

**T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**NİGELLA SATİVA YAĞI'NIN METABOLİK SENDROM  
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA SERUM BEYİN KAYNAKLI  
NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF), BİYOJENİK AMİNLER ve  
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Yüksek Lisans Tezi  
Naci Ömer ALAYUNT**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ**

**ELAZIĞ - 2015**

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden yüksek lisans tezi olarak

kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ

Danışman

Yüksek Lisans Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Prof.Dr.Bilal ÜSTÜNDAĞ

Yrd.Doç.Dr.EnverSANCAKDAR







## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam esnasında ve eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen bana her konuda destek veren değerli danışman hocam Prof.Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ' a sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nevin İLHAN' a ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri değerli hocam Prof. Dr. Necip İLHAN, Prof. Dr. M. Ferit Gürsu, Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU, Prof. Dr. Süleyman AYDIN, Doç. Dr. Dilara KAMAN' a, derslerimde ve tez çalışmam esnasında katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Musa YILMAZ' a, yüksek lisans öğrencisi Yasemin KAYAOĞLU' na, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve FÜDAM çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni her zaman destekleyip yanımda olan, bugünlere gelmemde desteğini ve dualarını esirgemeyen annem ve babama, ayrıca çalışmalarım boyunca sabır gösteren sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ</b>	<b>5</b>
3.1. Metabolik Sendrom	7
3.1.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	9
3.1.2. Metabolik Sendrom Tedavisi	12
3.1.3. Epidemiyoloji	14
3.1.4. Etyoloji	15
3.1.5. Patogenez	16
3.1.5.1. İnsülin Direnci	17
3.1.5.2. Glikoz metabolizma bozukluğu	19
3.1.5.3. Obezite	20
3.2. Nigella Sativa	21
3.2.1. Nigella Sativa Yağı İle Yapılan Çalışmalar	24
3.2.2. Nigella Sativa'nın Kimyasal Bileşimi	27
3.2.3. Timokinon (TQ)	27
3.2.4. Timokinon Etkileri	29
3.2.5. Timokinonun Hipoglisemik ve anti-diyabetik etkileri	30
3.3. Nörotrofik Faktörler	31
3.3.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)	32
3.4. Sitokinler	34
3.4.1. İnterlökin-6 (IL-6)	37

3.4.2. Tumor Nekrozis Faktör (TNF)	39
3.5. Biyojenik Aminler	41
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>44</b>
4.1. Deney Hayvanları ve Deneysel Çalışmasının Düzenlenmesi	44
4.2. Nigella sativa yağının Uygulama Şekli	45
4.3. Laboratuvar Analizleri	45
4.4. İstatistiksel Değerlendirme	47
<b>5. BULGULAR</b>	<b>48</b>
5.1. Bazal ve Haftalık Ağırlık Ölçümleri	48
5.2. Biyokimyasal Ölçümler	49
5.2.1. Rutin Biyokimya Testleri, Lipid Profili, Açlık Kan Glukozu Düzeyleri	49
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>68</b>
<b>7. KAYNAKÇA</b>	<b>85</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>97</b>

## ŞEKİLLER

Şekil 1.	Metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşılaştırılması	12
Şekil 2.	(a) Nigella sativa bitkisi, (b) çiçeği, (c) tohumları, (d)tohumların biyoaktif bileşenin kimyasal yapısı, timokinon.	22
Şekil 3.	Nigella sativa'nın temel bileşenleri.	28
Şekil 4.	Gruplarda elde edilen serum glukoz düzeyleri.	50
Şekil 5.	Gruplarda elde edilen serum insülin düzeyleri.	51
Şekil 6.	Gruplarda elde edilen HOMA-IR düzeyleri.	52
Şekil 7.	Gruplarda elde edilen serum total kolesterol düzeyleri.	53
Şekil 8.	Gruplarda elde edilen serum trigliserit düzeyleri.	54
Şekil 9.	Gruplarda elde edilen serum HDL düzeyleri.	55
Şekil 10.	Gruplarda elde edilen serum LDL düzeyleri.	56
Şekil 11.	Gruplarda elde edilen serum IL-6 düzeyleri	58
Şekil 12.	Gruplarda elde edilen serum TNF- $\alpha$ düzeyleri.	59
Şekil 13.	Gruplarda elde edilen serum total antioksidan kapasite düzeyleri.	60
Şekil 14.	Gruplarda elde edilen serum total oksidan kapasite düzeyleri.	61
Şekil 15.	Gruplarda elde edilen plazma 5-HIAA düzeyleri	62
Şekil 16.	Gruplarda elde edilen plazma serotonin düzeyleri.	63
Şekil 17.	Gruplarda elde edilen plazma noradrenalin düzeyleri.	64
Şekil 18.	Gruplarda elde edilen plazma adrenalin düzeyleri.	65
Şekil 19.	Gruplarda elde edilen plazma dopamin düzeyleri.	66
Şekil 20.	Gruplarda elde edilen serum BDNF düzeyleri.	67

## TABLULAR

Tablo 1. DSÖ Metabolik sendrom tanı kriterleri	9
Tablo 2. NCEP Metabolik sendrom tanı kriterleri	10
Tablo 3. IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri	11
Tablo 4. TEMD'ne göre metabolik sendrom kriterleri	11
Tablo 5. Gruplara Ait Sıçan Ağırlıkları Farkı	48
Tablo 6. Deney sonu serum glukoz, lipid parametreleri, insülin ve HOMA-IR düzeyleri	49
Tablo 7. Deney sonu sitokinler, oksidatif stres, biyojenik aminler ve BDNF düzeyleri	57

## KISALTMALAR

<b>AD</b>	: Adrenalin
<b>ALP</b>	: Alkaleen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BDNF</b>	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>cAMP</b>	: Siklik adenzin monofosfat
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>GSH –Px</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>GST</b>	: Glutation-S–transferaz
<b>CRP</b>	: C-Reaktif protein
<b>DA</b>	: Dopamin
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<b>FA</b>	: Ferulik Asit
<b>FFA</b>	: Serbest yağ asidi
<b>FÜDAM</b>	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi
<b>GLUT</b>	: Glukoz taşıyıcı
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HFFD</b>	: Yüksek fruktoz diyeti
<b>HPLC</b>	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostatik model değerlendirme-insülin rezistansı

<b>IDF</b>	: Uluslararası Diabet Federasyonu
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>MS</b>	: Metabolik sendrom
<b>METSAR</b>	: Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
<b>NA</b>	: Noradrenalin
<b>NASH</b>	: Nonalkolik steatohepatit
<b>NAYKH</b>	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>NCEP ATP III</b>	: Ulusal kolesterol eğitim programı erişkin tedavi paneli III
<b>NCEP</b>	: Ulusal kolesterol eğitim programı
<b>NS</b>	: Nigella sativa
<b>NSY</b>	: Nigella sativa yağı
<b>OZ</b>	: $\gamma$ -Oryzanol
<b>SOD</b>	: Süperoksid dismutaz
<b>STZ</b>	: Streptozotosin
<b>TAS</b>	: Total antioksidan durum
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TIMP</b>	: Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri
<b>TK</b>	: Total Kolesterol
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrotize edici faktör- $\alpha$

<b>TOS</b>	: Total oksidatif durum
<b>TQ</b>	: Timokinon
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>5-HT</b>	: 5-Hidroksi triptamin
<b>5-HIAA</b>	: 5-Hidroksiindolasetik asit

## 1. ÖZET

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere bütün dünyada her geçen gün artan, patogeneğinde en önemli faktörün insülin rezistansı olduğu bilinen metabolik sendromun, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bağlantılı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Metabolik sendrom prevalansının artış nedenlerinden biri de ayrı bir risk belirleyicisi olan yüksek düzeyde diyet içinde alınan fruktoz olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada; fruktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşturulmuş sıçanlarda, *Nigella sativa* yağı'nın metabolik sendromun ve prevalansının artış nedenlerindeki mekanizmalara etkilerini araştırıp, BDNF, biyojenik aminler ve oksidatif stres düzeylerinin elde edilecek veriler ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmada 200-240 gr arasında 21 adet erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar her bir grupta 7 sıçan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup 1; kontrol gurubu (10 hafta), grup 2; fruktoz ile metabolik sendrom oluşturulan grup (10 hafta), grup 3; metabolik sendrom oluştuktan sonra *Nigella sativa* yağı verilen grup (10+4 hafta) olarak düzenlendi. Çalışma tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek alınan kan örneklerinden; serum glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL düzeyleri, TAS ve TOS, biyojenik aminler (dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, 5- HIAA), sitokinler (IL-6, TNF- $\alpha$ ), BDNF düzeyleri ölçüldü ve *Nigella sativa* yağının bu parametreler üzerine etkileri incelendi.

Metabolik sendrom grubunda serum insülin, glukoz, HOMA-IR, trigliserid, total kolesterol, LDL-K, TNF- $\alpha$ , TOS, noradrenalin, dopamin düzeyleri ölçüldüğünde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken;

HDL-K ve serotonin miktarlarının kontrole göre anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir ( $P<0,05$ ). Serum glukoz, insülin, HOMA-IR ve lipid profili düzeylerinin, metabolik sendrom oluştuktan sonra Nigella sativa yağı verdiğimiz grupta metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ( $p<0,05$ ). Metabolik sendrom oluştuktan sonra Nigella sativa yağı verdiğimiz grupta TOS, TNF- $\alpha$  ve IL-6 değerlerinde metabolik sendrom grubuna kıyasla düşüş gözlemlendi, fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). Metabolik sendrom grubunda, BDNF düzeylerinde kontrole kıyasla düşüş gözlemlendi, fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). Metabolik sendrom oluştuktan sonra Nigella sativa yağı verdiğimiz grupta BDNF düzeyleri ise metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışma sonucu elde edilen verilere göre gruplar arasında Kruskal Wallis, ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi ve en düşük istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p<0,05$  değeri kullanıldı.

Sonuç olarak, Nigella sativa yağının serum BDNF, biyojenik aminler, total oksidatif durum, total antioksidan durum düzeyleri, sitokinler, insülin metabolizması ve lipid profili üzerine olumlu etki yapabildiği ve metabolik sendromlu hastalarda kullanımının yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, Nigella sativa yağı, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF).

## 2. ABSTRACT

### **The effect of nigella sativa oil on serum brain derived neurotrophic factor (BDNF), biogenic amines and oxidative stress in the rat induced metabolic syndrome**

It is considered that all over the world, especially in the developed countries, the metabolic syndrome, growing with every passing day, the most important factor in the pathogenesis of which is known to be the insulin resistance, arises in connection with the effects of genetic and environmental factors. One of the reasons of the growing of the prevalence of the metabolic syndrome is known to be the fructose, taken at a high level within a diet which is a separate risk determinant. In this study, we had the purpose to contribute to the literature with the data to be obtained from investigating the mechanism of the reason of increase of the development and the prevalence of the Nigella sativa oil metabolic syndrome, BDNF, biogenic amines and oxidative stress levels, having a metabolic syndrome formed in rats with a fructose diet.

In the study, 21 male Sprague-Dawley rats about weight of 200-240 g have been used. The rats were separated to 3 groups, each of which has 7 rats. Group1; control group (10 weeks), group 2; metabolic syndrome with fructose (10 weeks), group3; given Nigella sativa oil after metabolic syndrome progress (10+4 week) in created. Rats were decapitated after the study. Blood samples were taken, the serum glucose, insulin, total cholesterol, triglycerid, HDL, LDL, VLDL levels, TAS and TOS, biogenic amines (dopamine, noradrenaline, adrenaline, serotonin, 5- HIAA), cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ), BDNF levels were measured in the serum and the effects of Nigella sativa oil on these parameters were examined.

Serum insulin, glucose, HOMA-IR, triglyceride, total cholesterol, LDL-C, TNF- $\alpha$ , TOS, dopamine and noradrenaline levels measuring were compared to the

control group found statistically significantly higher and the HDL-C, serotonin amount was compared to the control group found significantly lower in the metabolic syndrome groups ( $P < 0,05$ ). After the formation of metabolic syndrome, that we gave the Nigella sativa oil group serum glukoz, insülin, HOMA-IR and lipid profile compared to the control group levels significantly different were lower ( $p < 0,05$ ). Formation of metabolic syndrome, that we gave the Nigella sativa oil group TOS, TNF- $\alpha$  ve IL-6 levels were lower, but the decrease did not have a statistical significance ( $p > 0,05$ ). Metabolic syndrome group BDNF levels were compared to the control group lower, but the decrease did not have a statistical significance ( $p > 0,05$ ). Formation of metabolic syndrome, that we gave the Nigella sativa oil group BDNF levels were compared to the metabolic syndrome group found statistically significantly higher.

According to data obtained as a result of the study, Mann Whitney-U test and Kruskal Wallis the value of  $p < 0,05$  was used as a level of statistical significance in pair wise comparisons between the groups.

Consequently, Nigella sativa oil have a positive effect the serum BDNF, biogenic amines, total oxidative status, total antioxidant status levels, cytokines, insulin metabolism and lipid profile which can be useful to in the patients with metabolic syndrome and it looks like a promising option has been concluded.

**Key words:** Metabolic syndrome, Nigella sativa oil, Brain derived neurotrophic factor (BDNF).

### 3. GİRİŞ

Polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü, insülin direnci sendromu, uygarlık sendromu gibi farklı isimlerle de ifade edilen metabolik sendrom glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, dislipidemi, abdominal obezite, hipertansiyon, böbrek hastalıkları, artmış insülin direnci ile karakterize olan ayrıca alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet ve obezite açısından ciddi risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan patolojik bir durumdur. Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere bütün dünyada her geçen gün artan metabolik sendromun genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bağlantılı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bununla birlikte metabolik sendromun en büyük sorumlusu olarak artan hareketsiz yaşam tarzı, hazır gıda tüketimi ve özellikle karbonhidrat içeren beslenme alışkanlıklarının olduğu görülmektedir. Metabolik sendrom prevalansının artış nedenlerinden biri de ayrı bir risk belirleyicisi olan yüksek düzeyde diyet içinde alınan fruktoz olduğu bilinmektedir (1-4).

Fruktoz balda ve birçok meyvede bol miktarda bulunan doğal bir şekerdir. Günümüzde gıda ve endüstri sektöründe mısır şurubu halinde tatlandırıcı olarak kullanımı yaygınlaşmıştır (5). %55-90 oranında fruktoz içeren ve hazır gıdaların üretiminde tatlandırıcı olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubu diyetle alınan fruktozun en önemli kaynağıdır. Maliyetinin düşüklüğü ve ürünlerle kolayca karışabilmesi sebebiyle yüksek fruktozlu mısır şurubu, başta gazlı içecekler olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içeceklerde (meyveli sodalar, soğuk çay, meyve suları vb.), şekerleme türleri, reçel, marmelat, çikolata, kek, kraker, ve diğer jöle grubu içeren yiyeceklerde, çok yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu

artış sebebiyle, 1970'lerde kişi başına düşen fruktoz tüketimi (meyve ve sebze de bulunan doğal fruktoz hariç) günde 0,5 g'dan düşükken, günümüzde bu oran günde 85-100 gr'a yükselerek şaşırtıcı bir artış göstermiştir (6-9). Önemli bir risk faktörü olan fruktoz kullanımı, böbrek hastalıkları için de sıçanlarda renal inflamasyon, tubulointerstisyel harabiyet ve glomerular hipertansiyona neden olmaktadır (10). Basit bir şeker olan glukoz ile aynı moleküler formüle sahip fruktozun metabolik sendrom ve bununla ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren bu ve bunun gibi bir çok klinik ve deneysel çalışma literatürde mevcuttur (11).

1988 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün önerdiği kriterler en yaygın kullanılan metabolik sendrom tanı kriterlerindedir. Buna göre metabolik sendrom tanısı için, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hiperlipidemi, santral obezite, hipertansiyon (>130/85 mmHg) ve mikroalbuminüriden en az ikisinin bir arada olması gereklidir (4).

2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu hazırlayan Amerika Birleşik Devletleri ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP) ise bu rapora göre, metabolik sendrom (MS) tanısı için açlık kan şekeri yüksekliği, abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve hipertansiyondan en az üçünün beraber bulunmasının yeterli olacağı bildirilmiştir (4). Gelişen dünyada giderek artarak seyreden bir bozukluk olan metabolik sendrom, son zamanlarda en çok çalışılan konuların başında yer alır; hastalığın patofizyolojisi, önlenmesi ve tedavisine yönelik araştırmalar büyük önem kazanmıştır.

