yeşil çayın, son 6 hafta boyunca vücut ağırlık artışını azalttığını düşündürmekte ve Masterjohn ve ark.(161) yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlar alındığı görülmektedir. Bu durum düzenli yeşil çay tüketiminin 8 hafta boyunca devam etmesinin ve yeşil çayın etkisinin belirli bir haftadan sonra başladığını göstermektedir ve ayrıca çalışmamızda yeşil çay grubu 3.hafta hariç her hafta FG'den daha fazla yem tüketmesine rağmen vücut ağırlığı yeşil çay grubunda FG'ye göre daha düşük çıkmıştır. Yapılan bir klinik çalışmada, 24 saat sonunda yeşil çayın, enerji tüketimini (%30-40), termojenezi, yağ oksidasyonunu plaseboya karşı artırdığı belirtilmiştir (8).

Bir başka çalışmada yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda GTE ve mikroenkapsül GTE'nin epididimal yağ ve retroperitonel yağ yastığı ağırlığında önemli istatistiksel azalma sağladığı belirtilmiştir (10). Bu sonuçlardan farklı olarak Poudyal ve ark.(158) yaptıkları çalışmada ise, altı hafta fruktoz ile beslenen sıçanlarda, fruktoz ile beslenen grupta retroperitonel adipoz ağırlığında azalma görülmüştür. Fruktoz ile beslenen grupta yeşil çayın, adipoz ağırlığını etkilemediği görülmüştür. Bu çalışmada da FG'de 2.-8.hafta bel çevreleri KG, YÇG, YÇFG'ye göre daha yüksek ve bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. KG ve FG'de 2.-8.hafta bel çevreleri 1.haftaya göre artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak önemli görülmüştür. YÇG'de 2.-6.hafta bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre artmış ancak 7.hafta, 8.hafta bel çevresi ölçümlerinde 1.haftaya göre farklılık izlenmemiştir. YÇFG'de 3.-7.hafta bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre istatistiksel olarak artarken 2.hafta, 8.hafta bel çevreleri 1.haftaya göre değişiklik göstermemiştir. Thielecke ve ark.(80) düzenli yeşil çay alımının adipoz doku hücre sayısı ve hacmi, adipoz doku kütlesinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da YÇG'de özellikle son haftalarda bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre değişiklik olmamasının 8 hafta boyunca düzenli yeşil çay verilen YÇG ve YÇFG'de adipoz doku kütlesinde azalmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada 3.haftadan itibaren FG'nin YÇG ve YÇFG'den daha yüksek vücut ağırlığına sahip olması bu

sonucu desteklemekte ve FG KC ağırlığındaki artış buna işaret etmektedir. Choo JJ (83) yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yeşil çayın, vücut yağ baskılayıcı etkileri ve kahverengi adipoz dokuda termogeneze etkili  $\beta$ -adrenoseptör aktivasyonu ile ilişkili etkileri olup olmadığını belirlemek amacıyla planlanan çalışmada, yeşil çay,  $\beta$ -adrenoseptör ile kahverengi adipoz doku termogeneziste yüksek derecede artış olduğu sonucuna varmıştır. Yeşil çayın vücut ağırlığını azaltma etkisini, besin alımında azalmaya neden olarak sağlamaktadır (84). Çalışmamızda tam tersi YÇG'de besin alımı artarken bel çevreleri FG'den daha düşük çıkmıştır. Yeşil çay, yüksek yağlı diyetle beslenmenin neden olduğu vücut yağ içeriğindeki artışı enerji alımını etkilemeden azaltmaktadır (83).

Karbonhidrat metabolizması, öncelikle karaciğerde oluşmaktadır ve yüksek fruktoz akımı hepatik TG birikiminin artmasına yol açmakta, bunun sonucunda glikoz ve lipit metabolizmasında bozulmalara neden olmaktadır. İnsan ve hayvan çalışmalarında fruktoz gibi diyet bileşeni, karaciğerde yağ infiltrasyonuna ve lipit peroksidasyonuna neden olduğu belirtilmektedir. Yapılan bu çalışmada yüksek fruktozun vücut ağırlığında ve periepididimal yağda artışa ve hiperglisemik ve hipertrigliseridemiye neden olduğu bulunmuştur. Yüksek fruktozlu diyet kolesterol, TG, ve kan glikoz düzeylerinde artışa neden olmuştur (163).

Poudyal ve ark.(158) yaptıkları bir çalışmada, fruktoz ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre plazma TG'nin arttığı ve yeşil çay grubunda azaldığı görülmüştür. Fruktoz grubunda kontrol grubuna göre plazma TK'nın arttığı, %0.5'lik yeşil çay alan grupta plazma TK'nın etkilenmediği, %1'lik yeşil çay alan grupta TK'nın plazma HDL kolesterolün artması ile arttığı, non-HDL kolesterolünün değişmediği belirtilmiştir. Fruktoz grubunda plazma glikozun önemli derecede arttığı ve %1'lik yeşil çay alan grupta azaldığı ve %0.5'lik grupta etkilenmediği gözlenmiştir. Altı hafta fruktoz ile beslenen grupta karaciğer TG konsantrasyonunda değişiklik gözlenmemiştir. Her iki %0.5 ve %1'lik yeşil çay alan grupta fruktoz ve kontrol grubuna göre karaciğer TG'sinin %27-30 azaldığı görülmüştür. Yeşil çay alan her iki grupta, fruktoz grubuna göre karaciğer TK konsantrasyonunun etkilenmediği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada elde edilen sonuçlarda kontrol, GTE ve mikroenkapsül gruplarında HDL kolesterolde artış gözlenmiştir. Yüksek HDL kolesterol düzeylerine periferik ve/veya karaciğer hücrelerinden kolesterol akışının



neden olabileceği belirtilmiştir (10). Erkek farelerle yapılan başka bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş, %0.5'lik yeşil çay (%94 EGCG) alan grupta plazma TK konsantrasyonunun etkilenmediği, ancak %1'lik alan grupta kolesterol konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (164).

Benzer olarak bu çalışmada da, KG ve FG'de glikoz düzeyleri YÇG ve YÇFG'den istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır. KG ve FG'de glikoz düzeyleri arasında görülen farklar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p < 0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de glikoz düzeyi önemli farklılık göstermemiştir. Bu çalışmada yeşil çay plazma glikoz düzeyinin yükselmesini azaltmıştır, yapılan çalışmalarda bunu göstermektedir (37, 68, 70, 71, 74). KG, FG, YÇG ve YÇFG'de, TK, HDL, LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı görülmüştür. Bu çalışmaya benzer sonuçların belirlendiği başka bir çalışmada da, yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre serum glikoz ve TG düzeyini artırdığı ve TK, LDL ve HDL kolestrerol düzeylerinin değişmediği görülmüştür (164). Elde edilen bu sonuçlar bizim sonuçlarla örtüşmektedir. FG'de VLDL kolesterol düzeyi KG ve YÇG'ye göre daha yüksek çıkmıştır. YÇFG'de VLDL kolesterol düzeyi KG ve YÇG'den önemli olarak daha yüksek çıkmıştır. KG ve YÇG'de VLDL kolesterol düzeyi önemli farklılık göstermemiştir. FG ve YÇFG'de VLDL kolesterol düzeyleri önemli farklılık göstermemiştir. LDL, VLDL'nin konversiyonu sonunda oluşmaktadır. Fazla miktarda VLDL'den LDL sentezlenmektedir. LDL düzeyi normal veya biraz yüksek olmakta ve bu tablo metabolik sendrom hastalıklarında mevcuttur ve kardiyovasküler riski artırmaktadır (127). Bu çalışmada da LDL düzeyi normal çıkmıştır.