### 3.1. Metabolik Sendrom

İlk kez Gerald M Reaven'in 1988'de dikkat çektiği, sıklıkla çeşitli risk faktörlerinin birarada bulunduğu ve sendrom X veya insülin direnci sendromu olarak adlandırdığı bu sendromun kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını iddia etmiştir. Metabolik sendrom, sempatik aktivasyon, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, hiperkoagülabilité, endotelyal disfonksiyon ve hiperleptinemi gibi bozukluklara sebep olan kompleks bir durumdur (12–14). İnsülin direnciyle başlayan, obezite veya artmış bel çevresi, hiperglisemi, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, proinflamatuvar ve protrombotik gibi bozuklukların bir arada bulunduğu ciddi bir sağlık problemidir (15,16). İnsülin direnci sendromu veya sendrom X olarak da bilinen, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığı içinde barındıran bu sendrom santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci (IR) ile karakterize sık görülen bir rahatsızlıktır (17).

Gerald M Reaven, glukoz alımında insülin ile uyarılmayı direnç olarak tarif etmiştir. Ayrıca hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, azalmış HDL-kolesterol düzeyleri, artmış VLDL-kolesterol ve hipertansiyondan oluşan, iskemik kalp hastalığı riskindeki artışında beraberinde bulunduğu bu bulguların tamamına "Sendrom X" demiştir (18). Her geçen gün bu tablonun tanımı genişlemiş ve çeşitli bilim insanları tarafından farklı tanımlar getirilmiştir. "Sendrom X plus" üst vücut şişmanlığı ilavesi; glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, vücut üst yarısı şişmanlığı ve hipertansiyon birlikteliği sebebiyle "öldürücü dördü"denilmiş; eritrositoz ve ürik asit yüksekliği ile "öldürücü altılı" gibi yeni isimler verilmiştir (19). Bu şekilde her geçen gün daha çok ilerleme katedilen sendroma günümüzde

çeşitli faktörlerin niteliği ve birlikteliği ile beraber birçok farklı terimlerle de adlandırılmaktadır (20).

Obezite ve insülin direnci, metabolik sendrom ile aynı olmasalar bile yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklardan dolayı benzer özellikler taşırlar. Metabolik sendrom hastalarında Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskinin çok yüksek olduğu iyi bilinmektedir (21). Önemli bir halk sağlığı problemi olan metabolik sendrom'un prevalansı, tüm dünyada obezitenin artışı ve sedanter yaşamın katkısı ile giderek artmakta ve bu durum özellikle Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve birçok hastalığın sıklığını artırmaktadır (22). Bu faktörler çoğu zaman aynı hastada eşzamanlı olarak bulunurlar. Bu bileşenler ateroskleroz, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için kuvvetli birer risk faktörleri olma yanında kolesterol safra kesesi taşları, uyku-apne sendromu, erkekte hipogonadizm, yağlı karaciğer ve kanser gelişimine de sebep olabilirler (23). Metabolik sendromun ilerleyen yaş, vücut ağırlığı artışıyla arttığı ve aynı zaman dilimlerinde incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Ülkemizde MS görülme sıklığı, erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44, kadınlarda 60-69 yaş grubunda %56 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom sıklığı 20 yaş ve üzeri kişilerde % 27 oranlarında bulunmuş, kadınlarda daha hızlı olmak üzere metabolik sendrom sıklığının artış gösterdiği de belirlenmiştir (25). Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması' nın (METSAR) ülkemizde 2004 yılında yaptığı çalışma sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak bulunmuştur. Bu araştırma sonucunda kadınlarda metabolik

sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek (kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8) bulunmuştur (26). Sonuçlara göre bel çevresi sınırları kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm olarak değerlendirilmiştir. Bugün kabul edilen 88-94 cm sınırları ile kıyaslandığında oran daha da artmaktadır.

### 3.1.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Kılavuzların belirlediği Metabolik sendrom tanı kriterleri çoğu zaman birbirleriyle örtüşmekte ve kılavuzlar arasında farklılık olsa da, kavramsal olarak aynı sonuca götürmektedirler. Metabolik sendrom tanımı ve tedavi araştırmalarının, klinikte birçok kardiyovasküler riskle mücadelede katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (27).

Metabolik sendrom 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet veya insülin direncinin birlikteliği ile hipertansiyon (>160/90 mmHg), santral obezite, hiperlipidemi ve mikroalbuminüriden en az ikisinin birarada görülmesi olarak kabul edilmiştir (Tablo 1) (28).

**Tablo 1.** DSÖ Metabolik sendrom tanı kriterleri (28)

- 
- İnsülin direnci,
  - Bozulmuş glukoz toleransı,
  - Diyabet ve aşağıdakilerden en az ikisi;
- 
1. Hipertansiyon (Kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
  2. Dislipidemi (Trigliserit düzeyi > 150 mg/dl veya HDL; erkeklerde < 35 mg/dl kadınlarda < 39 mg/dl)
  3. Abdominal obezite (Vücut kitle indeksi > 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel/kalça oranı; erkeklerde > 0,9 kadınlarda > 0,85)
  4. Mikroalbuminüri (İdrarla albumin atılımı > 20 µg/dk veya albumin/kreatin oranı > 30 mg/g)
-

2001 yılında yetişkinlerde yapılan araştırma sonuçlarına göre, metabolik sendrom tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) Tablo 2'de sunulan beş kriterden üçünün varlığının tanı için yeterli olacağını kabul etmiştir (29).

**Tablo 2.** NCEP Metabolik sendrom tanı kriterleri (29)

- 
1. Açlık plazma glukoz düzeyi > 110 mg/dl
  2. Hipertrigliseridemi (Trigliserit düzeyi > 150 mg/dl)
  3. Düşük HDL düzeyi (erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl)
  4. Hipertansiyon (Kan basıncı > 130/85 mmHg)
  5. Abdominal obezite (Bel çevresi; erkeklerde > 102 cm kadınlarda > 88 cm)
- 

Farklı etnik gruplara göre yapılan araştırmada Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında farklı eşik değerlerin tarif edildiği daha global bir kılavuz yayınlamıştır (30). Yüksek trigliserid ve insülin direnci düzeyleri bu kılavuzda santral obezitenin belirteci olarak gösterilmektedir. Böylece santral obezitenin varlığı metabolik sendrom tanısı için mutlaka aranmalı, ayrıca düşük HDL, yüksek trigliserid, yüksek açlık glukozundan ve yüksek kan basıncından en az iki kriter olmalıdır. NCEP-ATP III ve DSÖ kılavuzlarından farklı olarak bu kılavuzda santral obezite için farklı ırklar ve farklı eşik değerleri kriterde kabul görmüştür. Tanı kriterleri arasında bel çevresinin Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japon erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm Avrupalı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm 'in üzerinde olması santral obezite olarak kabul edilmiştir (Tablo 3) (30).

**Tablo 3.** IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri (30).

- 
1. Açlık plazma glukoz düzeyi > 100 mg/dl
  2. Hipertrigliseridemi (Trigliserit düzeyi > 150 mg/dl)
  3. Düşük HDL düzeyi (erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl)
  4. Hipertansiyon (Kan basıncı > 130/85 mmHg)
  5. Abdominal obezite (Bel çevresi; erkeklerde > 94 cm kadınlarda > 80 cm)
- 

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) ülkemizde 2005 yılında hazırladığı metabolik sendrom tanı kılavuzunda; insülin direncini de içine alan 1998 DSÖ metabolik sendrom tanı kriterlerinden ve IDF' nin 2005 yılında yayımladığı metabolik sendrom kılavuzlarından hareketle yeni bir tanı kılavuzu oluşturmuştur (Tablo 4).

**Tablo 4.** TEMED'ne göre metabolik sendrom kriterleri (31).

Zorunlu kriterler;

- 
- İnsülin direnci,
  - Bozulmuş glukoz toleransı veya
  - Diyabet ve aşağıdaki en az ikisi;
- 

1. Hipertansiyon (Kan basıncı > 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
  2. Dislipidemi (Trigliserit düzeyi > 150 mg/dl veya HDL; erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl)
  3. Abdominal obezite (Vücut kitle indeksi > 30 kg/m<sup>2</sup> veya Bel çevresi; erkeklerde > 94 cm kadınlarda > 80 cm)
- 

Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği ve Uluslararası Diyabet Cemiyeti tarafından sunulan metabolik sendrom tanı kriterlerini içeren karşılaştırmalı olarak metabolik sendrom tanı kriterleri Şekil 1'de gösterilmiştir (32, 33, 34).

	DSÖ, 1998	NCEP-ATP III, 2001	TEMD, 2005	IDF, 2005
Bel çevresi	-	Erkeklerde > 102 cm Kadınlarda > 88 cm	Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 88 cm	Erkeklerde ≥ 94 cm Kadınlarda ≥ 80 cm
Bel/kalça oranı	Erkeklerde > 0.90 Kadınlarda > 0.85	-	-	-
BKİ	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	-	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	-
Trigliserid	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDL	Erkeklerde < 35 mg/dL Kadınlarda < 40 mg/dL	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadınlarda < 50 mg/dL	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadınlarda < 50 mg/dL	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadınlarda < 50 mg/dL
Kan basıncı	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Glukoz	Tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı,	AKŞ ≥ 110 mg/dL	İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, aşikar diabetes mellitus	AKŞ ≥ 110 mg/dL veya tip 2 diabetes mellitus
İdrar albumin/kreatinin oranı	≥ 30 mg/g	-	≥ 30 mg/g	-

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu, AKŞ: Açlık kan şekeri, BKİ: Beden kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

**Şekil 1.** Metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşılaştırılması (32, 33, 34)

### 3.1.2. Metabolik Sendrom Tedavisi

Genetik özellikler yanında, çevresel faktörlerin de etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile sağlanan kilo kaybı düzeltici yönde etkiler. Hedef olarak diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi yaklaşımı, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceğini gösterir (35).

Metabolik Sendrom tanısında kullanılan kriterleri standardize etme çalışmaları tüm faktörlerin bilinmesine rağmen henüz devam etmektedir. Metabolik sendromun klinik uygulamada kullanılabilecek en yaygın kabul gören çeşitli tanı kriterleri şunlardır:

- Abdominal obezite: bel çevresi kadınlarda >80 (veya >88), erkeklerde >94 (veya >102) cm,
- HDL kolesterol düşüklüğü (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl),
- Trigliserid yüksekliği ( $\geq 150$  mg/dl),
- Kan basıncı yüksekliği ( $\geq 135/80$  mmHg)
- Kan şekeri yüksekliği (açlık plazma glukoza  $\geq 100$  mg/dl),

Yukarıdaki tanı kriterlerinden herhangi üçünün bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilir (36). Bu üç kriterden birinin mutlaka abdominal obezite olması Uluslararası Diyabet Federasyonunun tanımlaması şartı olarak yer almaktadır (37). Abdominal obezite ülkemizde kadınlarda 84 cm, erkeklerde 94cm bel çevresi sınırları içinde alınması daha uygundur. Proinflamatuvar ve protrombotik durum da tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, metabolik sendrom başlığı altında yer almaktadır (37).

Sigara ve alkol kullanmalarının metabolik sendromlu hastaların kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonlarını artıracığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri konusunda sigara ve alkol kullanımı da önemle anlatılmalıdır (38).

Beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı düzenlenmesinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekliliği ön plana çıkacaktır. Bu durumlarda dislipidemide LDL kolesterolü düşürmek için statinler kullanılır (38). Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi uygun görülmüştür (39).

İnsülin direncini azaltıcı etkileri olan metformin ve tiazolidindionlar da sıklıkla kullanılmaktadır. Metabolik sendromda klinik kullanım için tiazolidindionların kilo artışına yol açan etkilerinden dolayı kullanımlarına çok sıcak bakılmazken metformin uygun bir ilaç olarak kullanılabilir. Ancak, farmakolojik tedavi yalnızca insülin direncini azaltmak için hiperglisemisi olmayan bireylerde henüz önerilmemektedir (40). Antihipertansif ilaçların kan basıncına etkileri yanında metabolik parametrelere etkileri de dikkate alınarak tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Rimonobant ile yapılan çalışmalarda endojen kanabinoid reseptörlerine yönelik olan kilo kaybı ve metabolik parametrelerde düzelme olduğu fakat psikiyatrik yan etkileri nedeniyle bu ilaç klinik kullanımdan geri çekilmiştir (40).

### **3.1.3. Epidemiyoloji**

Metabolik sendrom görülme sıklığı vücut ağırlığı artışı ve ilerleyen yaş ile birlikte artar ve toplumlara göre de değişkenlik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, metabolik sendrom prevalansı Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III) sonuçlarına göre, genel popülasyonda %22, 20–29 yaş grubunda %7, 60–69 yaş grubunda %44, 70 yaş üzerinde %42 olarak bildirilmiştir (41). NHANES 1999–2000 verilerine göre sendrom sıklığının kadınlarda arttığına işaret etmektedir (42). Diyabet veya kardiyovasküler hastalığı olmayan 3323 kişide 1990'ların başında, Framingham Kalp çalışması tarafından metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %26,8, kadınlarda %16,6 bulunmuştur. 8 yıllık takip sonrasında yaşa göre düzeltilmiş değerlerde, prevalansta erkeklerde %56, kadınlarda %47'lik artış saptanmıştır (43). Fransa'da 30–39 yaş grubunda <

%5,6 iken, 60–64 yaş grubunda %17,5'e yükselmektedir (44). 2004 yılında ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki erişkin bireylerde yapılan METSAR araştırması sonuçlarına göre metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın sonuçlarına bakıldığında kadınlarda MS görülme sıklığı erkeklere göre daha fazla saptanarak, kadınlarda % 41,1 ve erkeklerde % 28,8 gibi değerlerde bulunmuştur. Buna göre elde edilen veriler erkeklerde bel çevresi sınırları 102 cm, kadınlarda 88 cm olduğunu göstermiştir. Ayrıca araştırma, bugün kabul gören 88-94 cm sınırının da yükseldiğine işaret etmektedir. (45) Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, ülkemizdeki erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde %31, kadınlarda %43 olarak bulunmuştur.

NCEP-ATP III tanı kriterine göre metabolik sendrom görülme sıklığı doksanlı yıllarda %24,4 oranında iken, bu oran yaklaşık on yıl sonra %36,2' ye yükselerek yaklaşık % 10 artmıştır (46). ABD'de 1988'den 1994'e kadar kayıt altına alınan obezite ile bağlantılı rahatsızlıklar sonucu yapılan doktor kontrolleri %90 oranında artış göstermiştir. Bir yanda azalan kas kitlesi, artan yağ dokusu ile yaşlı birey sayısında ki artış tablosu ve artan yaşam beklentisi diğer yanda da genç erişkinlerde obezitenin gittikçe artması, metabolik sendrom prevalansının artmasına neden olmuştur (47).

#### **3.1.4. Etyoloji**

MS'un etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber glukoz intoleransı, abdominal obezite, yüksek kan basıncı, dislipidemi, proinflamatuvar durumlar MS'u belirleyen faktörlerdir (48).

MS etyolojisi temel olarak üç önemli kısımda incelenebilir:

1. İnsülin direnci ve glukoz metabolizma bozuklukları
2. Obezite, adipoz doku ve lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar
3. Diğer bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi).

Geniş bir alana yayılan ve patolojinin kaynağı hakkında yapılmış çalışmalar dikkatleri insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde yoğunlaştırmaktadır (49). MS'un temelinde, dokuların insüline yanıtında bir bozukluk olduğu, insülin direncine bağlı olarak pankreasın beta hücrelerinin fazla miktarda insülin salgıladığı ve sonuçta hiperinsülinemi geliştiği ortaya konulmuştur. Hipertansiyon, dislipidemi, obezite, diyabet ve aterosklerotik damar hastalığı da insülin direnci ve hiperinsülinemi temelinden gelişerek MS'un komponentlerini oluştururlar (49).

Sendromun bileşenleri ile ilgili yapılan araştırmalarda hiperürisemi, pıhtılaşmaya eğilim, subklinik inflamatuvar süreç ve adipoz dokunun inflamatuvar sürece katkısı gündeme gelmektedir (50). Bu durumun biyokimyasal olarak kanıtlanabilmesi için, son dönemde başta yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hsCRP) olmak üzere, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), açlık ile uyarılmış adipoz faktör (FIAF), APO A<sub>1</sub>, APO B, resistin, leptin, adiponektin, gibi markerlar ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır (50).

### **3.1.5. Patogenez**

Metabolik sendromun bütün bileşenlerini içeren patogenezinin açıklanması sadece çevresel, genetik faktör ve infeksiyöz durumlarla tanımlanamamıştır.

İnsülin direnci zemini ile gelişip devam eden Metabolik sendrom birçok hastalığı bünyesinde barındıran heterojen bir durumdur. Genetik yatkınlığın önemli etkisi olsa bile, çağımızın modern şehir hayatı ile gelen sedanter yaşam tarzı ve yüksek kalorili beslenme sendromunun seyrini hızlandırıp nesillere aktarmaktadır. Metabolik sendromun ortaya çıkmasında başta insülin direnci ve obezite olmak üzere çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (51).

### **3.1.5.1. İnsülin Direnci**

Dokuların, insülin hormonunun normal uyarılarına yanıt vermemesi ile başlayan ve devam eden, beklenen etkisini gittiği hücrelerde gösterinceye kadar geçen zaman zarfında ortaya çıkan etki azalmasına insülin direnci denir. Kandaki glukoz seviyesinin artması, pankreastan insülin salgılaması ve kan glukozuna müdahalesiyle sonuçlanır. İnsülin, kandaki glukoz düzeyini düşürmek için dokulardan geçişini sağlar, kan glukozunun düşmesi için gerekli aracılık görevini üstlenir ve sonuç olarak insülin resptörlerine bağlananan glukoz hücre içine alınmış olur (52). Fakat insülin direncinin geliştiği tabloda, hücrede görevli insülin reseptörleri eski hassasiyetlerini kaybederek insüline karşı duyarsızlaşmaktadır. Bu durum karşısında hedef hücrelerde enerji ihtiyacı karşılanamadığından sürekli açlık durumu ve fazla iştah görülmeye başlar. Bunun devamında insülin direnci sonrası, salgılanan miktarı yeterli gelmeyen insülinin 2-3 kat daha fazla salgılanma ihtiyacıyla karşı karşıya kalacaktır. Bu artış ile birlikte salgılanan bu kadar insülinin yağ yapımını arttıracığı ve kişilerin vücut yağlanmasına yol açacağı bilinmektedir (52). Tüm bu olgular sonucunda insülin direnci artan kişiler tedavi edilmezse diyabet oluşma riskinin de artacağı bilinmelidir.

Pankreas Langherhans adacıklarında bulunan  $\beta$  hücreleri, insülin konsantrasyonunu kanda sürekli yüksek düzeyde tutmak zorunda oldukları için zamanla sentez ve sekresyon kapasitesini kaybederek ve artan kan şekerinin pankreas beta hücrelerinden cevap alamamasıyla sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda insülin düzeyi azalmakta, kan glukoz düzeyleri ise artmaktadır (52). İnsülin, karaciğer dokusunda glukoneogenezi ve glikojen yıkımını azaltarak hepatik glukoz üretimini engellemektedir.

İnsülin direncinin her aşamasında obezite ile paralel artış görülür (53). Çalışmalar tip-2 DM'un öncülünün glukoz tolerans bozukluğu olduğunu göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi ve insülin direncinin de bozulmuş glukoz toleransını geliştirdiğinden tip-2 DM'un öncülü olduğunu kanıtlar niteliktedir. Ebeveyni diyabet olan glukoz toleransı normal çocuklarda, tip-2 DM' lu birinci derece yakınlarında glukoz toleransı normal, açlık hiperglisemisi hafif derecede ki tip-II DM'lularda ve glukoz tolerans bozukluğu olan obez bireylerde hem bazal hemde uyarılmış plazma insülin seviyeleri yüksektir (54). Kalıtımsal olduğu düşünülen insülinin etkisindeki defektin haricinde obezite, yetersiz fiziksel aktivite gibi sonradan kazanılan edinsel faktörler de insülin etkisinin bozulmasına yol açar. Glukoz tolerans bozukluğu olan ve tip-2 DM' lu kişilerde glukoz üretimini inhibe ve glukoz kullanımını iskelet kasında stimüle eden insülin, kan glukozunu düşüreceğinden insülinin bu iki etkisi de bozulmuş olur. Bireyde oluşan insülin direnci sebebiyle kaslarda glukoz kullanımı kayda değer şekilde bozulur ve postprandial plazma glukoz konsantrasyonlarında da önemli yükselmeler meydana gelir (55–56).

### 3.1.5.2. Glukoz Metabolizma Bozukluğu

MS' da glukoz metabolizma bozukluğunun sonuçları, tip 2 DM, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak sınıflanabilir. Diğer tüm komponentler gibi glukoz metabolizması bozukluğu da, obezite ve insülin direnci ekseninde gelişmektedir. İnsülin direnci ve serbest yağ asitlerinin artması sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşıkar diyabet gelişme riski artmıştır ve bu hastalar "pre-diyabet" olarak tanımlanmaktadır (57).

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu < 100 mg/dL ise normal

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dL ise bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu  $\geq$  126 mg/dL ise (iki kez llen) DM

B. OGTT değerlerine göre;

2. Saat plazma glukozu < 140 mg/dL ise normal

2. Saat plazma glukozu 140-199 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. Saat plazma glukozu  $\geq$ 200 mg/dL ise DM obez bireylerin, kan glukozunu normal sınırlarda tutabilmek için normal bireylere göre daha fazla miktarda insüline ihtiyaçları vardır. Bu nedenle sürekli yüksek düzeyde insülin salgılamak zorunda kalan pankreas beta hücrelerinde zamanla yetmezlik gelişmektedir. İşte aşıkar hiperglisemi genellikle bu dönemde tespit edilmektedir.

### 3.1.5.3. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü tarafından obezitenin tanımı; “Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir” şeklinde yapılmıştır. Obezite, genel olarak fazla kiloluluk olarak bilinmekle birlikte diğer bir deyimle obezite vücut yağ oranının artması ve davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı ve vücuttaki yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla arttığı durumlarda ortaya çıkar. Obez bireylerdeki fazla yağlanma; kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen birçok önemli rahatsızlığa zemin hazırlar. Obezitenin; HT, tip 2 DM, dislipidemi, kalp damar hastalıkları ve belirli tipteki (kolon, meme, safra kesesi) kanserlere yakalanma risklerini artırdığı bildirilmiştir (58).

Metabolik sendromun ortaya çıkmasını sağlayan temel bileşenin insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkisi (59) göz önüne alındığında bireyin obezite olduğu söylenebilir. Bunun yanında tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı (60) ayrıca insülin direncinin normal kilolu kişilerde de olabileceği söylenmektedir (61). Sıklıkla erkeklerde daha çok görülen orantısız abdominal yağ dağılımı, “elma şekli” kadınlarda ki gluteofemoral yağ dağılımından, “gözyaşı şekli”, kardiyovasküler açıdan daha fazla risk taşımaktadır. Subkutan depolara nazaran, özellikle viseral depolarda, abdominal yağ ile obezitenin metabolik komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki olduğu söylenmektedir (62). Sıklıkla VLDL ve trigliserid düzeyleri artışı abdominal obezite vakalarında görülmektedir. LDL kolesterol düzeylerinin

yükselmesi VLDL düzeylerinin yüksekliğine bağlıdır (63). VLDL ve trigliserid düzeylerinin yüksekliği ise HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olmasına neden olduğu bilinmektedir (64, 65).

### **Obeziteye Neden Olan Çeşitli Faktörler:**

Beslenme Regülasyon Bozukluğu

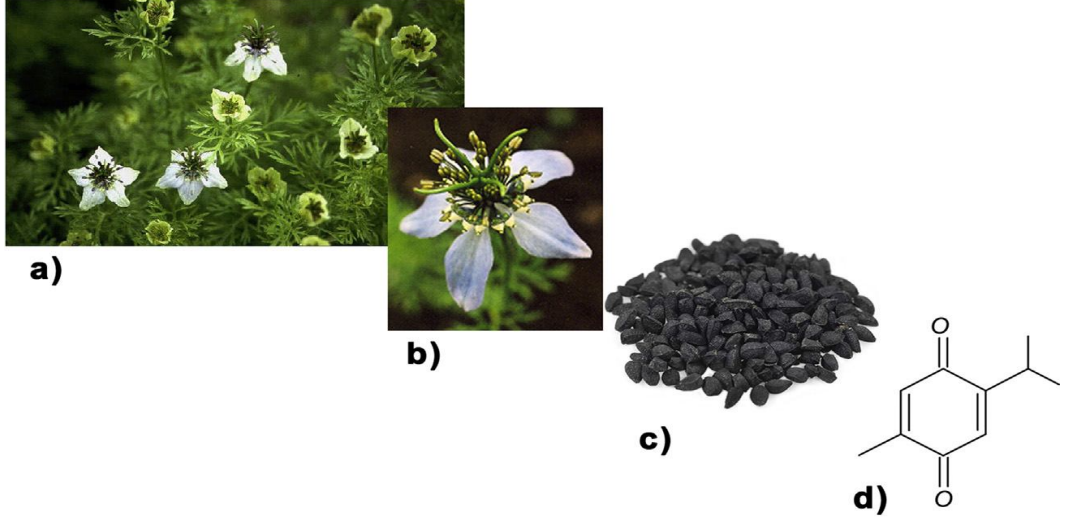
Psikojenik Şişmanlık

Şişmanlığa Neden Olan Nörojenik Bozukluklar

Şişmanlıkta Genetik Faktörler

### **3.2. Nigella Sativa**

Nigella sativa (çörek otu) açık mavi renkli çiçekler açan, 20-40 cm boyunda bir yıllık, Ranunculaceae (Düğün çiçeğigiller) familyasının bir üyesi olup siyah tohum, siyah kimyon veya bereket tanesi olarak bilinen otsu bir bitkidir. Çiçeği beş parçalı olan beyaz, açık veya koyu mavi renkli olabilen Nigella sativa, yol kenarları ve özellikle ekin tarlaları içinde bulunur. Başta Mısır olmak üzere güney Avrupa, Balkan ülkeleri, Kuzey Afrika, Türkiye ve Hindistan'da yetiştirilmektedir. Ülkemizde ise Burdur, Isparta, Antalya, Kütahya ve Konya yörelerinde ekilmektedir (66). Türkiye'de 12-14 arasında Nigella türü yetişmekte olup bunlardan Nigella sativa, Nigella damascena ve Nigella arvensis tohumları halk hekimliğinde ve baharat olarak kullanılmaktadır (67). Besin olarak kullanılan kısmı kapsül içerisinde bulunan ve bu kapsüller ezildiğinde kokusu kolaylıkla hissedilebilen acımsı lezzetli özel kokulu tanelerden oluşan tohumudur. Çörekotu tohumları uçucu ve sabit yağ, tanen, şekerler, glikozit bünyeli bir saponin ve alkaloidler ihtiva eder. Kapsül olgunlaştığı zaman açılır ve hava ile temas ederek tohumları siyahlaşır (68,69).



**Şekil 2.** (a) *Nigella sativa* bitkisi, (b) çiçeği, (c) tohumları, (d) tohumların biyoaktif bileşenin kimyasal yapısı, timokinon.

*Nigella sativa* bitkisi Ranunculaceae familyasında bulunan, fazla sayıda tarih ve din kaynaklarında yer almış önemli geçmişi olan bir bitkidir (69). Asıl menşesi Mısır olan *Nigella Sativa* çok eski tarihlerden günümüze kadar bilinen, yüzlerce yüksek miktarlarda etken maddeye sahip şifalı bir bitki olarak doğu ve Avrupa da rağbet görmüştür. Geçmişi eskiye dayanan bu bitki ülkemizde; hamur işlerinde ve çeşitli süt ürünlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Tarihte, çörek otu ve yağının kullanımı ve etkisi hakkında bilinenler, 14. ile 18. yüzyılları arasında gelişen modern tıp ile unutulmaya yüz tutmuştu. *Nigella sativa*'nın eski Mısır ve Yunan hekimlerinin burun tıkanıklığı, diş ağrısı, baş ağrısı ve bağırsak kurtlarının tedavisinde kullandıkları ve ayrıca, menstürasyonu düzenleyici ve süt artırıcı olarak reçetelendiği kaydedilmiştir (69). Yaygın kullanılması ve geçmiş deneyimlerine rağmen *Nigella sativa* yağı hakkında şifalı bitki olarak kabul edilmesi ile alakalı az sayıda bilimsel veri mevcuttur. Dünyanın pek çok ülkesinde

çok sayıda hastalığın tedavisi olarak kullanılan *Nigella sativa*'nın yüzlerce senelik mucizesini günümüzde de devam ettirdiği anlaşılmaktadır. *Nigella sativa* uzun yıllardır geleneksel ilaç olarak halk hekimliğinde hipertansiyon, romatizma, gastrointestinal hastalıklar, yanıklar, cilt hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, diyabet, konstipasyon, astım, bronşit, diyare, dispepsi, baş ağrısı, baş dönmesi, sarılık, ateş problemlerinin tedavisi amaçlı Orta ve Uzak Doğu da yaygın olarak kullanıldığı da bilinmektedir (70-71). Egzama ve deri hastalıklarında kullanılması da dünya genelinde yaygın olarak benimsenmiştir (69).

Önemli bir filozof ve bilim insanı olan İbni Sina tarafından çörek otunun metabolizma düzenleyici, uyuşukluk ve halsizlik giderici olarak kullanıldığı ve Hippokrates'ında, çörek otunun karaciğer ve gastrointestinal rahatsızlıkların ilacı olarak tanımladığı bilinmektedir. Dioscorides eserlerinde çörekotundan *Melanthion* adıyla söz etmişlerdir. Eski Mısır kralı Tutankhamen'nin mezarında çörek otu tohumlarına rastlanmıştır. Kleopatra çörek otu yağını güzel ve sağlıklı görünmek için kullanmıştır. Firavunlar döneminde, şahsi doktorlarının her zaman çörekotu bulundurup, gerek yemek ziyafetlerinde ve sonrasında ölçüsüz şekilde hazmı kolaylaştırma amaçlı gerekse soğuk algınlığında, baş ağrılarında, diş ağrılarında ve iltihaplı durumlarda tedavi amaçlı kullandıkları bilinmektedir. Özellikle Tıbbi Nebevi'de geçtiği için, İslam ülkelerinde özel bir öneme sahiptir. Ayrıca; Hz. Muhammed (S.A.V.) bir hadislerinde "Çörekotuna kıymet verin, zira o ölümden başka her derde şifadır" demiştir (72). Ayrıca doğu ülkelerinde üç bin yıldan beri "Nigella Sativa" cinsi saf çörekotunun yağından elde edilen karışımların tedavi edici ve onarıcı etkisi ile tabii ilaç olarak kullanıldıkları ve

büyük rağbet gördükleri bilinmektedir. Çörekotu avrupa ülkelerinde ortaçağ'ın başlarında önem kazanmaya başlamış, 9. yüzyılda Alman kralları olan Büyük Karl ve Ludwig der Fromme ülkelerinde çörek otu tarımının yapılmasını başlatmışlardır. Onsekizinci yüzyıla kadar çörek otu yılan ısırıkları ve kuduz ile tümör tedavisinde, ayrıca antienflamatuvar ve süt artırıcı olarak çeşitli amaçlarla kullanılmıştı. Batılı ülkelerde üzerinde pek durulmayan çörek otunun önemi 20. yüzyılın sonunda tekrar artmıştır (73,74). Günümüzde tıp dünyası, Mısır' ın bazı bölgelerinde yetişen doğal "nigella sativa" cinsi çörekotu' ndan ekstrakte yağın kanser ve birçok hastalığın tedavisinde çok iyi etkilere sahip olduğunu düşünmektedir.

Çörekotu yağı uzun süre kullanıldığında vücutta immün sistemi normalleştirdiği, savunma etkisini arttırdığı söylenmektedir. Doğal çörekotunun ve yağının kanser hücrelerine, ayrıca bronşit, astım, şeker hastalıkları, yüksek tansiyon, bağırsak mantarları, mide ve bağırsak gazları, egzamalar, soğuk algınlıkları, grip, iktidarsızlık, hafıza kayıpları, mide ve bağırsak hastalıkları, böbrek taşları, yorgunluk, diş eti kanamaları ve diş eti hastalıkları konularında son derece etkili olduğu, bunlar ile birlikte vücutta besin maddelerinin enerjiye dönüştürülüp yakılmasında etkili bir zayıflatma aracı olduğu da söylenmektedir. Nigella sativa otu tohumlarının grip, farenjit, karın ağrısı, paralizi ve birçok hastalığın tedavisi içinde kullanıldığı da bilinmektedir (75).

### **3.2.1. Nigella Sativa Yağı İle Yapılan Çalışmalar**

Son yıllarda uzmanlara göre, bilim dünyasında çörekotu yağının hemen her derde deva olduğu konuşulmaktadır. 1959' dan günümüze kadar, birçok bilimsel çalışmada araştırma konusu olan çörek otu yağının, Amerika'da

HYPERLINK Kanser Araştırma Laboratuvarlarında, saf Mısır menşei Nigella Sativa yağının kanser tedavisinde, kemoterapi ile ortaya çıkan en ağır yan etkileri minimuma dūřurerek önemli sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (76).