Bu çalışmada FG'de TG düzeyi KG ve YÇG'ye göre daha yüksek çıkmıştır. YÇFG'de TG düzeyi KG ve YÇG'den daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak önemlidir. KG ve YÇG'de TG düzeyi önemli farklılık göstermemiştir. FG ve YÇFG'de TG düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir (10, 144, 166). FG, YÇG'de TK, HDL, LDL, VLDL kolesterol, TG, ALT ve AST değerleri ile yem-sıvı miktarları, vücut ağırlığı değişimleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada farklı olarak sadece KG'de glikoz düzeyi ile bel çevresi ve YÇFG'de glikoz ile vücut ağırlık değerleri arasında korelasyon görülmüştür ve diğer biyokimyasal değerlerin

korelasyonu FG ve YÇG'dekiler gibi çıkmıştır. Sekiz hafta boyunca yüksek fruktozla beslenmenin neden olduğu birçok MetS belirtileri oluşmaktadır. MetS belirtilerinin ikincisi ise, yüksek fruktozlu diyet ile beslenen farelerde, serum TG, TK ve ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre artmasıdır (10). Diğer taraftan yapılan çalışmalarda yeşil çay tedavisinin, yüksek fruktoz ile beslenmenin oluşturduğu hipertrigliseridemili farelerde plazma ve karaciğerde TG düşmesinde etkili olduğu gösterilmektedir (147, 160).

Yapılan bir çalışmada ALT (P = 0.08) ve AST (P = 0.06) plazma aktivitelerinin, yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerde yükselme eğiliminde olduğu görülmüş ve her iki %0.5 ve %1'lik dozda yeşil çay ve fruktozu birlikte alan hayvanlarda kontrol grubu gibi normal sınırlar içerisinde sonuçlar belirlenmiştir (161). Yapılan başka bir çalışmada, yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre plazma ALT, AST aktivitelerinin artışı görülmüştür (162). Giriş ve ark.(165) yaptıkları çalışmada yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda serum AST, ALT düzeylerinin artışı görülmüştür.

Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada YÇG'de AST değeri KG, FG ve YÇFG'den daha yüksek çıkmıştır. KG ve YÇFG'de AST değeri FG'den istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır. Yapılan bir çalışmada %5 konsantrasyonunda yeşil çay alan sıçanlarda kanda AST, ALT değerlerinde artma görülmüştür (88). Başka çalışmada aynı sonuç elde edilmiştir (74). KG ve YÇFG'de AST değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda FG'de ALT değeri KG ve YÇG'den istatistiksel olarak daha düşük çıkmıştır. YÇFG'de ALT değeri KG ve YÇG'den daha düşük çıkmıştır. KG ve YÇG'de ve FG ve YÇFG'de ALT değerleri önemli farklılık göstermemiştir. Deney hayvanlarında yeşil çayın, hepatik hasarı gösteren plazma AST ve ALT'yi azalttığını göstermişlerdir (28, 29). Çalışmamızda YÇG'deki AST değeri yüksekliğinin hemolize bağlı olduğunu düşünmekteyiz. ALT en önemli karaciğer enzimlerindedir. Çoğunlukla AST enzimine göre karaciğer hasarına daha özgündür ve daha aktiftir. ALT seviyeleri karaciğer hasarında olduğu gibi hemolize bağlı olarak da yüksek saptanabilmektedir (167).

Bu çalışmada FG'de, KC doku ağırlığı değeri KG, YÇG, YÇFG'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır. KG, YÇG, YÇFG'de KC doku ağırlığı

değerleri önemli farklılık göstermemiştir. Çalışmamızla benzer sonuçların alındığı bir çalışmada, fruktoz ile beslenen grupta kontrol grubuna göre fruktozun önemli derecede karaciğer ağırlığını artırdığı gözlenmiştir. Fruktoz ile beslenen grupta yeşil çay, karaciğer ağırlığını etkilememiştir (160).Yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz ile beslenen grupta kontrol grubuna göre karaciğer doku ağırlığının arttığı (%40) görülmüştür (10). Başka bir çalışmada fruktoz ile beslenen sıçanların, karaciğer kütlesinin, herhangi bir hepatik lipid, TG veya glikojen değişiminden bağımsız olarak arttığı belirtilmiştir (161). Çalışmamızda tüm gruplarda KC doku ağırlığı ile vücut ağırlık değişimleri arasında korelasyon görülmüştür. En yüksek vücut ağırlığı ve yine en yüksek KC doku ağırlığı FG'de görülmüştür. Bu sonuç korelasyonu desteklemektedir.

Reaktif oksijen türleri DNA, protein, karbohidrat, lipid gibi önemli makromoleküller ile düzensiz olarak reaksiyona girerek fizyolojik sürecin bozulmasına neden olan yüksek reaktif moleküllerdir (168). Oksidatif stres enzimatik ya da nonenzimatik pek çok antioksidan savunma sistemleriyle önlenilmektedir (169).

Farelerde fruktoz tüketiminin neden olduğu oksidatif stres, birçok dokuda serbest radikal üretimi artmakta ve antioksidan savunma arasında dengesizlik oluşmaktadır (170, 171). Oksijen radikallerinin, membran peroksidasyonu ve MDA formasyonu ürettiği bilinmektedir (172).

Yapılan bir çalışmada, uzun süreli fruktoz tüketiminin karaciğer redoks dengesinde oluşturduğu değişikliklere bakılmıştır. Sıçanlar kontrol ve fruktozdan zengin diyet (%10 fruktoz solüsyon, içme sularına) ile beslenen grup olarak iki gruba ayrılmış ve erkek Wistar sıçanlar 9 hafta boyunca takip edilmiştir. Hem antioksidan enzim aktiviteleri hem de lipid peroksidasyon ve protein hasar markerları ölçülmüştür. Fruktozdan zengin diyet, mitokondriyal manganez süperoksit dismutaz ekspresyonunu artırmış, antioksidan enzim aktivitesi, lipid preoksidasyonu, tiyol içerik ve protein oksidasyon düzeyini etkilememiştir (173).

Serbest radikaller, yüksek fruktozlu diyet kaynaklı insülin direnci patojenine katılmaktadır (165). Giriş ve ark.(165) yaptıkları bir çalışmada, insülin direnci, serum lipidleri, inflamasyon markerları, hepatik lipidler, lipid peroksiditleri ve GSH, GSH-Px düzeyleri ve SOD-1 (CuZnSOD; SOD1) aktiviteleri ve bunların

protein ekspresyonları ölçülmüştür. Yüksek fruktozun, insülin direncine, inflamasyon ve hipertrigliseridemiye neden olduğu ve karaciğerde TG ve lipit peroksit düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. GSH-Px aktivite ve ekspresyonun azaldığı, ama GSH düzeyleri ve SOD1 aktivitesi ve ekspresyonun yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda değişmediği görülmüştür. Bu çalışmada KG, FG, YÇG ve YÇFG'de GSH, MDA, SOD ve CAT değerleri istatistiksel olarak önemli farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Yapılan bir başka çalışmada, yüksek fruktozla beslenen sıçanların karaciğerinde MDA yüksekken, bu çalışmada çıkan sonuçlara benzer olarak GSH düzeyleri ve SOD1 aktivite ve ekspresyonu değişmemiştir (165). Tablo 4.6'da görüldüğü gibi bu çalışmanın FG'de MDA değeri KG'den az miktarda yüksek çıkmıştır ve istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Diyet fruktoz, deneysel koşullara, doza, tedavi süresi ve fizyopatolojik çevreye bağlı olarak her iki pro-oksitatif ve antioksitatif etkileri üretmektedir (173).