Ayrıca Nigella sativa yağının kemik iliğindeki gelişme miktarını artırdığı ve tümörlerin büyümelerini başarılı şekilde azalttığı belirlenmiştir. Bunun sonucunda, bağışıklık sisteminin uyarılarak hücrelerin virüslerden temizlenmesini sağladığı ve korucu özellik gösteren interferon üretimini arttırdığı tespit edilmiştir. Bilim insanları Nigella Sativa'nın diyabet tedavisinin esas zemininde yer alan glukoz düzeylerini de dūřrdęn tespit etmişlerdir. Yapılan araştırmalar AIDS konusunda da, çörek otu yağının bağışıklık sisteminde yer alan yok edici hücrelerin aktivitelerini arttırdığı aynı zamanda yardımcı ve bastırıcı T hücreleri arasındaki oranı da etkileyip savunma sistemi üzerinde şaşırtıcı etkiler meydana getirdiğini göstermektedir (76). Nigella sativa, antibakteriyel, anti-tümör, diüretik ve tansiyon dūřrc, genoprotektif, karaciğer koruyucu, antidiyabetik ve bronkodilatör gibi etkinliği ve östrojenik aktivite, immunomodulatr olmak üzere tedavi amaçlı geniş bir yelpaze içinde geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır (76). Çörek otu tohumu ve tohumundan elde edilen preparatlar yüzyıllardan beri soğuk algınlığı, bař ağrısı, astım, gaz giderme, idrar söktürücü, sarılık, birçok romatizmal hastalıkta ve iltihaplı hastalıklar gibi sayısız rahatsızlığın tedavisinde halk arasında sıklıkla kullanılmaktadır (69).

Çörek otu tohumu ve bileşenleri ile yapılan çalışmalarda antioksidan özelliği gösterdiği, bunların en önemlisinin de timokinon olup %18,4-24'n oluşturduğu bilinmektedir (77,78). Amerika South Carolina eyaletinde bulunan Kanser Araştırma Enstitüsü Hilton Head Island, Mısır menşei Nigella sativa

yağının kanser tedavisi için kullanılabileceği ayrıca yağında çok güçlü bir immün direnç ayarlayıcısı olduğunu bildirmişlerdir. Çörek otu tohumunun karaciğer sirozu ve fibroze karşı korumada antioksidan özelliğinin rolü olduğu da bilinmektedir (79). Bununla birlikte Nigella sativa yağının vücutta immün sistemi regüle edip normal haline getirdiğini, tümör hücrelerini yok ettiğini ve hücrelere zarar veren viruslardan korumada kullanılabileceğinin altı çiziliyor. Yapılan birçok deneysel çalışmada karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif ve güçlü bir antioksidan olduğu kanıtlanmıştır (80). Yine yapılan başka bir çalışmada lipit peroksidasyonun karaciğer hasarının patogeneğinde en önemli mekanizmalarla ilişkili olduğu (81), bunun yanında çörek otu tohumunun, yağın ve timokinonun lipid peroksidasyonu ve eikozanoid oluşumunu inhibe ettiği belirtilmiştir (77). Başka bir çalışmada; karaciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda, çörek otu tohumunun eritrosit MDA seviyelerini, ALT, AST düzeylerini düşürdüğünü ve düşük olan antioksidan parametrelerinin seviyelerini de arttırdığını belirtmişlerdir (82).

Nigella sativa çekirdeği ekstresi, pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin proliferasyonunu, iskelet kas hücreleri ve adipositlerin glukoz alımını uyarmak için insülin salgılanmasını arttırdığı rapor edilmiştir (83). Yapılan bir çalışmada, Nigella sativa yağının oral uygulaması sonucunda serotonin (5-HT) beyin seviyelerinin arttığı ve beyin 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) seviyelerinin ise önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Ayrıca Nigella sativa yağının ağızdan tekrarlı uygulanması sonrası beyin ve plazma triptofan seviyeleri de önemli ölçüde artmıştır (84).

### 3.2.2. Nigella Sativa'nın Kimyasal Bileşimi

Nigella Sativa tohumlarının kimyasal içerikleri bitkisinin yetiştiği coğrafi bölgeye, iklime, çeşidine ve bitkinin hasat mevsimine göre küçük değişiklikler göstermekle birlikte, tohumlar ortalama %36-38 sabit yağ (doymamış yağ asitlerince zengin), protein, karbonhidrat, saponin, alkoloit ve %0,4-2,5 oranında uçucu yağ içermektedir (85). Sabit yağ bileşiminin %55-60' ı linoleik asit, %21-23' ü oleik asit, %11-13' ü palmitik asit, %1,2' si miristik asit, %2,9' u stearik, %1,7' si eikasodienoik asit ve az miktarda araşidik asitten oluştuğu bildirilmiştir (86,87).

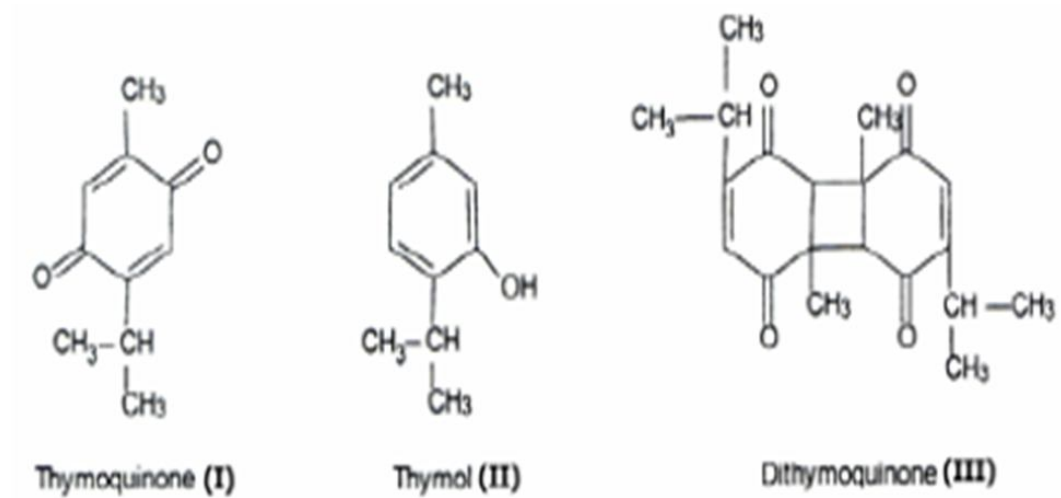
### 3.2.3. Timokinon (TQ)

Timokinon, 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon kimyasal yapısına sahip bir bileşiktir. Çörek otu uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olup; çörek otu uçucu yağında %18,4-24 oranında bulunan 164,2 g/mol molekül ağırlığında birçok biyolojik ve farmakolojik yararı olan koyu sarı renkli kristallere sahip uçucu bir monoterpen kinondur (88-89). TQ'un ilk defa 1963 yılında El-Dakhkhny tarafından yapılan bir çalışma ile izole edildiği bildirilmiştir (90, 91). Nigella sativanın ana bileşeni TQ olmakla birlikte, timol, ditimokinon, timohidrokinon bileşiklerinin (Şekil 3) de bu bileşime eşlik ettiği yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi yöntemleri ile gösterilmiştir (92, 93).

Sentetik uyuşturucuların kullanımı hakkında oluşan kaygılar nedeniyle doğal ürünler, özellikle geleneksel tıbbın kullanımı son yıllarda artış göstermektedir. Bitkisel ilaçların geniş kullanım alanları insan sağlığı üzerindeki etkileyici aktivitelerini araştıran bilim adamları, şifalı bitkiler ve onların aktif

bileşenleri yönünden *Nigella sativa*yı umut verici şifalı bitkiler sınıfına koymuştur. *Nigella sativa* tohumları çeşitli kimyasal bileşenler içerir; bunlar arasında sabit ve uçucu yağ, protein ve amino asitler, karbohidratlar, alkaloidler, organik asitler, saponinler, ham lifler, vitaminler ve mineraller bulunmaktadır (94).

NS tohumlarının, en önemli biyolojik aktif bileşiği olan timokinon, sabit ve uçucu yağın en bol bileşenidir (77). TQ özellikle bir antioksidan ve anti-enflamatuar madde olduğu gibi ayrıca doğal tedavi edici madde olarak son zamanlarda yoğun bir şekilde dikkate alınmaktadır. Timokinon protein-ilaç etkileşimleri ve ilaçların farmakolojik özellikleri üzerinde önemli bir faktördür. TQ-proteinin bağlama kapasitesinin tavşan ve insan plazmasında tahmin edilen yüzdeleri, sırasıyla %99,19 ve %98,99 olduğu bilinmektedir (95). Doğal bir immünomodülatör olan TQ bağışıklık sistemini güçlendirir. Ayrıca oksidatif stres kaynaklı serbest radikallerin patogeneze karşı vücudun korunması için oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda bir tedavi aracı olduğundan doğal anti-oksidan bileşik olarak kullanımına ilgi artmıştır.



Şekil 3. *Nigella sativa*'nın temel bileşenleri.

GSH, SOD, katalaz (CAT), glutation-S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimler, hücrelerin antioksidan sistem havuzunu oluşturmaktadır. Bu enzimler iyi birer antioksidan olduklarından serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarı nötralize ettikleri bilinmektedir (96) . Timokinon, plazma ve karaciğerde GST ve GSH -Px, SOD ve glutation redüktaz aktivitesini arttırarak, antioksidan kapasiteyi geliştirmektedir (97,98).

Serbest oksijen radikallerinin üretimi bazı ilaçların toksik etkilerine ait mekanizmaların sonucu ortaya çıkmaktadırlar. Serbest radikal üreten maddeler ve timokinonun koruyucu etkileri ile sitoplazmada meydana gelen çeşitli oksidatif hasarlara karşı çeşitli organlar üzerinde koruyucu özelliklere yol açtığı bilinmektedir (98).

#### **3.2.4. Timokinon Etkileri**

TQ'un antioksidan, antimikrobiyal, antitümöral ve antikanserojenik, analjezik ve antiinflamatuvar, antidiyabetik, antialerjik, antihiperlipidemik ve antihiperkolesterolemik etkilerinin yanı sıra sindirim sistemine, sinir sistemine, solunum sistemine, boşaltım sistemine, immün sisteme, karaciğere, dolaşım sistemine, kemiklere ve bunun gibi birçok mekanizmada olumlu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (99).

Diyabet organizmadaki insülin sentezi yetersizliği ya da insülin direncinden kaynaklanan şiddet derecesi kişiden kişiye değişen metabolik bir hastalıktır. Deneysel olarak indüklenmiş diyabetik hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, Timokinonun hipoglisemik ve antidiyabetik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (100,101). TQ'un insülin sekresyonu üzerindeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, TQ'un, insülin sekresyonunu

artırarak glukoz yıkımını artırdığı ve glukoneogenezi engelleyerek kan glukoz düzeyinin düşmesini sağladığı belirtilmiştir (102). Geçmişe yönelik kan glukoz düzeyi incelemesinde HbA1C klinik öneme sahiptir. TQ'un etkisinin araştırıldığı bir çalışmada total HbA1C düzeyini önemli derecede düşürdüğü bildirilmiştir (102). Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan farelerde gebelik döneminde TQ verilmesinin embriyoların maturasyonu ve büyüklüklerinde artışa neden olduğu, bunun yanında serbest radikal miktarını azaltıp embriyo malformasyon oranlarını düşürdüğü tespit edilmiştir (103). Böylece gebelik döneminde de TQ kullanımının son derece yararlı olduğu ortaya konmuştur.

### **3.2.5. Timokinonun Hipoglisemik ve Anti-diyabetik Etkileri**

Genellikle insanlarda birçok problemin kaynağında diyabet yer almaktadır. Diyabet, kardiyovasküler hasar, nefropati ve nöropati gibi kronik komplikasyonlar ile ilişkili etkilere neden olur. TQ birçok değerli farmakolojik etkilere sahip ayrıca anti-diyabetik aktivitelere sahiptir. Diyabet için bitki ilaçları tedavisi bilimsel inceleme sonuçlarına göre geleneksel tıp tedavisinde kullanılan bitkilerin 1200 türünde alternatif ilaçların geliştirilmesi ve faaliyetleri incelenmiş ve diyabet tedavisinde kullanılan Nigella sativanın anti-diyabetik olduğu bildirilmiştir (104).

Gestasyonel diyabette TQ, kan şekeri düzeylerini normalleştirmiş ve anti-hiperglisemik etkileri artırmıştır. Diyabet durumunda günlük olarak verilen TQ (30 gün süre ile 50 mg / kg) ile glukoneogenezde azalma görülmüştür. TQ glukoneogenetik enzimlerin sentezini baskılayarak doğrudan insülin ile ilgili olmadan glukoz düşürücü etkisi göstermiş ve tedavi edilen hastalarda olumlu sonuç alınmıştır (105). Timokinon, STZ-nikotinamid uygulamasıyla oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda glisemik durumunu iyileştirmiştir. Timokinonun 6 hafta

boyunca oral uygulanması, plazma glukozunda önemli bir azalmaya ve insülin düzeylerinde artış ile sonuçlanmıştır. TQ, glukoz kullanımını arttırdığı halde hepatik glukoz üretimini azaltarak bozulmuş karbonhidrat metabolizmasını normalleştirmiştir (105).

Timokinon 80 mg / kg dozda uygulandığında glukoneogenetik enzimler glukoz-6-fosfat ve fruktoz-1,6-bisfosfataz aktiviteleri azalmıştır (102). TQ ile farelerin tedavisinde diyabet kaynaklı doku MDA ve serum glukoz artışlarında azalma ve artan serum insülin ve doku SOD konsantrasyonları saptanmıştır. TQ DNA hasarı, ve oksidatif stresi azaltarak korunmuş beta hücre bütünlüğü de dahil olmak üzere STZ nin toksik etkilerinin en gelişmiş şekilde engeller. Bu nedenle, anti-diyabetik etkisi beta-hücrelerinin hücresel bütünlüğü ve hücre içi yapıların iyileştirilmesi kısmen TQ kaynaklı olabilir (106).

Pankreas dokusunda SOD seviyesinde ki artış ile gebelik ve laktasyon dönemlerinde gestasyonel diyabet düzenlenmesinde TQ etkili olmuştur (107). Timokinonun, annelerin bağışıklık durumu ve diyabetik çocuklarında T hücrelerinin çoğalması, IL-2 düzeyi ve T-hücrelerine restoratif etkisi saptanmıştır (108).

### **3.3. Nörotrofik Faktörler**

Nörotrofik faktörler; gelişimi ve korunması büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Nöronların büyümeleri için gerekli desteği vererek hücrelerin hayatta kalmasını sağlamanın yanı sıra, hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkileri de vardır. Bu işlevleri hücre zarı alıcılarına bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirirler (109).

Kimyasal ileticilerin yetersizliğinin noradrenalin (NA) ve serotonin başta olmak üzere monoamin yetersizliğine bağlı olduğunu ileri süren “Monoamin Hipotezi” monoamin düzeylerinin ve monoamin alıcısı sayılarının normal olmalarına karşın, alıcıların distalinde moleküler kaynaklı bir yetersizlik olduğunu ileri sürmektedir. Monoamin reseptörlerinden sinyal iletimindeki olası bir bozukluğu açıklamak üzere önerilen bir aday mekanizma, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) hedef genidir (110).

### **3.3.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)**

BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. BDNF geni ile sentezlendiği ve nörotrofin ailesinin bir üyesi olduğu kabul edilen BDNF bir salgı proteini olup, beyinde ve periferde bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca BDNF nöronların gelişmesinde, canlılığının ve işlevlerinin idame ettirilmesinde önemli rol oynar.

Beyinde yaygın olarak bulunur, ağırlıklı şekilde nöronlarda sentezi gerçekleşir ve hipokampus ve serebral kortekste en fazla bulunur (111). Beyindeki nörotrofinlerin en bol bulunanı BDNF' dir. BDNF' nin en önemli işlevsel özellikleri: Nöronları koruması ve nöronların hayatta kalımını sağlamasıdır (112). Beynin gelişme döneminde immatür nöronların gelişmesini ve farklılaşmasını sağlar. BDNF nöronların büyümesi, sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin idamesi için önemli bir moleküldür. Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişmesini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Böylece nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (109). BDNF ve serotonin birbirleriyle etkileşim halinde sinaptik plastisite ve nörogenesi düzenlemektedir

(113). Ayrıca yapılan prelinik çalışmalarda BDNF'nin düzeyindeki artışın serotonin taşıyıcı proteinin düzeyini de artırdığı gözlenmiştir. BDNF düzeyi düştüğünde ise serotonin taşıyıcı protein düzeyinin düştüğü ve sinaptik aralıktaki serotonin düzeyinin arttığı da gözlenmiştir (114).

BDNF, nrojenizasyon, sinaptik plastisite ve hücre canlılığını teşvik ederek beyin gelişimi ve plastisitesinin korunmasında önemli roller üstlenir. Beyinde korteks ve hipokampus gelişimi sürecinde BDNF, nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasına yol açarak yeni nesil nöronların canlılığını idame ettirir (115,116). Sinapslarda oluşan BDNF sinyalleri, öğrenme ve hafıza ile alakalı sinaptik g işlemi olan uzun dönemli potansiyasyonu (LTP) geliştirir; BDNF'nin LTP zerindeki etkisi açık şekilde cAMP cevap elementi bağlayıcı protein (CREB) tarafından yönetilir ve CREB ise LTP ve hafıza oluşumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler (117). BDNF gelişme süresince nöron ölümlerinin önlenmesinde de önemli rol oynar ve erişkin beyinde iskemi ve travma gibi stresli olaylar süresince hücre canlılığını destekler.