Birçok araştırmacı, MDA, lipit hidroksiperoksitler ve protein karboniller gibi hepatik oksidatif stres markerları, nitrotirozin gibi nitrosatif stres markerlarını yüksek düzeylerde belirlemişlerdir (174-181).

Antioksidanlar, süperoksit, peroksil radikalleri, hidroksil radikalleri, peroksinitrit, tekli oksijen gibi reaktif oksijen türlerinin etkilerine karşı hücreyi koruyan bileşiklerdir. Oksidatif streste, antioksidanlar ve reaktif oksijen türleri arasındaki dengenin bozulması, hücresel hasara yol açmaktadır. Yeşil çay, antioksidan vitaminler (C ve E vitamini gibi) ve enzimler (SOD ve katalaz gibi) ile total antioksidan savunma sistemine katkıda bulunarak, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GPX) antioksidan enzimleri aktive ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın NADPH oksidaz, lipoksijenaz, ksilooksijenaz, ksantin oksidaz ve iNOS gibi oksidatif stresten sorumlu enzimleri inhibe etmektedirler (17, 39-41). Bu çalışmada gruplar arası oksidatif stres markerlarında değişikliklerin önemli olmaması sıçanlara uygulanan fruktoz ve yeşil çay verilme süresine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok araştırmacı, kemirgenlerde bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile birlikte yağlı karaciğer rapor etmişlerdir (174-181). Yapılan çalışmada, 8 hafta boyunca yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda, biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeye insülin direnci, inflamasyon, hipertrigliseridemi,

hepatik yağlanma ve disfonksiyon saptanmıştır (165). Yüksek fruktozla beslenmeyle, karaciğerde ROS ve inflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar reaksiyonların stimülasyonu ve apoptotik ve nekrotik değişiklikler artmıştır (179-181). Bu çalışmada Resim 4.2'de görüldüğü gibi FG'ye ait karaciğer kesitinde sinüzoidal dilatasyon görülmüştür. Resim 4.4'de görüldüğü gibi yeşil çay ve fruktozu birlikte alan gruptaki sıçanların KC dokularında, fruktoz grubunda görülen sinüzoidal dilatasyon görülmemiştir. Elde edilen bu sonuç yeşil çayın, fruktozun neden olduğu sinüzoidal dilatasyon oluşumunu önlediğini göstermektedir. Fruktoz grubunda beklenen vokvolizasyon, piknotik nukleus ve hipertrofik yapı görülmemiştir. Bu sonuç fruktozun verilme süresine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

### 6.1. Sonuç

Yaptığımız çalışmanın sonucunda,

1. Besin alımları kıyaslandığında en yüksek KG, en düşük YÇFG'de saptanmıştır. Fruktoz ile beslenen sıçanlarda 3.hafta hariç tüm haftalarda yem tüketimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. YÇG'de her hafta FG'ye göre ve 3.hafta hariç her hafta YÇFG'ye göre haftalık yem tüketiminin daha yüksek olduğu görülmüştür.
2. En yüksek sıvı alım miktarı FG, en düşük YÇFG'de saptanmıştır. FG'de 2.haftadan itibaren tüm haftalarda sıvı tüketim miktarı KG, YÇG, YÇFG'den istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır ( $p<0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de 4.haftadan itibaren sıvı tüketim miktarları önemli farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).
3. En yüksek vücut ağırlığı FG'de, en düşük YÇG'de saptanmıştır. İkinci haftadan itibaren KG ve FG'de tüm haftalarda vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır. KG'de kesim öncesi vücut ağırlığı YÇG'ye göre ve FG'de de YÇG ve YÇFG'ye göre daha yüksek çıkmıştır ( $p<0.05$ ). FG'de 3.haftadan itibaren vücut ağırlığı YÇG ve YÇFG'den daha yüksek olması istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). YÇG ve YÇFG'de 3.haftadan itibaren diğer tüm haftalarda vücut ağırlıkları istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir.
4. KG ve FG'de 1.hafta bel çevresi ölçümleri YÇG, YÇFG'ye göre daha yüksek çıkmıştır ( $p<0.05$ ). KG ve FG'de ve YÇG ve YÇFG'de 1.hafta bel çevresi ölçümleri arasında fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).
5. FG'de 2.-8.hafta bel çevresi ölçümleri KG, YÇG, YÇFG'ye göre daha yüksek ve bu fark istatistiksel olarak önemli çıkmıştır ( $p<0.05$ ). KG'de 2.hafta-3.hafta bel çevresi ölçümleri YÇFG'den daha yüksek ( $p<0.05$ ) ve YÇG'de 2.hafta-3.hafta bel çevresi ölçümleri KG ve YÇFG'den farklı çıkmamıştır ( $p>0.05$ ). KG'de 4.hafta bel çevresi ölçümü YÇG ve YÇFG'den daha yüksek

- çıkıştır (p<0.05). YÇG ve YÇFG 4.hafta bel çevresi ölçümlerinde fark görülmemiştir (p>0.05). KG, YÇG, YÇFG'de 5.hafta bel çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak fark çıkmamıştır (p>0.05). KG ve YÇFG'de 6.hafta bel çevresi ölçümleri YÇG'den daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). YÇG ve YÇFG'de 6.hafta-7.hafta-8.hafta bel çevresi ölçümlerinde fark görülmemişken (p>0.05), KG ve YÇFG'de 7.hafta bel çevresi ölçümleri YÇG'den daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). KG'de 8.hafta bel çevresi ölçümleri YÇG ve YÇFG'ye göre daha yüksek çıkmıştır (p<0.05).
6. KG ve FG'de 2.-8.hafta bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre artmıştır (p<0.05). YÇG'de 2.-6.hafta bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre artmıştır (p<0.05). YÇG'de 7.hafta, 8.hafta bel çevresi ölçümlerinde 1.haftaya göre fark bulunmamıştır (p>0.05). YÇFG'de 3.-7.hafta bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre istatistiksel olarak artmıştır (p<0.05). YÇFG'de 2.hafta, 8.hafta bel çevresi ölçümleri 1.haftaya göre değişmemiştir (p>0.05).
  7. KG'de glikoz düzeyi YÇG ve YÇFG'den önemli olarak daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). FG'de glikoz düzeyi YÇG ve YÇFG'den istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). KG ve FG'de glikoz düzeyleri farklılık göstermemiştir. YÇG ve YÇFG'de glikoz düzeyleri önemli farklılık göstermemiştir.
  8. KG, FG, YÇG ve YÇFG'de, TK, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı görülmüştür.
  9. FG'de VLDL kolesterol düzeyi KG ve YÇG'den daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). YÇFG'de VLDL kolesterol düzeyi KG ve YÇG'den daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). KG ve YÇG ile FG ve YÇFG'de VLDL kolesterol değerleri önemli farklılık göstermemiştir.
  10. FG'de TG düzeyi KG ve YÇG'ye göre daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). YÇFG'de TG düzeyi KG ve YÇG'den istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). KG ve YÇG ile FG ve YÇFG'de TG düzeyleri istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir.
  11. En yüksek AST düzeyi YÇG'de, en düşük FG'de saptanmıştır. YÇG'de AST değeri KG, FG ve YÇFG'den önemli olarak daha yüksek çıkmıştır (p<0.05).