BDNF sadece nörotrofik bir faktör olarak görev yapmaz. Periferde salgılanan BDNF kan-beyin bariyerini yüksek kapasiteli ve doğunluğa ulaşabilen bir taşıma sistemi ile geçer. BDNF kan lipid ve glukoz profili üzerinde etkilidir, glukoz kullanımını artırır, iştahı azaltır, insülinotropik etkileri vardır ve langerhans adacık hücrelerini korur. Tip-2 diyabette BDNF düzeyleri genelde dşktr (118). Ayrıca kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir (119). Bu yönleri ile BDNF sadece bir nörotrofin değil aynı zamanda bir metabotropindir (118). BDNF'nin bağışıklık sisteminde de rolü olabileceği düşünülmektedir. BDNF monositler gibi çeşitli bağışıklık sistemi hücreleri tarafından da

salgılanmaktadır (120). *In vitro* ortamda sitokinlerin monosit hücrelerinden BDNF salınımını artırdıkları gösterilmiştir (121).

BDNF monositler dışında birçok periferik dokuda da sentezlenebilmektedir. Kalp, akciğer, böbrek, mesane, mononükleer hücreler ve endotel hücreleri BDNF sentezleyebilmektedir (120). Ayrıca dolaşımdaki BDNF trombositler tarafından depolanır ve salgılanır (122). Serumdaki BDNF'nin kaynağının tam olarak neresi olduğu bilinmemektedir. Sıçanlarda görülen beyin ve serumdaki BDNF seviyelerinin matürasyon ve yaşlanma sürecinde benzer değişikliklere uğruyor oldukları bildirilmiş olup, serum BDNF seviyelerinin beyindeki BDNF değişikliklerini yansıtır olabileceği düşünülmektedir (123, 124).

### **3.4. Sitokinler**

Hücreler arası sinyal iletiminde rol oynayan sitokinler, peptit ve glikoprotein yapısında 20-30 kDa arasında molekül ağırlığına sahip moleküllerdir. Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynarlar. 20. yüzyılın başlarında ortaya atılmış yangı (inflamasyon) ve kompleks etkileşimleri hakkında ilk bilgiler ışığında lökositlerin yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadıkları belirlenmiştir (125). Sitokinlerin aktivitelerinden ilk kez 1926 yılında söz edilmiş ve sitokinlerin damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri, lökositlerden salgılanan solubl ürünler oldukları bildirilmiştir. Araştırmalar daha sonraki yıllarda yoğunlaşmış ve 2. Uluslararası çalışma topluluğu 1979'da birçok sitokinin sadece tek bir hücreden değil, birden fazla hücreden üretildikleri ve immün sistemin değişik hücreleri arasında kompleks etkileşim içinde bulduklarını belirtmişler. Bu tarihten sonra

lökositlerden salınan birçok sitokin interlökin olarak adlandırılmaya başlamıştır (125).

Adipositlerce salınan sitokinler, inflamasyon düzenleyici ve sinyal molekülleri, “adipokin” adını alırlar ve leptin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6, resistin ve adiponektin adipokinlerdendir (126). Bu inflamasyon belirteçlerinin, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (127, 128). Günümüzde yapılan birçok çalışmada sitokinlerin immun sistem hücreleri dışında fibroblastlar, dendritik hücreler, parietal hücreler, osteoblast, düz kas hücreleri, hepatositler, çizgili kas ve sinir hücresi fonksiyonlarında da önemli düzenleyici ve dengeleyici görevler üstlendiği ortaya çıkmıştır. Sitokinlerin etkileri ve işlevleri hakkındaki bilgiler sürekli yenilenerek, her geçen gün farklı bir boyut kazanmaktadır (129).

Th1 (pro-enflamatuvar) ve Th2 (anti-enflamatuvar) hücreler tarafından üretilen sitokinler pek çok infeksiyon, otoimmün ve malign hastalıkların patolojisine etki etmektedir, Sitokin profilleri arasındaki bireysel farklılıkların bir kısmı, sitokin genlerinin düzenleyici bölgelerindeki allerjik polimorfizmlere bağlı olarak ortaya çıkar (130). Bu sınıflandırmaya göre TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Th1 sitokinleri olarak tanımlanırken, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 Th2 sitokinleri olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar bu sınıflandırma sistemi hayvan modellerinde oldukça yararlı olsa da, insanın immün sistemini anlamak için tam olarak adapte edilememektedir. Buradaki temel sorun, insandaki çoğu sitokinin ortak yollarını takip etmesi nedeniyle Th1 ve Th2 sitokin ayırımına gidilememesidir.

Sitokinler (özellikle TNF- $\alpha$  sistemi) ve kilo alımı arasındaki ilişki bilinmektedir (131). Obezlerde kilo kaybı ile miktarı azalan, dolaşımdaki TNF- $\alpha$

'nın en büyük kaynağı deri altı yağ dokusudur (132). Adiponektin ve insülin üretimini azaltırken, leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır (133). TNF- $\alpha$ 'nın yağ hücre kültürlerinde insülinin etkisini bloke ettiği görülür (134). Eski tarihli çalışmalar artmış inflamatuvar markerları obezite için major bir etken olarak tanımlamıştır.

Yapılan bir çalışmada Bastard ve arkadaşları; Leptin, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki düzeylerini, sağlıklı zayıf kadınlarda diyabeti olan ve olmayan obez kadınlara kıyasla daha düşük bulmuşlardır (135). Bu kişilerin beden kitle indeksi (BKİ) değerleri ile IL-6, TNF- $\alpha$  ve leptin serum konsantrasyonlarının belirgin korelasyon içinde oldukları böylece bu sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinin kısmen de olsa yağ dokusu üretimini kontrol ettiğini göstermektedir. C reaktif protein, inflamatuvar akut faz proteindir ve insanlarda TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 dengesi sonucu üretildiği bilinmektedir. Serum IL-6 ve CRP düzeyleri arasındaki ilişki günümüzde bazal durumda CRP serum düzeylerinin yağ dokusu IL-6 sekresyonu ile ayarlandığı fikrini doğrular niteliktedir (136).

Etkilerini otokrin ya da parakrin şekilde gösteren sitokinler, hormona benzemektedirler fakat birlikte özelleşmiş dokulardan değil de farklı hücreler tarafından üretildikleri için hormon kabul edilemezler (137). Yapılan çalışmalar çok sayıda hastalığın tedavisinde veya patogenezinde sitokinlerin rolü olduğuna dikkat çekmektedir.

Organizmada bağışıklık sistemini düzenleyen sitokinlerin yaşam için vazgeçilmez oldukları ayrıca vücuttaki düzeylerinin yaşlanmaya bağlı olarak düştüğü ve basit bir enfeksiyondan kansere kadar geniş bir yelpazede birçok

hastalığa karşı savunmasız hale gelinebileceği kabul edilmektedir (125). Sitokinlerin kontrol dışı veya aşırı üretimi ile de çok sayıda klinik belirtilerin ortaya çıktığı konusunda bulgular gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin, IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 gibi bazı sitokinler immün reaksiyonların yanı sıra inflamasyonun başlamasında da önemli rol üstlenmektedirler (138).

Sitokinler, gösterdikleri biyolojik aktivitelerine göre, proinflamatuvar [TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 ve gamma interferon (IFN $\gamma$ )] ve antiinflamatuvar (IL-4, IL-10 ve IL-13) sitokinler olarak sınıflandırılabilir (138). Önemli sitokinlerden biri olan IL-6, IL-10 salınımını tetiklemekte ve bu özelliğinden dolayı hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar sitokin olarak görev yapmaktadır (139). Her iki gruba giren sitokinler arasındaki denge ve uyumun bozulması zararlı etkiler oluşturabilir (140). İki farklı tipe sahip olan TNF- $\alpha$ , aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreler tarafından sentez edilen TNF- $\alpha$  ve T lenfositlerinden salınan TNF- $\beta$  organizmada meydana gelen yangısal olaylarda ilk olarak uyarılan sitokindir (141). Daha sonra TNF'yi takiben dolaşıma IL-6 ve IL-1 $\beta$  salınır (142,143). Yapılan araştırmalarda çoklu organ yetmezliklerinde IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın ilişkili olduğu saptanmıştır (144,145). Sitokinlerin en çok kabul gören sınıflandırmalarından birisi de aşağıdaki gibidir:

1. Büyüme faktörleri
2. Lenfokinler (interlökin-1 alfa ve beta, interlökin 2,3,4...)
3. Koloni stimüle eden faktörler
4. Transforme edici büyüme faktörleri
5. Tümör nekroz faktörleri (TNF- $\alpha$  ve  $\beta$ )
6. İnterferonlar (146).

#### **3.4.1. İnterlökin-6 (IL-6)**

İnterlökin-6: Sinovyal dokudaki enflamatuvar hücreleri arttırarak, kondrositlerin proliferasyonunu stimule ederek, matriks metalloproteinaz (MMP)

sentezi ve proteoglikan üretim inhibisyonunu IL-1 etkisi ile artırır. Bununla beraber, IL-6 matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) üretimini de indükler ve bu yolla enzim hasarı oluşumunu azaltan feed back mekanizmasında rol aldığına inanılmaktadır (147,148).

İnsan IL-6'sı ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononukleer hücrelerin kültür süpernatantlarında, B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur. 1985 yılında insan IL-6'sı saflaştırılmış ve 1986'da IL-6 DNA'sının amino asit dizisi ortaya konmuştur. IL-6, 26 kDa ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur (148,150). Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir (151). Interlökin 6, B hücre stimulatör faktör II (BCSF II), interferon b2 (INF b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır (146). Interlökin 6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü artırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son döneminde etkili olduğunu gösterir (152).

Hedef hücreye bağlı büyümeyi sağlayarak farklı dokuların büyüme ve gelişimini sağlayan çok fonksiyonlu bir sitokin olan IL-6'nın önemli görevleri

arasında, B-hücrelerinin farklılaşması (immunglobulin salınımı), değişik B-hücrelerinde büyümenin uyarılması, hepatik akut faz yanıtın oluşumu, makrofajların ve T-hücrelerinin etkinleşmesi ve nöronal farklılaşma sayılabilir (153). IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki, bunu C-reaktif protein, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon, yangı ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir ve karaciğerde interlokin 6'nın kontrolü altında sentezlenir. Diabetes mellitusun da akut faz yanıt ve IL-6 ile ilişkili olduğu, Tip 2 diyabette sialik asid,  $\alpha$ -1 asid glikoprotein, CRP, serum amyloid A gibi akut faz reaktanlarının ve IL-6 düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir (154).

#### **3.4.2. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)**

TNF- $\alpha$ , ilk kez 1975 yılında Carswell ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve sistemik inflamatuvar yanıtta ilk tanımlanan sitokindir. Buna ek olarak insülin direnci, obezite ve diyabet gelişimi ile ilişkisi kanıtlanmış bir moleküldür (155). Esas olarak monosit, lenfosit, yağ doku ve kas doku tarafından üretilmektedir, TNF- $\alpha$ 'nın düzensiz üretimi, obezite ilişkili metabolik sendrom patogenezinde pay sahibidir (156). İlk defa, yağ hücresinden salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden TNF- $\alpha$ ,  $\alpha$ -makrofajlarından da salgılanan bir sitokindir (157). TNF- $\alpha$ 'nın insülin rezistansı gelişimi üzerindeki etkisi şu şekilde açıklanabilir; adipositlerden serbest yağ asidi salınımını artırır, yüksek konsantrasyonlarında insülin duyarlılığını arttıran adiponektin sentezini bloke eder ve insülin reseptör substratın fosforilasyon aktivitesini engeller (158).

İlk tanımlandığı dönemde endotoksinler ile indüklenen ve sarkomlarda hemorojik nekroza neden olan bir glikoprotein olarak tariflenen TNF- $\alpha$ 'nın zaman içinde birçok inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign olayda rol oynadığı tespit edilmiştir (159). TNF- $\alpha$ , çok sayıda sitokin tarafından oluşturulan peptid mediyatör ailesinin bir üyesidir.

Organizmada TNF- $\alpha$  üretimi farklı zamanlarda farklı hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Örneğin, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmayı takiben asıl olarak monosit ve makrofajlar, bakteriyel yükün fazla olduğu durumlarda T hücreleri ve erken alerjik yanıtta mast hücreleri TNF- $\alpha$  sentezlemektedir (160). TNF- $\alpha$  doğal ve kazanılmış immünite, hücre proliferasyonu ve apoptoziste rol oynayan ve önemli proinflamatuvar özelliklere sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin başta makrofaj ve monositler olmak üzere, T hücreleri, düz kaslar, adipositler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir (159).

Sağlıklı kişilerin serum ve dokularında TNF- $\alpha$  ekspresyonu tespit edilememektedir. Ancak organizma inflamatuvar ya da enfeksiyöz bir uyarı ile karşılaştığında TNF- $\alpha$  üretimi gerçekleşmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın majör biyolojik rolü bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır. Adaptif immünitede TNF- $\alpha$  ve TNFR I önemli rol oynar. Bunlar organizmanın patojene maksimum yanıt vermesini sağlar. TNF- $\alpha$ 'nın iki reseptörü vardır: bunlar p60 ve p80 reseptörleridir. p60 reseptör sinyali insülin ve glukoz transportu ile ilgilidir. p80 reseptörü de insülin direnci patogenezinde etkili ve yağ hücre membranında bulunan reseptörlerdir. p60 aktivasyonu pre-adipositlerin farklılaşmasını inhibe ederken, p80 eksite eder (161).

TNF- $\alpha$  yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini arttırır, tümör hücresinde TNF- $\alpha$  apoptotik etkili olup ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (162). TNF- $\alpha$ , proinflamatuvar ve programlı hücre ölümü yolaklarını TNFR I aracılığı ile gerçekleştirirken doku tamiri ve anjiyogenez fonksiyonunu TNFR II aracılığı ile yapmaktadır (159).

Son yıllarda yaşlılarda görülen artmış pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinin yaşla artan BKİ de dahil olmak üzere pek çok diğer nedeni olabileceği düşünülmektedir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde yaşın da sitokin sistemini etkileyebilecek kritik bir karıştırıcı faktör olabileceği unutulmamalıdır (163).

Uygunsuz ya da artmış TNF- $\alpha$  üretimi organizmaya zarar verebilmektedir. Kanser, kronik infeksiyon ve kronik inflamasyon durumlarında ortaya çıkan anoreksi, kilo kaybı ve protein yıkımı gibi durumlardan TNF- $\alpha$  sorumludur (163).

### **3.5. Biyojenik Aminler**

Biyojenik aminler; alifatik (putresin, kadaverin, spermin ve spermidin), aromatik (tiramin, feniletilamin) veya heterosiklik (histamin ve triptamin) yapıdaki organik bazlar olup, bitkilerde, hayvanlarda ve mikroorganizmaların çeşitli metabolik aktiviteleri sonucu oluşan, düşük molekül ağırlıklı ve azotlu organik bazlı bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Bu küçük molekül bileşikler aynı zamanda insan ve hayvanlarda hastalığa yol açan toksik bileşiklerdir. Putresin, spermidin, spermin genellikle hayvanlar ve bitkilerde, putresin ve spermidin birçok bakteride görülür. Büyük ölçüde, aminoasitlerin mikrobiyal

dekarboksilasyonu ile oluşurlar (164) ve amino asit dekarboksilasyonu alfa karboksil grubunun amino asitten uzaklaştırılıp ilgili amine bağlanması ile gerçekleşirler. Küçük miktarları bitki ve hayvan hücrelerinde biyosentez yoluyla oluşur (165).

Biyojen aminlerin üretimi, hem dekarboksilaz enzim üretme yeteneği olan mikroorganizmaların varlığına hem de uygun kofaktör veya bir indükleyici ile dekarboksilaz enzim sentezi için koşulların uygun olmasına ve ortamda kullanılabilir miktardaki amino asit konsantrasyonuna bağlıdır. Bir amin işleme hücresinde aminler depolanmaz ya salgılanır yada sentezlendikten sonra hemen yok edilir. Biyojenik aminlerin biyosentezinde L- aminoasit dekarboksilaz aktivitesi ve bir anahtar enzimi rol oynar. Diğer taraftan transferaz reaksiyonları pek çok durumda oksidaz ile karbon iskeletinin oksidasyonu amino gruplarının ayrılmasını ve yıkılmasını içerir. Memeli hücrelerinde mono, di ve poliamin oksidazları belirlenmiştir. Bu enzimler arasında transferaz tepkimeleri de yer alır.