- KG ve YÇFG'de AST değerleri FG'den daha yüksek çıkmıştır ( $p<0.05$ ). KG ve YÇFG'de AST değerleri önemli farklılık göstermemiştir.
12. En yüksek ALT düzeyi KG'de, en düşük FG'de saptanmıştır. FG'de ALT değeri KG ve YÇG'den daha düşük çıkmıştır ( $p<0.05$ ). YÇFG'de ALT değeri KG ve YÇG'ye göre daha düşük çıkmıştır ( $p<0.05$ ). KG ve YÇG'de ALT değerleri önemli farklılık göstermemiştir. FG ve YÇFG'de ALT değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).
13. En yüksek KC ağırlığı FG'de, en düşük YÇG'de saptanmıştır. FG'de KC ağırlığı KG, YÇG ve YÇFG'den daha yüksek çıkmıştır ( $p<0.05$ ). KG, YÇG, YÇFG'de KC ağırlığı önemli farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).
14. KG, FG, YÇG ve YÇFG'de glikoz düzeyi, TK, HDL, LDL, VLDL kolesterol, TG, AST ve ALT ile yem ve sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlığı değişimleri arasında korelasyon göstermemiştir ( $p>0.05$ ).
15. KG'de glikoz ile bel çevresi arasında ve YÇFG'de glikoz ile vücut ağırlık değişimlerinde negatif korelasyon varken YÇFG'de pozitif korelasyon belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).
16. YÇFG'de AST ile yem-sıvı alım miktarları pozitif korelasyon göstermiştir ( $p<0.05$ ).
17. Tüm gruptaki sıçanların KC ağırlığı, vücut ağırlığı değişimleri ile pozitif korelasyon göstermiştir ( $p<0.05$ ).
18. KG, FG, YÇG ve YÇFG'de GSH, MDA, SOD ve CAT değerleri farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Tüm grupta GSH, MDA, SOD ve CAT ile yem-sıvı tüketim miktarları, vücut ağırlık değişimi ve bel çevresi değerleri korelasyon göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Sadece FG'de MDA ve SOD ile yem tüketim miktarı arasında pozitif korelasyon görülmüştür ( $p<0.05$ ).
19. FG'de karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyon görülmüştür. Hepatik hasar ve yağ birikimi görülmemiştir.



## 6.2. Öneriler

Çalışma sonucunda, en yüksek vücut ağırlığı, bel çevresi, glikoz, VLDL kolesterol, TG düzeyi ve KC doku ağırlığı fruktoz grubunda görülmüştür, bu sonuçlar yüksek miktarda fruktoz tüketiminin oluşturduğu metabolik sendrom belirtileri ve karaciğer üzerine etkilerinin gösterdiği anlamlı sonuçlar ile desteklenmektedir.

Çalışmada tüm gruplarda oksidatif stres parametresi olan GSH, MDA, SOD ve CAT değerleri önemli farklılık göstermemiştir. Sadece fruktoz grubunda lipit peroksidasyonu göstergesi olan MDA kontrol grubundan yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir. Fruktoz grubunun karaciğer dokusunun histopatolojik analizinde ise sinüzoidal dilatasyon görülmüştür. Bu sonuçlar, karaciğerin histopatolojik analizinin gösterdiği anlamlı sonuçlar ile desteklenmektedir.

Fruktoz ve yeşil çayın ayrı veya birlikte verildiği gruplarda istatistiksel olarak önemli farklılık görülmeyen TK, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri ve karaciğerin histopatolojik analizinde daha beklenir bir sonuç için çalışma süresinin 8 haftanın üzerinde olacak şekilde planlanması gerekmektedir.

Yeşil çayın miktarı, demleme suyunun sıcaklığı, demleme zamanı, hazırlama metodu yeşil çayda biyoaktif bileşiklerin kompozisyonunu etkilemektedir.

Fruktoz ile yeşil çayın birlikte kullanımına yönelik hepatik oksidatif stres üzerine yeşil çayın antioksidan etkisini belirlemek için fruktozun ve yeşil çayın doz ve verilme süresine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma sonucunda en düşük vücut ağırlığı, bel çevresi, glikoz, VLDL kolesterol, TG düzeyi ve KC doku ağırlığı yeşil çay ile yeşil çay ve fruktozu birlikte alan grupta görülmüştür. Bu sonuçlar, düzenli yeşil çay tüketiminin metabolik sendrom belirtilerini azaltarak karaciğer üzerine olumlu etkilerini göstermiştir. Elde edilen bu olumlu sonuçlar doğrultusunda yüksek miktarda basit karbonhidrat içeren yiyecekleri tüketirken beraberinde düzenli yeşil çay içilmesinin, basit karbonhidratın vücutta oluşturduğu olumsuz etkileri minimize edilebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak yeşil çayın, kardiyovasküler sistem, kanser, diyabet ve obezite üzerine olumlu etkileri düşünülürse günlük beslenmemizdeki yeri önem

kazanmaktadır. Yapılan alışmalar göz önünde bulundurulduğunda günde 4-5 kupa demleme yeşil çay düzenli olarak tüketilmeli ve alışkanlık haline getirilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Çelik, F. “Çay (*Camellia sinensis*); içeriği, sağlık üzerindeki koruyucu etkisi ve önerilen tüketimi”. Türkiye Klinikleri Journal Medical Science 26: 642-648, 2006
2. Perrier A. Book of tea. The new tea companion, octopus publishing group ltd., London, 2004.
3. Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea-a review. J Am Col Nutr 25(2): 79-99, 2006.
4. Yılmaz İ. Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 17(2): 143-153, 2010.
5. McKay DL, Blumberg JB. The role of tea in human health: An update. J AM Coll Nutrition 21: 1-13, 2002.
6. Chandra AK, De N. Goitrogenic/antithyroidal potential of green tea extract in relation to catechin in rats. Food and Chemical Toxicology 48: 2304–231, 2010.
7. Halsam E. Thoughts on thearubigins. Phytochemistry 64: 61-73, 2003.
8. Aslan M, Orhan UEN. Obezite Tedavisinde Yardımcı Olarak Kullanılan Doğal Ürünler. Mised 23-24: 96-97, 2010.
9. Zhang S, Shan L, Li Q, Wang X. Systematic analysis of the multiple bioactivities of green tea through a network pharmacology approach. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 1-11, 2014.
10. Jung MH, Seong PN, Kim MH. Effect of green tea extract microencapsulation on hypertriglyceridemia and cardiovascular tissues in high fructose-fed diet. Nutr Res Prac 7(5): 366-372, 2013.
11. Yang CS, Landau JM. Effects of tea consumption on nutrition and health. J Nutr 130: 2409-2412, 2000.
12. Cordain L, Eades Michael R, Eades Mary D. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. Comparative Biochemistry and Physiology Part A 136: 95-112, 2003.
13. Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Regan KS. 28-Day oral (gavage) toxicity studies of green tea catechins prepared for beverages in rats. Food and Chemical Toxicology 46: 978-989, 2008.
14. Tosun İ, Karadeniz B. Çay ve çay fenoliklerinin antioksidan aktivitesi. OMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi 20(1): 78-83, 2005.
15. WHO. World Health Statistics. Geneva: World Health Organization. 2009.
16. Bhardwaj P, Khanna D. Green tea catechins: defensive role in cardiovascular disorders. Chinese Journal of Natural Medicines 11(4): 345-353, 2013.
17. Kim W, Jeong MH, Cho SH. Effect of green tea consumption on endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in chronic smokers. Circ J 70(8): 1052-1057, 2006.