Ayrıca katekolaminler dihidroksil fenolik bir halka ile karakterize organik bileşiklerdir. Epinefrin (E), Norepinefrin (NE) ve Dopamin bu ailenin en önemli üyeleridir. Katekolaminlerin biyosentetik yolu L-tirozin ile başlayıp DOPA dekarboksilaz enzimiyle dopamin, noradrenalin ve adrenaline kadar devam eder ve biyolojik olarak hızla sempatik sinir uçlarına etki ederler. Biyojenik aminlerin çoğu, insan ve hayvanlarda önemli fizyolojik ve vazomotor etkilere sahiptir. Özellikle histamin ve tiramin hasar, inflamasyon veya alerjik reaksiyona bağlı olarak veya astım semptomlarında vücudun her bir dokusu tarafından salınır (166,167). Histamin, kalıtım ve immün sisteminde merkezi rol oynar (168).

Putresin, spermidin ve spermin nükleik asit fonksiyonlarının düzenlenmesi, protein sentezi ve membran stabilizasyonunda önemlidir.

Santral noradrenerjik nöronlar retiküler aktive edici sistemin bir parçasıdır ve uyanıklık ile uyarılmayı devam ettirmede önemli rol oynarlar. Ayrıca çevreye karşı verilen tepkilerin kontrol edilmesi, dikkat, öğrenme, bellek, duygudurum düzenlenmesi, dürtü kontrolü ve motivasyon seviyelerine de etkilidirler (169).

Serotonerjik sistemin duygudurum düzenlenmesi, korku ve anksiyete, öğrenme ve bellek, bilişsel kontrol, iştah ve yemenin düzenlenmesi, uyku, cinsel işlevler, dürtü kontrolü, gelişimsel davranışın düzenlenmesi, impulsivite ve irritabilite üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (170).

Çalışmanın amacı; metabolik sendrom sonrası, Nigella sativa yağının, lipid profili, insülin düzeyleri, biyojenik aminler, sitokinler, oksidatif stres ve özellikle BDNF ile ilişkilerini ortaya koyarak hastalığın etyopatogenezinde bu moleküllerin ne gibi rollerinin olacağını ve Nigella sativa yağı'nın bu parametreler üzerine etkilerinin araştırılarak tedavide kullanılabilirliğinin ortaya konulması hedeflenmektedir.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Deney Hayvanları ve Deneysel Çalışmasının Düzenlenmesi

Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Çalışmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Tarih: 26.03.2014, Toplantı: 2014/8, Karar No: 80) çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı.

Bu çalışmada ağırlıkları ortalama 200-240 gram Sprague-Dawley cinsi sekiz haftalık olan 21 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edildi ve bakımları aynı merkezde yapıldı. Deney öncesi ve deney sırasında tüm hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık fotoperiyodunda 22-24 °C sabit ısıdaki odalarda barındırıldı. Hayvanların beslenmesinde standart pellet yemi ve içme suyu kullanıldı. Kontrol grubu dışındaki gruba MS oluşturmak amacıyla 10 hafta süreyle çeşme suyuna eklenmiş % 10'luk fruktoz + standart pellet yemi diyeti uygulandı (171).

Sıçanlar her bir grupta 7 sıçan olmak üzere üç gruba ayrıldı. Sıçanlara çalışma süresince standart sıçan diyeti, fruktoz ve *Nigella Sativa Yağı* oral olarak verildi.

Grup 1 (n=7): Kontrol grubu. On hafta süreyle ad libitum standart beslenme uygulanan grup.

Grup 2 (n=7): MS grubu. On hafta süreyle içme sularına %10'luk fruktoz konularak metabolik sendrom oluşturulan grup.

Grup 3 (n=7): MS+NSY grubu. On hafta süreyle içme sularına %10'luk fruktoz konularak metabolik sendrom oluştuktan sonra dört hafta *Nigella sativa* yağı uygulanan grup (172).

Deney süresi boyunca sıçanların ağırlıkları haftalık olarak ölçülüp kaydedildi. Deney sonunda (Grup 1 ve 2 deney başlangıcından 10 hafta sonra, Grup 3 ise 14 hafta sonra) tüm sıçanlar uygun ortam ve şartlarda dekapite edildi ve çalışmanın sonuçlarının inceleneceği parametreler için uygun kan örnekleri alındı (172).

#### **4.2. Nigella Sativa Yağının Uygulama Şekli**

Kontrol grubuna ve fruktoz ile MS oluşturulan gruba Nigella sativa yağı uygulanmadı. Grup 3'teki sıçanlara, fruktoz ile MS gelişim süresini takiben on haftadan sonra dört hafta süreyle *Nigella sativa* yağı uygulamasına başlandı tedavinin koruyucu rolü ve tedavi edici etkileri araştırıldı.

*Nigella sativa* yağı Metabolik sendrom oluşturulmuş sıçanlarda (3. çalışma grubuna) dört hafta süreyle günde 0,1 ml oral gavaj yoluyla verildi (172).

#### **4.3. Laboratuvar Analizleri**

Biyokimyasal incelemeler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Alınan kan örnekleri jelli düz biyokimya tüplerine alındı, 4000 rpm'de 5-10 dakika santrifüj edilerek ve sırası ile serum ve plazmaları elde edildi. Ependorf tüplerine aktarılarak, bu serum ve plazmalar -20 °C'de muhafaza edildi ve çalışma gününe kadar saklandı.

Düz biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri deney günü çözdürüldükten sonra serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL düzeyleri uygun kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak ve TAS, TOS düzeyleri de uygun kitler kullanılarak kolorimetrik olarak Siemens Advia 2400 marka otoanalizör cihazı kullanılarak ölçüldü.

İnsülin direnci (HOMA-IR) = [açlık insülin (mIU/L) X AKŞ (mmol/L)] / 22,5 olarak hesaplandı, insülin direnci için eşik değeri; HOMA-IR>2,5 olarak kabul edilmiştir (173).

Serum total antioksidan kapasite sıçan kiti Fully Automated 3rd Generation (TAS) kullanılarak kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü. ASSAY KIT Katalog no: RL0017 LOT: RL024 kullanılarak 660 nm' de ölçüldü. Birimi: mmol Torolox. Equiv/L.

Serum total oksidan kapasite sıçan kiti Fully Automated (TOS) kullanılarak kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü. ASSAY KIT Katalog no: RL0024 LOT: RL026 kullanılarak 530 nm' de ölçüldü. Birimi: µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./L.

BDNF, IL-6, TNF-α ve İnsülin düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Fırat Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı Laboratuvarı, Elisa Cihazı: ELx50 (yıkayıcı), ELx800 (okuyucu) kullanıldı.

Serum insülin düzeyleri sıçan insülin Elisa kiti (Sunred, katalog no: CUS10016) kullanılarak ve kit kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar 450 nm'de alındı ve sonuçlar mIU/L olarak verildi. Kit sensitivitesi: 0,102 mIU/L, intra-assay Coefficient of variation (CV): < %10, inter-assay CV: < %12'dir, ölçüm aralığı: 0,2-40 mIU/L'dir.

Serum IL-6 düzeyleri sıçan IL-6 Elisa kiti (YH Biosearch laboratory, katalog no: YHB0630Ra) kullanılarak ve kit kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar 450 nm'de alındı ve sonuçlar ng/L olarak verildi. Kit sensitivitesi: 2,49 ng/L, ölçüm aralığı: 5-1000 ng/L, intra-assay Coefficient of variation (CV): < %10, inter-assay CV: < %12'dir.

Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri sıçan TNF- $\alpha$  Elisa kiti (YH Biosearch laboratory, katalog no:YHB1098R2) kullanılarak ve kit kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar 450 nm'de alındı ve sonuçlar ng/L olarak verildi. Kit sensitivitesi: 2,51 ng/L, ölçüm aralığı: 5-1000 ng/L, intra-assay Coefficient of variation (CV): <3,3, inter-assay CV: < 6,9'dir.

Serum BDNF düzeyleri sıçan BDNF Elisa kiti (Boster, katalog no: EK0308) kullanılarak ve kit kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar 450 nm'de alındı ve sonuçlar pg/ml olarak verildi. Kit sensitivitesi: 2pg/ml, ölçüm aralığı: 31.2-2000 pg/ml'dir. intra-assay Coefficient of variation (CV): < %10, inter-assay CV: < %12'dir.

Biyojenik aminler Eureka marka sıçan ticari kiti kullanılarak (dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, 5-HIAA) HPLC cihazı ile kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı.

#### **4.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışma sonrası gruplarda elde edilen veriler Ortalama $\pm$ Standart sapma olarak verildi. Gruplardaki verilerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi, gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. En düşük istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Bazal ve Haftalık Ağırlık Ölçümleri

Deneyde kontrol (grup 1), MS (grup 2), MS+NSY (grup 3) gruplarında kullanılan sıçanların ilk ve son ağırlıkları alındı. Deneye başlandığı tarihte ve deney sonunda 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Fakat ağırlık farklarında anlamlı istatistiksel farklar gözlemlendi. Deneyde kullanılan sıçanlar 1. Grup ve 2. grup 10 hafta ve 3. grup 14. hafta sonra dekapite edildi. Özellikle 3. gruptaki NSY uygulanması, literatür ile paralel şekilde ve 14. hafta sonrası dekapite edilerek değerleri buna göre yapılmıştır (172). Gruplar arasında sıçan ağırlıkları arasındaki ilişki tablo 5’de verilmiştir.

**Tablo 5.** Gruplara Ait Sıçan Ağırlıkları Farkı (Kruskal Wallis, Mann-Whitney U)

	Başlangıç ağırlığı	Son ağırlık	Ağırlık farkları	p
Kontrol (n=7)	243,43±9,86	361,71±42,14	118,14±38,31	p<0,05
MS (n=7)	230,57±18,69	382±34,43	151,43±30,88	p<0,05
NSY (n=7)	240,14±5,01	370,71±33,98	130,57±30,36	p<0,05
p	p>0,05	p>0,05	p<0,05	

Verilere göre ilk ve son ağırlıklar değerlendirildiğinde; ağırlık ortalaması açısından grup 2’nin grup 1’e göre sayısal değer olarak arttığı gözlemlendi. Grup 3 ile uygulanan NSY’nın diğer gruplara göre ve özellikle grup 2’ de ki ağırlık artışını durdurduğu gözlenmiştir. Buna göre ağırlık olarak artmış MS’lu sıçanların artan kilo

alımlarının zamana bağılı olarak *Nigella sativa* yağı ile önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (Tablo 5).

## 5.2. Biyokimyasal Ölçümler

### 5.2.1. Rutin Biyokimya Testleri, Lipid Profili, Açlık Kan Glukozu Düzeyleri

**Tablo 6.** Deney sonu serum glukoz, lipid parametreleri, insülin ve HOMA-IR düzeyleri (Mann-Whitney U testi).

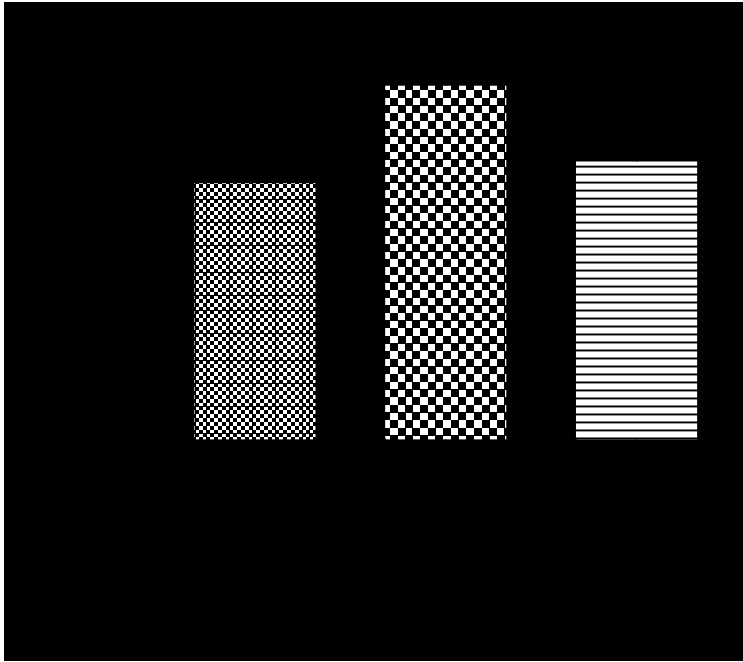
	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=7)	Grup 3 (n=7)	P
Glukoz (mg/dl)	102±4,62	140,14±4,67	110,57±7,35	Grup 1-2, p<0,01 Grup 1-3, p<0,05 Grup 2-3, p<0,01
T.Kolesterol (mg/dl)	68±5,13	84,43±7,63	71,71±6,31	Grup 1-2, p<0,01 Grup 2-3, p<0,01
Trigliserit (mg/dl)	63,71±5,82	97,86±7,17	60,71±6,42	Grup 1-2, p<0,01 Grup 2-3, p<0,01
HDL(mg/dl)	16,86±2,86	11,63±1,86	14,37±1,88	Grup 1-2, p<0,01 Grup 2-3, p<0,05
LDL(mg/dl)	38,4±5,34	53,23±10,01	45,2±7,06	Grup 1-2, p<0,05
İnsülin (mIU/L)	8,19±2,23	10,98±5,13	9,01±1,71	Grup 1-2, p<0,01 Grup 1-3, p<0,01 Grup 2-3, p<0,01
HOMA-IR	2,06±0,09	3,8±0,25	2,46±0,17	Grup 1-2, p<0,01 Grup 1-3, p<0,01 Grup 2-3, p<0,01

*Grup1:Kontrol, Grup2: MS (Metabolik sendrom), Grup3:MS+Nigella sativa yağı*

Çalışma sonucu elde edilen verilere göre biyokimya testleri, lipid profili ve açlık kan glukozu düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Serum glukoz düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna ( $102 \pm 4,62$  mg/dl) göre, MS oluşturulan grupta ( $140,14 \pm 4,67$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p < 0,01$ ) (Tablo 6). *Nigella sativa* yağı uygulanmış 3.grupdaki ( $110,57 \pm 7,35$  mg/dl) glukoz düzeylerinde ise MS oluşturulan 2.gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ( $p < 0,01$ ).

Böylece *Nigella sativa* yağı ile MS oluşturulan grup 3'de glukoz düzeylerinde istatistiksel azalma gözlenmekle beraber, grup 1 ve grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında da anlamlı istatistiksel farklılıklar olduğu görülmektedir (Tablo 6, Şekil 4).

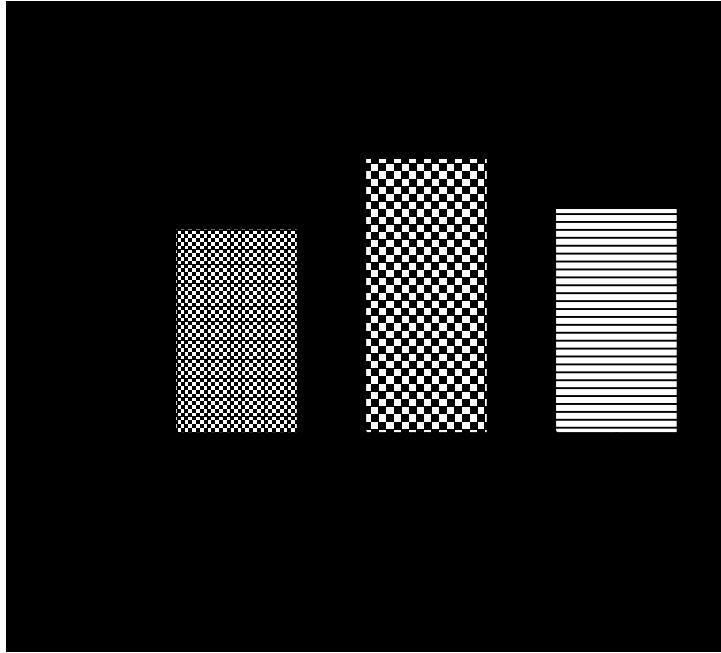


**Şekil 4.** Gruplarda elde edilen serum glukoz düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p < 0,05$  grup 1-3, b:  $p < 0,01$  grup, 1-2 grup 2-3*

Serum insülin düzeylerinde kontrol grubuna (8,19±2,23 mIU/L) göre, MS oluşturulan 2.grupta (10,98±5,13 mIU/L) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (p<0,01) (Tablo 6). *Nigella sativa* yağı uygulanmış 3.grupdaki (9,01±1,71 mIU/L) insülin düzeylerinde ise MS oluşturulan 2.gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi (p<0,01).

MS grubunda artan insülin düzeylerinin *Nigella sativa* yağı uygulanan grupta azaldığı görülmüştür (Tablo 6, Şekil 5). Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında da anlamlı istatistiksel farklılıklar olduğu görülmektedir (p<0,01).