18. Oyoma J, Maeda T, Kouzuma K. Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. *Circ J* 74(3): 578-588, 2010.
19. Wang ZM, Zhou B, Wang YS. Black and green tea consumption and the risk of coronary arter disease: a meta-analysis. *Am Clin Nutr* 93(3): 506-515, 2011.
20. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, canser, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 296(10): 1255-1265, 2006.
21. Babu PVA, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Current Medicinal Chemistry* 15(18): 1840-1850, 2008.
22. Yang GZ, Wang ZJ, Bai F. Epigallocatechin-3 gallate protects HUVECs from PM2.5-induced oxidative stress injury by activating critical antioxidant pathways. *Molecules* 20: 6626-6639, 2015.
23. Pullikotil P, Chen H, Muniyappa R. Epigallocatechin gallate induces expression of heme oxygenase-1 in endothelial cells via p38 MAPK and Nrf-2 that suppresses proinflammatory actions of TNF- $\alpha$ . *J. Nutr. Biochem* 23: 1134–1145, 2012.
24. Wu CC, Hsieh CW, Lai PH. Upregulation of endothelial heme oxygenase-1 expression through the activation of the JNK pathway by sublethal concentrations of acrolein. *Toxicol. Appl Pharmacol* 214(3): 244–252, 2006.
25. Wu AH, Spicer D, Stanczyk FZ. Effect of 2-month controlled green tea intervention on lipoprotein cholesterol, glucose, and hormone levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Prev Res (Phila)* 5(3): 393-402, 2012.
26. Sano J, Inami S, Seimiya K. Effects of green tea intake on the development of coronary artery disease. *Circ J* 68(7): 665-670, 2004.
27. Serafini M, Laranjinha JA, Almeida LM. Inhibition of human LDL lipid peroxidation by phenol-rich beverages and their impact on plasma total antioxidant capacity in humans. *J Nutr Biochem* 11(11-12): 585-590, 2000.
28. Yang XR, Wat E, Wang YP. Effect of dietary cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) supplementation on high-fat diet-induced obesity, hepatic steatosis, and hyperlipidemia in mice. *Evidende-Based Complementary and Alternative Medicine* 1-11, 2013.
29. Jadeja R, Devkar RV and Nammi S. Herbal medicines for the treatment of nonalcoholic fatty acid steatohepatitis: current scenario and future prospects. *Evidende-Based Complementary and Alternative Medicine* 1-18, 2014.
30. Ramesh E, Jayakumar T, Elanchezhian R. Green tea catechins, alleviate hepatic lipidemic-oxidative injury in Wistar rats fed an atherogenic diet. *Chemico-Biological Interactions* 180: 10-19, 2009.
31. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 57: 904-908, 2003.
32. Oak MH, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and gren tea. *J Nutr Biochem* 16: 1-8, 2005.

33. El Bedoui J, Oak M, Anglard P. Catechins prevent vascular smooth muscle cell invasion by inhibiting MT1-MMP activity and MMP-2 expression. *Cardiovasc Res* 67: 317-325, 2005.
34. Allessio HM, Hageran AE, Romanello M. Consumption of green tea protects rats from exercise-induced oxidative stress in kidney and liver. *Nutrition Research* 22: 1177-1188, 2002.
35. Wang Y, Liu N, Bian X. Epigallocatechin-3-gallate reduces tubular cell apoptosis in mice with ureteral obstruction. *J Surg Res* 22(15): 302-309, 2015.
36. Wang Y, Wang B, Du F. Epigallocatechin-3-gallate attenuates oxidative stress and inflammation in obstructive nephropathy via NF- $\kappa$ B and Nrf2/HO-1 signalling pathway regulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 12383-12392, 2015.
37. Crespy V, Williamson G. A review of the health effects of green tea catechins in vivo animal models. *The Journal of Nutrition* 134: 3431-3440, 2004.
38. Yokozawa T, Nakagawa T, Kitani K. Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol-fed rats. *Journal Agriculture Food Chemistry* 50: 3549-3552, 2002.
39. Skrzydlewska E, Ostrowska J, Farbiszewski R. Protective effect of green tea against lipid peroxidation in the rat liver, blood serum and the brain. *Phytomedicine* 9: 232-238, 2002.
40. Negishi H, Xu JW, Ikeda K. Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 134: 38-42, 2004.
41. Tijburg LB, Wiseman SA, Meijer GW. Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolaemic rabbits. *Atherosclerosis* 135: 37-47, 1997.
42. Cemeli E, Baumgartner A and Anderson D. Antioxidants and the Comet assay. *Mutat Res* 681: 51-67, 2009.
43. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Letters* 269(2): 269-280, 2008.
44. Beliveau R, Gingras D. Green tea prevention and treatment of cancer by nutraceuticals. *Lancet* 364: 1021-1022, 2004.
45. Koo MW, Cho CH. Pharmacological effects of green tea on the gastrointestinal system. *Eur J Pharmacol* 500: 177-185, 2004.
46. Yamane T, Nakatani H, Kikuoka N. Inhibitory effects and toxicity of green tea polyphenols for gastrointestinal carcinogenesis. *Cancer* 77: 1662-1667, 1996.
47. Caderni G, De Filippo C, Luceri C. Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats. *Carcinogenesis*. 21: 1965-1969, 2000.
48. Jia, X, and Han C. Effects of green tea on colonic aberrant crypt foci and proliferative indexes in rats. *Nutrition Cancer* 39: 239-243, 2001.
49. Jia XD, and Han C. Chemoprevention of tea on colorectal cancer induced by dimethylhydrazine in Wistar rats. *World J. Gastroenterol* 6: 699-703, 2000.

50. Inagake M, Yamane T, Kitao Y. Inhibition of 1,2-dimethylhydrazine-induced oxidative DNA damage by green tea extract in rat. *Japan Journal Cancer Research* 86: 1106-1111, 1995.
51. Sung H, Nah J, Chun S. In vivo antioksidant effect of green tea. *Eur J Clin Nutr* 54: 527-529, 2000.
52. Sazuka M, Murakimi S, Iseruma M. Inhibitory effects of green tea infusion on in vitro invasion and in vivo metastasis of Mouse lung carcinoma cells. *Cancer Letter* 98: 27-31, 1995.
53. Cao J, Xu Y, Chen J. Chemopreventive effects of green and black tea on pulmonary and hepatic carcinogenesis. *Fundam. Appl Toxicol* 29: 244-250, 1996.
54. Zhu M, Gong Y, Yang Z. Green tea and its major components ameliorate immune dysfunction in mice bearing Lewis lung carcinoma and treated with the carcinogen NNK. *Nutrition Cancer* 35: 64-72, 1999.
55. Zhang G, Miura Y, and Yagasaki K. Effects of dietary powdered green tea and theanine on tumor growth and endogenous hyperlipidemia in hepatoma-bearing ras. *Biosci Biotechnol Biochem* 66: 711-716, 2002.
56. Qin G, Ning Y, and Lotlikar PD. Chemoprevention of aflatoxin B1-initiated and carbon tetrachloride-promoted hepatocarcinogenesis in the rat by green tea. *Nutritional Cancer* 38: 215-222, 2000.
57. Kavanagh KT, Hafer LJ, Kim DW. Green tea extracts decrease carcinogen-induced mammary tumor burden in rats and rate of breast cancer cell proliferation in culture. *J Cell Biochem* 82: 387-398, 2001.
58. Luo KW, Ko CH, Yue GGL. Green tea (*Camellia sinensis*) extract inhibits both the metastasis and osteolytic components of mammary cancer 4T1 lesions in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 1-9, 2014.
59. Gupta S, Hastak K, Ahmad N. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl Acad Sci* 98: 10350-10355, 2001.
60. Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 54: 1-10, 2005.
61. Jian L, Xie LP, Lee AH. Protective effect of green tea against prostate cancer: A case-control study in southeast China. *Int J Cancer* 108: 130-135, 2004.
62. Doss MX, Potta SP, Hescheler J. Trapping of growth factors by catechins: A possible therapeutical target for prevention of proliferative diseases. *J Nutr Biochem* 16: 259-266, 2005.
63. Kim HM, Kim J. The effects of green tea on obesity and type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism Journal* 37(3): 173-175, 2013.
64. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 22: 1-7, 2011.
65. Chacko S, Thambi P, Kuttan R. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chinese Medicine* 5: 13, 2010.
66. Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *Journal of Biological Chemistry* 277: 34933-34940, 2002.

67. Anderson RA, Polansky MM. Tea enhances insulin activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry J Agric Food Chem* 50: 7182-7186, 2002.
68. Wu L, Y Juan CC, Ho L. Effect of green tea supplementation on insulin sensitivity in Sprague-Dawley rats. *Journal Agriculture Food Chemistry* 52: 643–648, 2004.
69. Iso H, Date K, Wakai K. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Annals of Internal Medicine* 144(8): 554-562, 2006.
70. Braudhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem* 48: 849-852, 2000.
71. Ahmad F, Khalid P, Khan MM. Insulin-like activity in epicatechin. *Diabetol Lat* 26: 291-300, 1989.
72. Khan SA, Priyamvada S, Arivarasu NA. Influence of green tea on enzymes of carbohydrate metabolism, antioksidant defense and plasma membrane in rat tissues. *Nutrition* 23: 687-695, 2007.
73. Unno T, Tago M, Suziki Y. Effect of ta catechins on postprandial plasma lipid responses in human subjects. *Br J Nutr* 93: 543-547, 2005.
74. Farooq N, Priyamvada S, Arivarasu NA. Influence of Ramadan type fasting on enzymes of carbohydrate metabolism and brush border membrane in small intestine and liver of rat used as a model. *Br J Nutr* 96: 1087-1094, 2006.
75. Tang W, Li S, Liu Y. Anti-diabetic activity of chemically profiled green tea and black tea extracts in type 2 diabetes mice model via different mechanisms. *Journal of Functional Food* 5: 1784-1793, 2013.
76. Sundaram R, Naresh R, Shanthi P. Modulatory effect of green tea extract on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin and high fat diet induced diabetic rats. *Phytomedicine* 20(7): 577-584, 2013.
77. Snoussi C, Ducroc R, Hamdaoui M. Green tea decoction Improves glucose tolerance and reduces weight gain of rats fed normal and high fat diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1-31, 2013.
78. Diepvens K, Kovacs EM, Nijs IM. Effect of green tea on resting energy expenditure and substrate oxidation during weight loss in overweight females. *Br J Nutr* 94: 1026-1034, 2005.
79. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *Journal of Nutritional Biochemistry* 22: 1-7, 2011.
80. Thielecke T, Boschmann M. The potential role of green tea catechins in the prevention of metabolic syndrome – A review. *Phytochemistry* 70: 11-24, 2009.
81. Lin JK, Shiao SYL. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polphenols. *Molecular Nutrition and Food Research* 50(2): 211-217, 2006.
82. Wolfram S, Wang Y and Thielecke. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Molecular Nutrition and Food Research* 50(2): 176-187, 2006.
83. Choo JJ. Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through  $\beta$ -adrenoceptor activation of thermogenesis in Brown adipose tissue. *Journal of Nutritional Biochemistry* 11: 671-676, 2003.

84. Sayama K, Lin S, Zheng G. Effects of green tea on growth, food utilization and lipid metabolism in mice. *In vivo* 14(4): 481-484, 2000.
85. Yang MH, Wang CH, Chen HL. Green, oolong and black tea extracts modulate lipid metabolism in hyperlipidemia rats fed high-sucrose diet. *J Nutr Biochem* 12: 14-20, 2001.
86. Auvichayapat P, Prapochanung M, Tunkamnerdthai O. Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: a randomized, controlled trial. *Physiology and Behavior* 93: 486-491, 2008.
87. Bajerska J, Wozniewicz M, Jeszka J. Green tea aqueous extract reduces visceral fat and decreases protein availability in rats fed with a high-fat diet. *Nutr Res* 31(2): 157-164, 2011.
88. Onishi R, Iga K, Kiriya S. Green tea polyphenols reduce protein digestibility and suppress cecal fermentation in rats *JNFS* 58: 199-208, 2005.
89. Unno T, Osada C, Motoo Y. Dietary tea catechins increase feces energy in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 55: 447-451, 2009.
90. Khalaf AA, Moselhy WA, Hamed MIA. The protective effect of green tea extract on lead induced oxidative and DNA damage on rat brain. *NeuroToxicology* 33: 280-289, 2012.
91. Nadiaye M, Chataigneau M, Lobysheva I. Red wine polyphenol induced endothelium-dependent NO-mediated relaxation is due to the redox-sensitive P13-kinase/Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO-synthetase in the isolated porcine coronary artery. *FASEB J* 19: 455-457, 2005.
92. Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr* 133: 32755-32845, 2003.
93. Mosbah R, Yousef MI, Mantovani A. Nicotine-induced reproductive toxicity, oxidative damage, histological changes and haematotoxicity in male rats: The protective effects of green tea extract. *Experimental and Toxicologic Pathology* 67: 253-259, 2015.
94. Buetler TM, Renard M, Offord EA. Green tea extract decreases muscle necrosis in mdx mice and protects against reactive oxygen species. *The American Journal of Clinical Nutrition* 75(4): 749-753, 2002.
95. Esposito E, Rotilio D, Di Matteo V. A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiol Aging* 23: 719-735, 2002.
96. Claflin DR, Brooks SV. Direct observation of failing fibers in muscles of dystrophic mice provides mechanistic insight into muscular dystrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 294(2): 651-658, 2008.
97. Mirza KA, Pereira SL, Edens NK. Attenuation of muscle wasting in murine C2C 12 myotubes by epigallocatechin-3-gallate. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5(4): 339-345, 2014.
98. Samman S, Sandstrom B, Toft MB. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 73: 607-612, 2001.
99. Zeyuan D, Bingying T, Xiaolin L. Effect of green tea and black tea on the metabolisms of mineral elements in old rats. *Biol Trace Elem Res* 65(1): 75-86, 1998.



100. Record IR, McInerney JK and Dreosti IE. Black tea, green tea and tea polyphenols. Effects on trace element status in weanling rats. *Biol Trace Elem Res* 53: 27-43, 1996.
101. Mira L, Fernandez MT, Santos M. Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. *Free Radic Res* 36(11): 1199-1208, 2002.
102. Sakamoto Y, Mikuriya H, Tayama K. Goitrogenic effects of green tea extract catechins by dietary administration in rats. *Arch Toxicol* 75(10): 591-596, 2001.
103. Satoh K, Sakamoto Y, Ogata A. Inhibition of aromatase activity by green tea extract catechins and their endocrinological effects of oral administration in rats. *Food Chem Toxicol* 40: 925-933, 2002.
104. Chandra AK, Neela D. Goitrogenic/antithyroidal potential of green tea extract in relation to catechin in rats. *Food and Chemical Toxicology* 48: 2304-2311, 2010.
105. Saito E, Inoue M, Sawada N. Association of green tea consumption with mortality due to all causes and major causes of death in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Ann Epidemiol* 15: 1047-2797, 2015.
106. Awadalla HI, Ragab MH, Fayed MT. Evaluation of the effect of green tea on dental caries and composite restorations. *TAF Prev Med Bull* 10(3): 269-274, 2011.
107. Sudarshan R, Vijayabala GS. Green tea in dentistry. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Cukurova Medical Journal)* 38(1): 151-152, 2013.
108. Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci* 81: 519-533, 2007.
109. Wang H, Wen Y, Du Y. Effects of catechin enriched green tea on body composition. *Obesity* 18: 773-779, 2010.
110. Friedman M. Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas. *Mol Nutr Food Res* 51: 116-134, 2007.
111. Dullo AG, Seydoux J, Girardier L. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(2): 252-258, 2000.
112. Takami S, Imai T, Hasumura M. Evaluation of toxicity of green tea catechins with 90-day dietary administration to F344 rats. *Food Chem Toxicol* 46(6): 2224-2229, 2008.
113. Wu CD, Wei GX. Tea as a functional food for oral health. *Nutrition* 17: 552-555, 2002.
114. Rebollo A, Roglans N, Alegret M. Way back for fructose and liver metabolism: Bench side to molecular insights. *World Journal of Gastroenterology* 18(45): 6552-6559, 2012.
115. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* 23: 203-208, 2012.
116. Sanchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Europe Journal Nutrition* 49: 1-9, 2010.