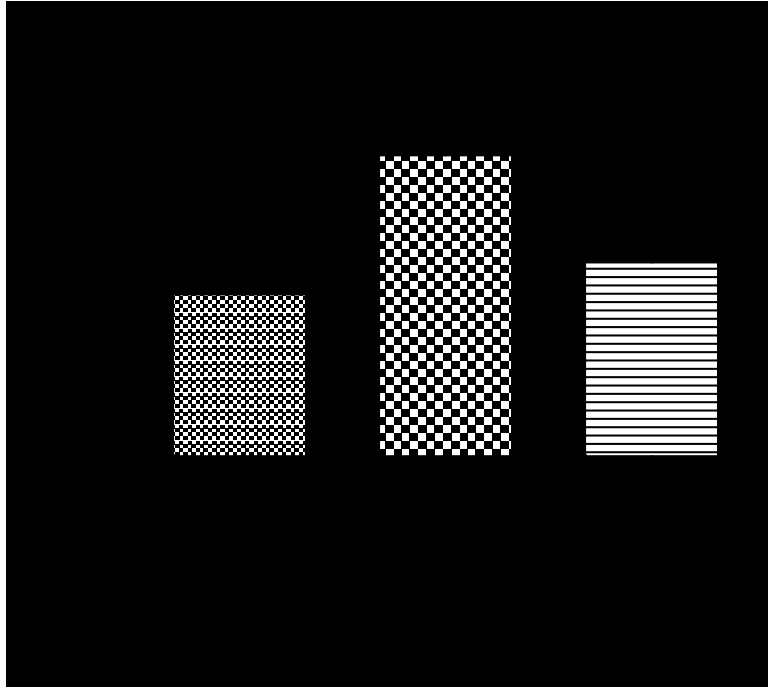


**Şekil 5.** Gruplarda elde edilen serum insülin düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a: p<0,01 grup 1-2, grup 2-3, b: p<0,01 grup 1-3*

HOMA-IR düzeyleri kıyaslandığında; ilk göze çarpan istatistiki açıdan kontrole ( $2,06 \pm 0,09$  mg/dl) kıyasla anlamlı şekilde 2. gruptaki ( $3,8 \pm 0,25$  mg/dl) artış olmuştur ( $p < 0,01$ ). MS grubuna kıyasla Nigella sativa yağı uygulanan grup 3'de ( $2,46 \pm 0,17$  mg/dl) de istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir ( $p < 0,01$ ).

Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artışın gözlendiği MS grubu, Nigella sativa yağı uygulamasıyla MS grubuna kıyasla istatistiksel olarak düşüş göstermiştir (Tablo 6, Şekil 6). Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında da anlamlı istatistiksel farklılıklar olduğu görülmektedir ( $p < 0,01$ ).

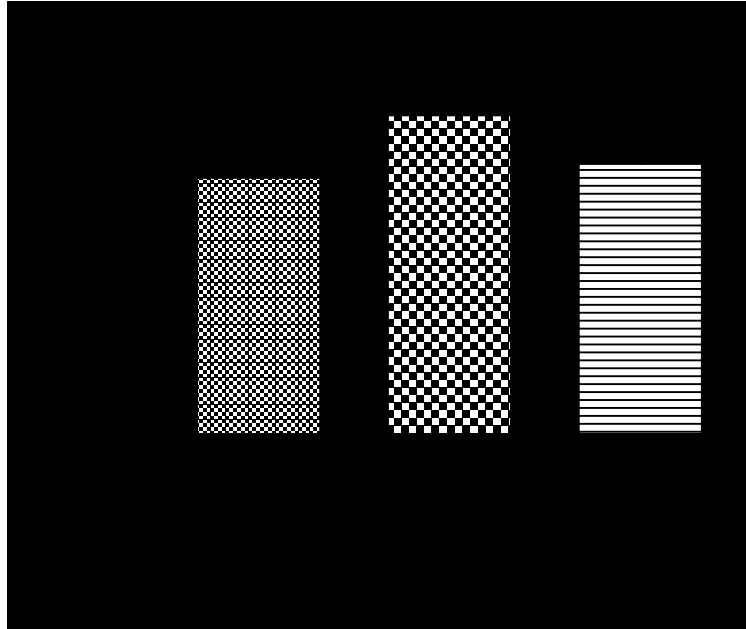


**Şekil 6.** Gruplarda elde edilen HOMA-IR düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p < 0,01$  grup 1-2, grup 2-3, b:  $p < 0,01$  grup 1-3*

Serum total kolestrol düzeylerinde; grup 2'deki (84,43±7,63 mg/dl) kolesterol düzeylerinin kontrol (68±5,13 mg/dl) grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı arttığı ve 3. grupta (71,71±6,31 mg/dl) Nigella sativa yağı uygulaması sonrası MS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (p<0,01).

Ayrıca serum total kolesterol düzeyleri kontrol grubu ile Nigella sativa uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı görülmektedir (Tablo 6, Şekil7).

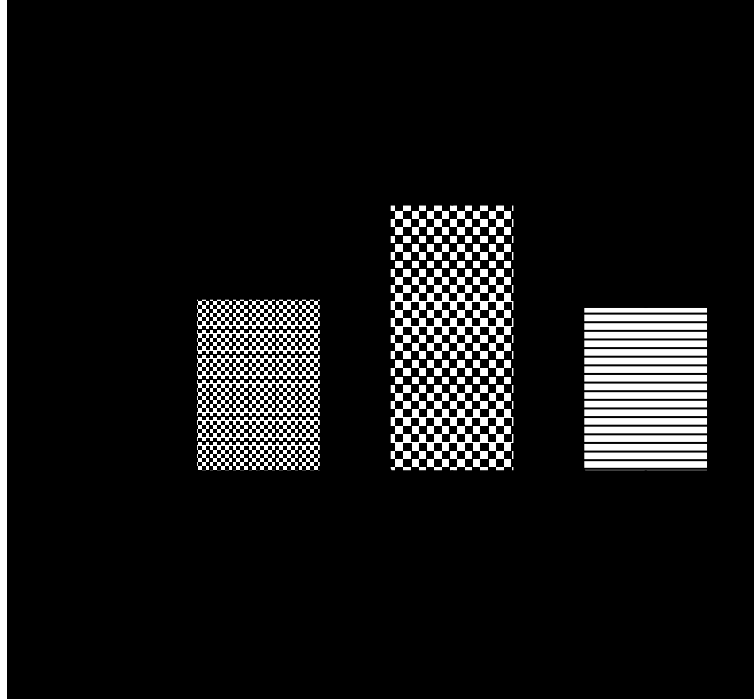


**Şekil 7.** Graplarda elde edilen serum total kolesterol düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a: p<0,01 grup, 1-2 grup 2-3*

Serum trigliserid düzeyleri; grup 2' de ( $97,86 \pm 7,17$  mg/dl) kontrol grubuna ( $63,71 \pm 5,82$  mg/dl) ve MS oluşumu sonrası *Nigella sativa* yağı verdiğimiz grup 3'e ( $60,71 \pm 6,42$  mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,01$ ) yüksek değerler bulundu. Kontrol grubu; grup 2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,01$ ) düşük iken MS oluşturulduktan sonra *Nigella sativa* yağı verdiğimiz grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 6).

*Nigella sativa* yağı uygulanmış grup 3'te, MS grubunda yükselmiş trigliserit değerinin kontrol grubundaki değerinden bile düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 6, Şekil 8).

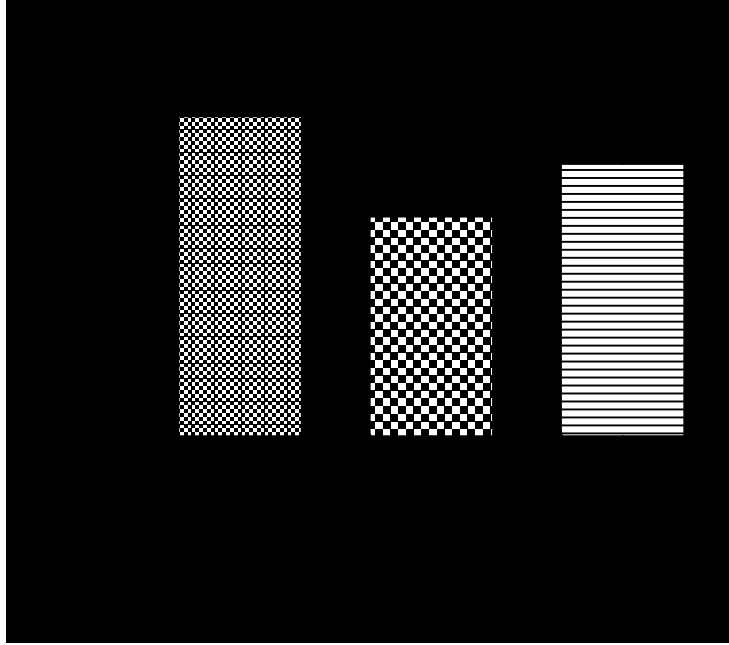


**Şekil 8.** Graplarda elde edilen serum trigliserit düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p < 0,01$  grup, 1-2 grup 2-3*

Serum HDL kolestrol düzeyleri; MS oluşturulmuş grup 2’de (11,63±1,86 mg/dl), kontrol grubuna (16,86±2,86 mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş görülmüştür ( $p<0,01$ ). *Nigella sativa* yağı uygulanan grup 3’de (14,37±1,88 mg/dl) de grup 2’ ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

MS sonrası grup 2’ de kontrol grubuna kıyasla serum HDL kolesterol düzeyindeki düşüşün, grup 3’ de *Nigella sativa* yağı uygulaması ile MS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı arttığı görülmektedir. Grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar olmadığı da tespit edildi ( Tablo 6, Şekil 9).

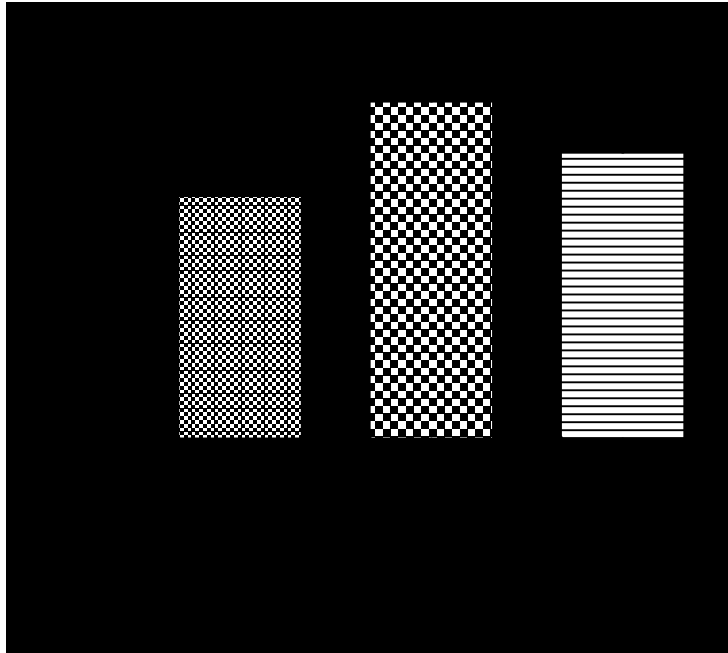


**Şekil 9.** Graplarda elde edilen serum HDL düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p<0,05$  grup 2-3, b:  $p<0,01$  grup 1-2*

Serum LDL kolestrol düzeyleri; MS oluşturulmuş grup 2 ( $53,23 \pm 10,01$  mg/dl), kontrol grubuna ( $38,4 \pm 5,34$  mg/dl) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ( $p < 0,05$ ). Aynı şekilde grup 3’de ( $45,2 \pm 7,06$  mg/dl) ise MS grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olmasada sayısal değer olarak düşmüştür.

MS oluşumu sonucu LDL kolestrol düzeyindeki artışın *Nigella sativa* yağı uygulaması ile kontrole yakın bir değere döndüğü görülmüştür. Grup 1 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamıştır (Tablo 6, Şekil 10).



**Şekil 10.** Graplarda elde edilen serum LDL düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*

*a:  $p < 0,05$  grup 1-2*

Çalışmada yapılan ölçümler sonrasında spesifik parametreler ile ilgili olarak aşağıdaki tablo elde edilmiştir (Tablo 7).

## 5.2.2. IL-6, Tnf- $\alpha$ , TAS, TOS, 5-HIAA, 5-HT, NA, AD, DA, BDNF

### Düzeyleri

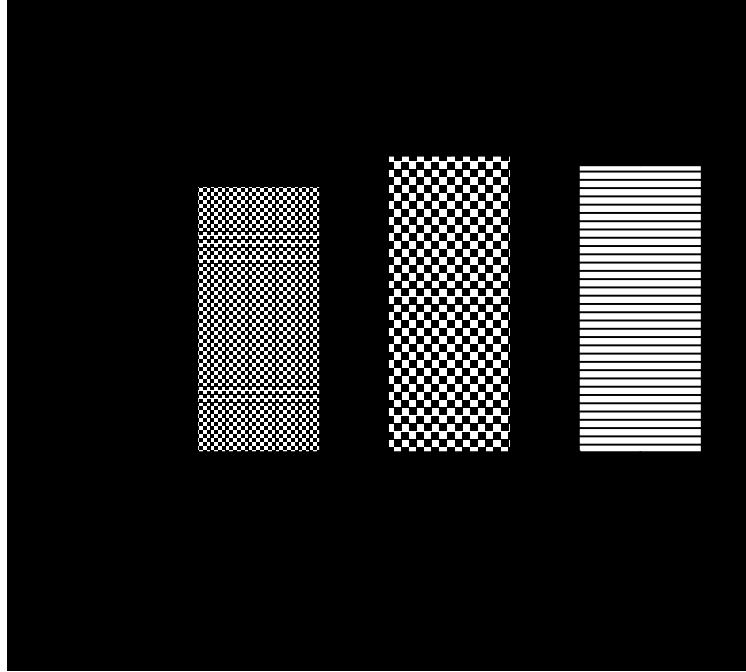
**Tablo 7.** Deney sonu sitokinler, oksidatif stres, biyojenik aminler ve BDNF düzeyleri (Mann-Whitney U testi).

	<b>Grup 1 (n=7)</b>	<b>Grup 2 (n=7)</b>	<b>Grup 3 (n=7)</b>	<b>p</b>
IL-6 (ng/L)	542,27 $\pm$ 53,93	603,43 $\pm$ 36,49	584,04 $\pm$ 25,34	NS, p>0,05
TNF- $\alpha$ (ng/L)	392,67 $\pm$ 25,34	540,61 $\pm$ 9,58	530,33 $\pm$ 60,55	Grup 1-2, p<0,01 Grup 1-3, p<0,01
TAS (mmol.T.E/L)	1,77 $\pm$ 0,07	1,56 $\pm$ 0,07	1,7 $\pm$ 0,26	Grup 1-2, p<0,01 Grup 1-3, p<0,05
TOS ( $\mu$ mol.H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .E/L)	19,17 $\pm$ 1,59	24,55 $\pm$ 1,72	23,21 $\pm$ 4,2	Grup 1-2, p<0,01 Grup 1-3, p<0,05
5-HIAA ( $\mu$ g/L)	0,21 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,01	NS, p>0,05
5-HT ( $\mu$ g/L)	25,41 $\pm$ 2,47	6,21 $\pm$ 0,91	17,01 $\pm$ 1,19	Grup 1-2, p<0,01 Grup 1-3, p<0,05 Grup 2-3, p<0,01
NA (ng/L)	191,43 $\pm$ 11,44	729,57 $\pm$ 14,18	211,86 $\pm$ 1,61	Grup 1-2, p<0,01 Grup 2-3, p<0,01
AD (ng/L)	53,36 $\pm$ 3,98	62,83 $\pm$ 2,54	45,43 $\pm$ 2,16	Grup 2-3, p<0,01
DA (ng/L)	17,9 $\pm$ 2,37	38,61 $\pm$ 2,69	22,56 $\pm$ 2,74	Grup 1-2, p<0,01 Grup 2-3, p<0,01
BDNF (pg/ml)	166,54 $\pm$ 13,97	150,98 $\pm$ 17,46	176,01 $\pm$ 7,58	Grup 2-3, p<0,05

*Grup1:Kontrol, Grup2: MS (Metabolik sendrom), Grup3:MS+Nigella sativa yağı*

Serum IL-6 düzeyleri; MS grubu ( $603,43 \pm 36,49$  ng/L) kontrol grubuna ( $542,27 \pm 53,93$  ng/L) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada matematiksel olarak artış göstermiştir. Ayrıca MS oluşumu sonrası *Nigella sativa* yağı verdiğimiz grup 3 ( $584,04 \pm 25,34$  ng/L), grup 2'ye göre istatistiksel olmasa da matematiksel olarak düşüş göstermiştir ( $p > 0,05$ ).

Serum IL-6 düzeyleri MS sonrası grup 2' de, grup 1' e kıyasla artmış ve *Nigella sativa* yağı uygulanması sonrası MS grubuna göre düşmüştür (Tablo 7, Şekil 11). Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında da anlamlı istatistiksel farklılıklar görülmedi ( $p > 0,05$ ).