- 117.Koteish A, Diehl AM. Animal models of steatosis. *Semin Liver Diseases* 21: 89-104, 2001.
- 118.Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*. 45: 1012-1018, 2005.
- 119.Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr* 139: 2067-2071, 2009.
- 120.Vila L, Roglans N, Alegret M. Suppressor of cytokine signalling-3 (SOCS-3) and a deficit of serine/threonine (Ser/Thr) phosphoproteins involved in leptin transduction mediate the effect of fructose on rat liver lipid metabolism. *Hepatology* 48: 1506-1516, 2008.
- 121.Bergheim I, Weber S, Vos M. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *Journal Hepatol* 48: 983-992, 2008.
- 122.Armutçu F, Coskun O, Gurel A. THYmosin  $\alpha$  1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clinical Biochemistry* 38: 540-547, 2005.
- 123.Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose –induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 50: 1094-1104, 2009.
- 124.Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K. Elevated levels serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 22: 1112-1119, 2007.
- 125.McCullough, AJ. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis—promising but not ready for prime time. *NEJM* 355(22): 2361-2363, 2006.
- 126.Arslan Serap. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı. *Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Bölüm 5:739-741, 2004.*
- 127.Görpe Uğur. Poli metabolik sendrom. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus* 854-856, 2001.
- 128.Wilson PW. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 33(3): 467-481, 2004.
- 129.Ingelsson E. İnsulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 294(3): 334-341, 2005.
- 130.Srikanth S, Deedwania P. Comprehensive risk reduction of cardiovascular risk factors in the diabetic patient: an integrated approach. *Cardiology Clinics* 23(2): 193-210, 2005.
- 131.Lee YH, Song YJ, Lee DY. Apoptotic potential of sesquiterpene lactone ergolide through the inhibition of NF- $\kappa$ B signaling pathway. *J Pharm Pharmacol* 57(12): 1591-1597, 2005.
- 132.Sowers, JR and Frohlich, ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 88(1): 63-82, 2004.
- 133.Altuntaş Yüksel. Diyabetes Mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflandırılması. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Bölüm I: 60-61, 2001.*
- 134.Sermez Yurdaer. Obezite ve diyabetes mellitus. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Bölüm I: 255-266, 2001.*

135. Hauner H. Managing type 2 diabetes mellitus in patients with obesity. *Treat Endocrinol* 3(4): 223-232, 2004.
136. Wolfram S. Effects of green tea and EGCG on cardiovascular and metabolic health. *Journal American Coll Nutrition* 26:373-388, 2007.
137. Yang M, Wang C, Chen HL. Green, oolong and black tea extracts modulate lipid metabolism in hyperlipidemia rats fed high-sucrose diet. *J Nutr Biochem* 12: 14-20, 2001.
138. Erba D, Riso P, Bordoni A. Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans. *J Nutr Biochem* 16: 144-149, 2005.
139. Koo SI, Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *J Nutr Biochem* 18: 179-183, 2007.
140. Löest HB, Noh SK, Koo SI. Green tea extract lowers the lymphatic absorption of cholesterol and  $\alpha$ -tocopherol in ovariectomized rats. *J Nutr* 132:1282-1288, 2002.
141. Shishikura Y, Khokhar S, Murray BS. Effect of tea polyphenols on emulsification of olive oil in a small intestine model system. *J Agriculture Food Chem* 54: 1906-1913, 2006.
142. Moon HS, Lee HG, Choi YJ. Proposed mechanisms of (-)- epigallocatechin-3-gallate for anti-obesity. *Chem BioL Interaction* 167: 85-98, 2007.
143. Wolfram S, Raederstorff D, Preller M. Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. *J Nutr* 136:2512-2518, 2006.
144. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2(1): 5, 2005.
145. Miyazaki M, Dobrzyn A, Man WC. Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent mechanisms. *J Biol Chem* 279: 25164-25171, 2004.
146. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N. Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice. *Diabetes* 53: 560-569, 2004.
147. Bruno RS, Dugan CE, Smyth JA. Green tea extract protects leptin-deficient spontaneously obese mice from hepatic steatosis and injury. *J Nutr* 138: 323-331, 2008.
148. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutr* 23(1): 62-68, 2007.
149. Kantar Ş, Türközkan N, Bircan FS. Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats. *Pharm Biol* 22: 1-7, 2015.
150. Yang XR, Wat E, Wang PY. Effect of dietary cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) supplementation on high-fat diet-induced obesity, hepatic steatosis, and hyperlipidemia in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternat Med* 11, 2013.
151. *A Manual of Histological Staining Techniques of the Armed Forces Institute of Pathology*, McGraw-Hill, 1968.

- 152.Ledwozyw A, Michalak J, Stepien A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 155: 275–283, 1986.
- 153.Beutler E. *Red Cell Metabolism: A Manual of Biochemical Methods*. Academic Press. London, 1971.
- 154.Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 105: 121–126, 1984.
- 155.Beauchamp C. and Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem. Review* 44: 276-287, 1971.
- 156.Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal Biological Chemistry* 193(1): 265-275, 1995.
- 157.Charrez B, Qiao L, Hebbard L. The role of fructose in metabolism and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig* 22(2): 79-89, 2015.
- 158.Poudyal H, Campbell F, Brown L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic and metabolic changes in high carbohydrate-,high fat fed rats. *J Nutr* 140(5): 946-953, 2010.
- 159.Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Euro J Clin Nutr* 61; 691-700, 2007.
- 160.Shrestha S, Ehlers SJ, Lee JY. Dietary green tea extract lowers plasma and hepatic triglycerids and decreases the expression of sterol regulatory element-binding protein-1c mRNA and its responsive genes in fructose-fed, ovariectomized rats. *JN* 640-645, 2015.
- 161.Masterjohn C, Park Y, Lee J. Dietary fructose feeding increases adipose methylglyoxal accumulation in rats in association with low expression and activity of glyoxalase-2. *Nutrients* 5: 3311-3328, 2013.
- 162.Panchal SK, Poudyal H, Iyer A. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 57(5): 611-624, 2011.
- 163.Ramirez FR, Escalona-Cardoso GN, Garduno-Siciliano L. Antiobesity and Hypoglycaemic effects of aqueous extract of *ibervillea sonorae* in mice fed a high-fat diet with fructose. *J Biomed Biotec* 1-6, 2011.
- 164.Klaus S, Pültz S, Thöne-Reineke C. Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *Int J Obes* 29: 615-623, 2005.
- 165.Giriş M, Abbasoğlu SD, Kumral A. Effect of carnosine alone or combined with  $\alpha$ -tocopherol on hepatic steatosis and oxidative stress in fructose-induced insulin-resistant rats. *J Physiol Biochem* 70:385-395, 2014.
- 166.Hininger-Favier I, Benaraba R, Coves S. Green tea extract decreases oxidative stress and improves insulin sensitivity in an animal model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *J Am Coll Nutr* 28: 355-361, 2009.
- 167.Sosnowski P, Krauss H, Bogdanski P. The influence of short-term L-arginine supplementation on rats' muscular and hepatic cells in ischemia-reperfusion syndrome. *J Physiol Biochem* 68: 1-9, 2012.
- 168.Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*, 306:1-17, 2001.
- 169.Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc 765-777, 1996.

170. Chess DJ, Xu W, Khairallah R. The antioksidant tempol attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in mice fed a high fructose. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: 2223-2230, 2008.
171. Sivakumar AS, Anuradha CV. Effect of galangin supplementation on oxidative changes and inflammataory chanes in fructose-fed rat liver. *Chemico- Biol Int* 193: 141-148, 2011.
172. Sugandhi R, Rajamani S, Ravichandran MK. Effect of food seasoning spices mixture on biomarkers of oxidative stres in tissues of fructose- fed insulin resistant rats. *J Med Foods* 10: 149-153, 2007.
173. Nestorov J, Glban AM, Mijuskovic A. Long-term fructose-enriched diet introduced immediately after weaning does not induce oxidative stres in the rat liver. *Nutr Res* 34(7): 646-652, 2014.
174. Bagul PK, Midella H, Matapally S. Attenuation of insüli resistance, metabolic syndrome and hepatic oxidative stres by resveratrol in fructose-fed rats. *Pharmacol Res* 66: 260-268, 2012.
175. Castro MC, Massa ML, Schinella G. Lipolic acid prevents liver metabolic changes induced by administration of fructose-rich diet. *Biochim Biophys Acta* 1830: 2226-2232, 2013.
176. Francini F, Castro MC, Schinella G. Changes induced by a fructose-rich diet on hepatic metabolism and the antioksidant system. *Life Sci* 86: 965-971, 2010.
177. Girard A, Madani S, Boukortt F. Fructose-enriched diet modifies antioksidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition* 22: 758-766, 2006.
178. Kannappan S, Palanisamy N, Anuradha CV. Suppression of hepatic oxidative events and regulation of eNOS expression in the liver by naringenin in fructose-administered rats. *Eur J Pharmacol* 645: 177-184, 2010.
179. Panchal SK, Poudyal H, Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr* 142: 1026-1032, 2012.
180. Salih SM, Nallasamy P, Muniyandi P. Genistein improves liver function and attenuates non-alcoholic fatty liver disease in a rat model of insulin resistance. *J Diabetes* 11: 278-287, 2009.
181. Yokozawa T, Kim HJ, Cho EJ. Gravinol ameliorates high-fructose-induced metabolic syndrome through regulation of lipid metabolism and proinflammatory state in rats. *J Agric Food Chem* 56: 5026-5032, 2008.

## 8. EKLER

**EK 1: Bezmialem Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 27/02/2015 tarih ve 2015/49 sayılı kararı**



T.C.  
**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**  
**KARAR METNİ**

SAYI: 2015/49  
KONU: Sn. Uzm. Diyetisyen Sema GÜBÜR

27.02.2015

**Sayın, Uzm. Diyetisyen Sema GÜBÜR**

“Basit Karbonhidrat İçeriği Yüksek Diyetle Beslenen Sıçanlarda Yeşil Çayın Antioksidan Etkisinin İncelenmesi” başlıklı projeniz 27.02.2015 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Yrd. Doç. Dr. Fahri AKBAŞ  
Etik Kurul Başkan Vek.

Prof. Dr. Ahmet BELCE  
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN  
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL  
Üye

KATILMADI

Prof. Dr. Serdar ÜŞÜMEZ  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL  
Üye

KATILMADI

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN  
Üye

Nasuhi GÜNAY  
Üye

Hakan AKTÜRK  
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

**EK 2: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun  
27/02/2015 tarih ve 2015/49 sayılı kararı**



1993  
**Başkent Üniversitesi**  
*Tıp ve Sağlık Bilimleri  
Araştırma Kurulu*

Dr. Hakan Özkardeş  
Dr. A. Eftal Yücel  
Dr. Feride İ. Şahin  
Dr. Şule Bulut  
Dr. Fuat Büyüklü  
Dr. Emine Aksoydan  
Dr. Tolga R. Aydos  
Dr. Elif Durukan  
Dr. Şebnem İlhan

Başkent Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
16. Sokak No. 11  
Bahçelievler, 06490  
Ankara  
Tel : 0312 212 90 65  
Faks : 0312 221 37 59  
arastirma@baskent.edu.tr

Sayı: 94603339/18-050.01.08.01-687  
Konu: Proje onayı

27/05/2015

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

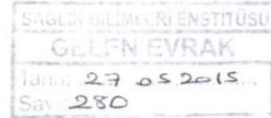
Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı öğrencisi Uzm. Dyt. Sema Gübür tarafından yürütülecek olan DA15/22 nolu "Basit karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen sıçanlarda yeşil çayın antioksidan etkisinin incelenmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 27/02/2015 tarih ve 2015/49 sayılı kararı ile uygun bulunmakla birlikte başka bir kurumda yapılacak deneyler için Kurumumuzdan mali destek sağlanamamaktadır. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ  
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma  
Kurulu Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Research on Animals (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.



LT

İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde [arastirma@baskent.edu.tr](mailto:arastirma@baskent.edu.tr) e-posta adresimizi kullanınız (Bağlantı- Araştırma Kurulu Sekreteri: Lilifer Taşbilek).

### **EK 3: Gereçler ve Sarf Malzemeler**

- -20 °C'de Buzdolabı (Bosch)
- +4 °C'de Buzdolabı (Profilo)
- -86 °C'de Buzdolabı (Thermo Scientific)
- Beher (10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL, 500 mL ve 1000 mL) (Teknik cam)
- Bisturi (Aesculap)
- Cam Tüpler (15 mL) (Teknik cam)
- Distile su cihazı (Millipore)
- Ependorf tüpler (500 µL, 1.5 mL) (Firatmed)
- Etüv (Elektro-mag)
- Hassas terazi (KERN ABJ)
- Homojenizatör (IKA Werke RW16)
- Işık mikroskobu (Nikon)
- Kapaklı Falkon Tüpler (15 mL ve 50 mL) (TPP)
- Karıştırıcı (Are heating Magnetic Stirrer)
- Lam (Isolab)
- Lamel (Isolab)
- Mikrotom (Leica)
- Mikropipet (10 µL, 20 µL, 100 µL, 1000 µL ) (Thermo Scientific)
- Mikrotom bıçağı (Sakura)
- Mikrotüp (0.2 mL, 0.5 mL, 1.5 mL) (Axygen)
- Ph-metre (Schott)
- Roch Cobas (c501)
- Soğutmalı Santrifüj (Nüve NF 1200)
- Spektrofotometre (Shimadzu UV-1800)
- Termometre
- Vorteks (VELP SCIENTIFICA)



#### **EK 4: Kimyasal Maddeler**

- Fruktoz (Merck)
- Bakır (II) klorür ( $\text{CuCl}_2$ ) (Merck)
- Bakır (II) sülfat pentahidrat ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) (Sigma)
- 5.5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (Sigma)
- Dipotasyum tartat (Sigma)
- EDTA (ICN Biomedicals)
- Etanol (Merck)
- Glasiyel metafosforik asit (Merck)
- Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (Riedel-de Haen)
- Hidroklorik asit ( $\text{HCl}$ ) (Merck)
- Ketamin hidroklorid (Ketalar, Pfizer)
- Kloroform (Merck)
- Ksantin (Sigma)
- Ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer)
- Mayer's hematoksilen (Lab vision)
- Metanol (Merck)
- NBT (Sigma)
- Parafin (+45 °C) (Merck)
- Paraffin wax (+56 °C) (BDH)
- Redükte glutatyon (Merck)
- Roch kit
- Sodyum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) (Sigma)
- Sodyum dihidrojen fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) (Riedel-de Haen)
- Sodyum fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) (Riedel-de Haen)
- Sodyum hidroksit ( $\text{NaOH}$ ) (Sigma)
- Sodyum karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (Riedel-de Haen)
- Sodyum sitrat (Sigma)
- Sodyum klorür ( $\text{NaCl}$ ) Riedel-de Haen)
- Tiyabarbiturik asit (Merck)
- Trikloroasetik asit (Sigma)