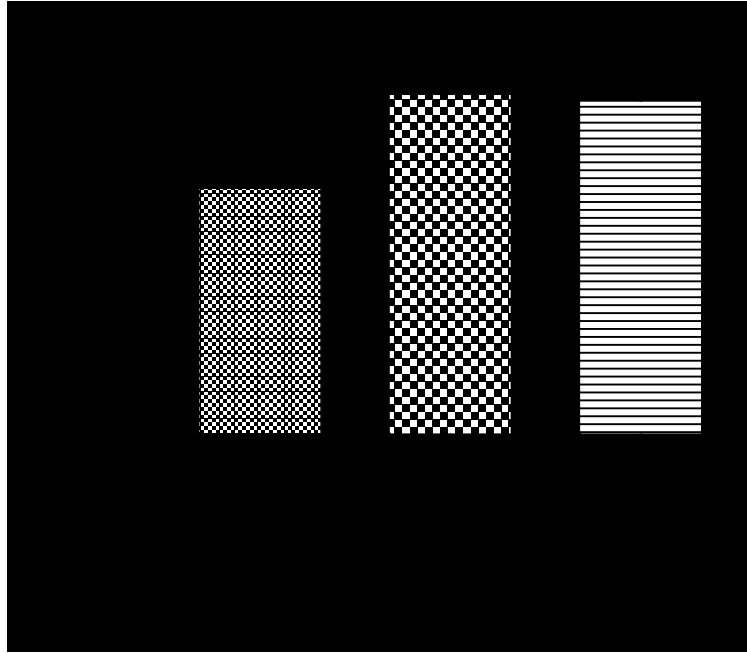


**Şekil 11.** Gruplarda elde edilen serum IL-6 düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*

Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri; grup 2 düzeyleri (540,61 $\pm$ 9,58 ng/L) kontrol grubuna (392,67 $\pm$ 25,34 ng/L) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı (p<0,01). Grup 2'ye göre grup 3'de (530,33 $\pm$ 60,55 ng/L) anlamlı olmasa da matematiksel değer olarak düşüş gözlemlendi. MS grubunda oluşan artış, MS oluşturulduktan sonra *Nigella sativa* yağı verdiğimiz grup 3'te düşüşe geçmiştir (Tablo 7, Şekil 12). Ayrıca kontrol grubu ve 3 grup arasında da istatistiksel farklılıklar tespit edilmiştir (p<0,01).

Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar olmadığı görülmektedir (p>0,05).

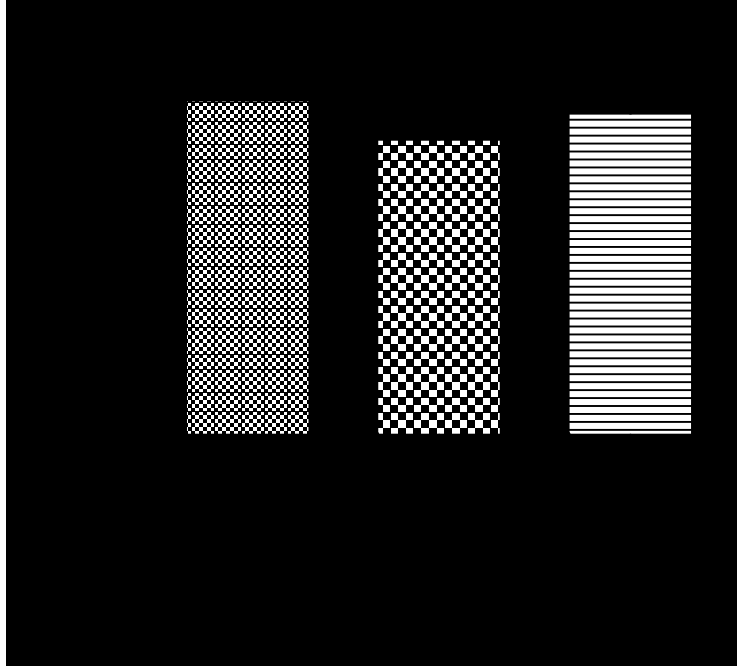


**Şekil 12.** Gruplarda elde edilen serum TNF- $\alpha$  düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a: p<0,01 grup 1-2, grup 1-3*

Serum total antioksidan kapasitenin kontrol grubuna ( $1,77\pm 0,07$  mmol.T.E/L) kıyasla MS grubunda ( $1,56\pm 0,07$  mmol.T.E/L) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü ( $p<0,01$ ) ve ardından NSY uygulanan 3. grupta ( $1,7\pm 0,26$  mmol.T.E/L) MS grubuna kıyasla istatistiksel fark olmadan yükselişe geçtiği görülmüştür ( $p>0,05$ ). Grup 3' deki artış sonrası kontrol grubuna kıyasla anlamlı istatistiksel farklı olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Ayrıca grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark olmamıştır yani total antioksidan kapasite düzeyleri NSY uygulaması sonrasında tetrar kontrole yakın değerlerde tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 7, Şekil 13).

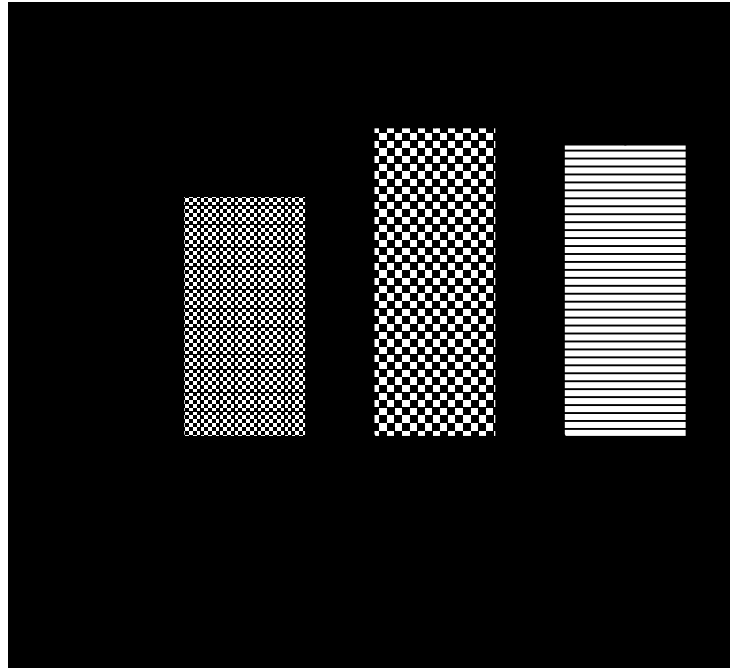


**Şekil 13.** Gruplarda elde edilen serum total antioksidan kapasite düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p<0,05$  grup 1-3, b:  $p<0,01$  grup 1-2*

Serum total oksidan kapasite düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna (19,17±1,59  $\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2.\text{E/L}$ ) kıyasla, MS oluşturulan 2.grupta (24,55±1,72  $\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2.\text{E/L}$ ) istatistiksel olarak anlamlı arttığı gözlemlendi ( $p<0,01$ ). *Nigella sativa* yağı uygulanmış 3.grupdaki (23,21±4,2  $\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2.\text{E/L}$ ) TOS düzeylerinde ise MS oluşturulan 2.gruba kıyasla anlamlı olmayan fakat matematiksel değer olarak bir düşüş gözlemlendi (Tablo 7, Şekil 14).

Böylece kontrol grubuna göre MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış ( $p<0,01$ ) ve 3. grup uygulandıktan sonra TOS düzeylerinde MS grubuna kıyasla matematiksel olarak düşüş gözlemlenmiştir. Ayrıca grup 1 ve grup 3 arasında da istatistiksel anlamlılık görüldü ( $p<0,05$ ).

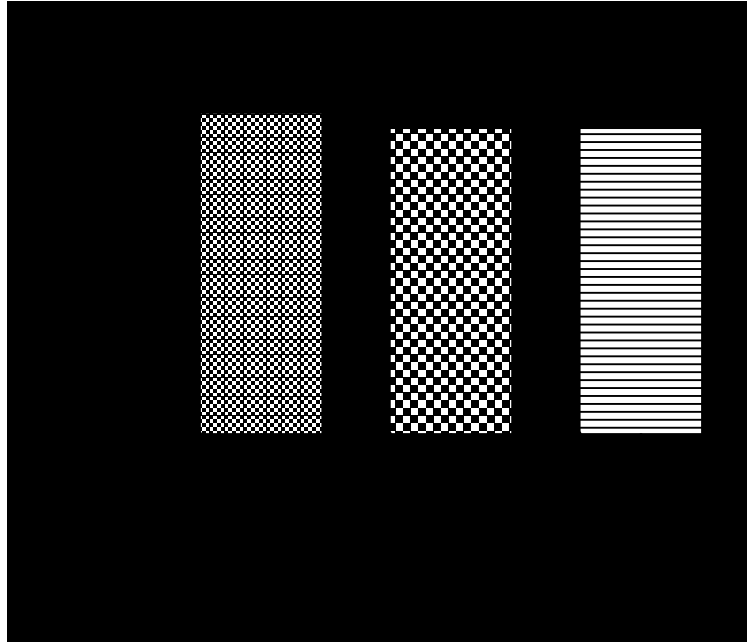


**Şekil 14.** Gruplarda elde edilen serum total oksidan kapasite düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p<0,05$  grup 1-3, b:  $p<0,01$  grup 1-2*

Plazma 5-Hidroksi indol asetik asit düzeyleri; 2. Grup ( $0,2\pm 0,01 \mu\text{g/L}$ ) ve *Nigella sativa* yağı uygulanmış 3. grupta ( $0,2\pm 0,01 \mu\text{g/L}$ ) 5-HIAA düzeylerinde kontrole ( $0,21\pm 0,01 \mu\text{g/L}$ ) kıyasla düşüş görüldü ( $p>0,05$ ). Kontrol grubuna göre MS grubunda oluşan istatistiksel olarak anlamlı olmayan bu düşüş, *Nigella sativa* yağı uygulanan grup 3' te durmuştur (Tablo 7, Şekil 15).

Bu düşüş sonucunda gruplarda kendi aralarında ve ikili karşılaştırma olarak kıyaslandıklarında da anlamlı istatistiksel farklılıklar görülmedi ( $p>0,05$ ).

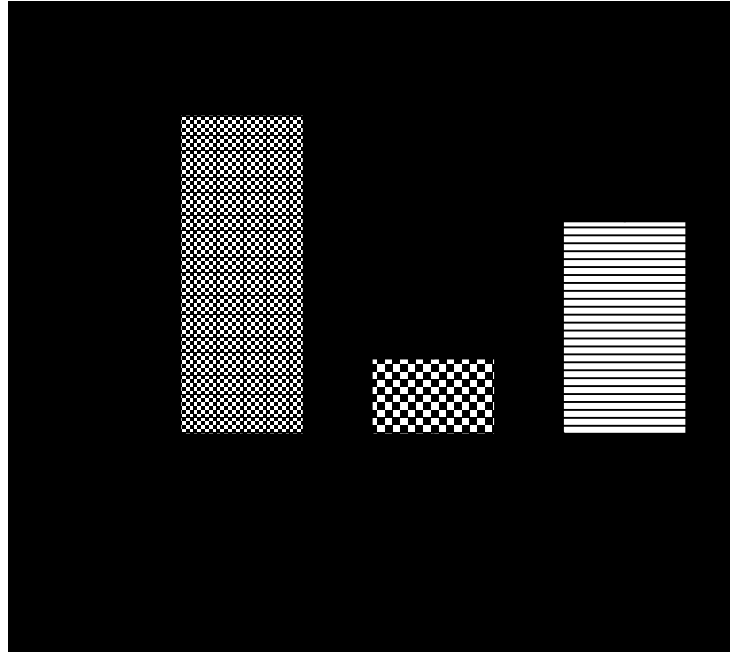


**Şekil 15.** Gruplarda elde edilen plazma 5-HIAA düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*

Plazma serotonin düzeyleri; MS oluşturulan grup 2 ( $6,21 \pm 0,91 \mu\text{g/L}$ ), kontrol grubu ( $25,41 \pm 2,47 \mu\text{g/L}$ ) ve *Nigella sativa* yağı uygulanan grup 3'e ( $17,01 \pm 1,19 \mu\text{g/L}$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük değerde bulundu ( $p < 0,01$ ). Kontrol grubuna göre MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşen 5-HT düzeyinin, grup 3' te tekrar artarak MS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ( $p < 0,01$ ).

Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında da anlamlı istatistiksel farklılıklar olduğu görülmektedir ( $p < 0,05$ ). İkili karşılaştırmalarda grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. Ayrıca grup 3 yine grup 2'ye göre anlamlı şekilde yüksek seviyelerde tespit edildi (Tablo 7, Şekil 16).

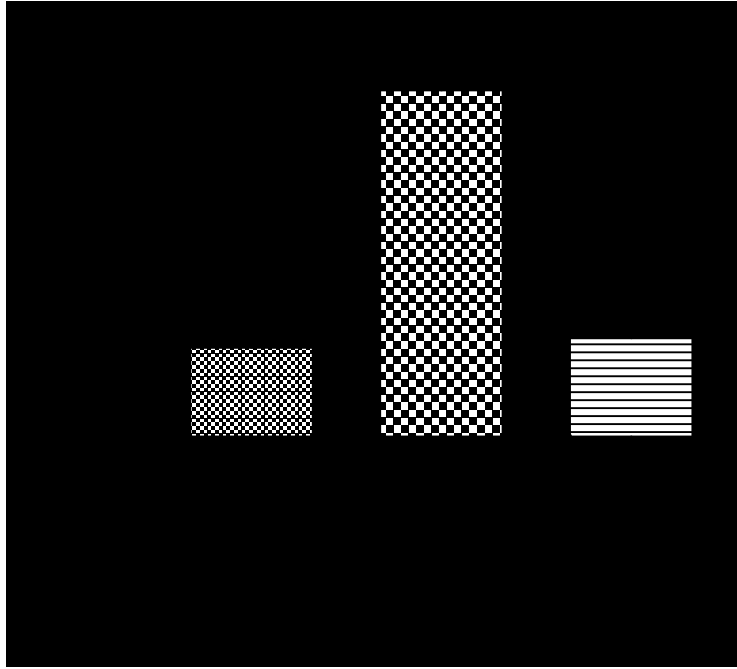


**Şekil 16.** Gruplarda elde edilen plazma 5-HT düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p < 0,05$  grup 1-3, b:  $p < 0,01$  grup, 1-2 grup 2-3*

Plazma noradrenalin düzeylerinde kontrol grubuna (191,43±11,44 ng/L) göre, MS oluşturulan 2.grupta (729,57±14,18 ng/L) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). *Nigella sativa* yağı uygulanmış 3.gruptaki (211,86±1,61 ng/L) noradrenalin düzeylerinde ise MS oluşturulan 2.gruba kıyasla anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $p<0,01$ ).

Böylece MS oluşturulan 2.grup, grup 1 ve 3'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek değerlerde bulundu ( $p<0,01$ ). Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında grup 1 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 7, Şekil 17).

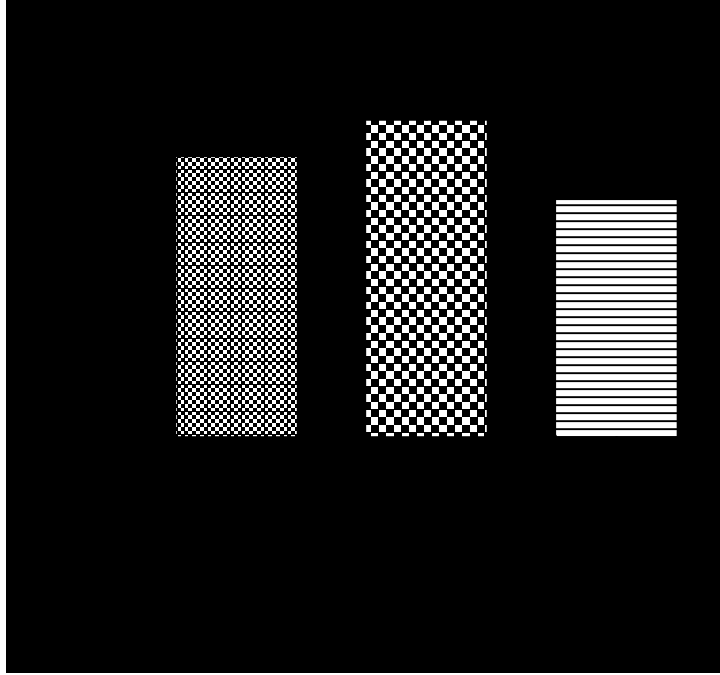


**Şekil 17.** Gruplarda elde edilen plazma noradrenalin düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p<0,01$  grup 1-2, grup 2-3*

Plazma adrenalin düzeyleri açısından MS grubuna ( $62,83 \pm 2,54$  ng/L) kıyasla *Nigella sativa* yağı uygulanan grup 3'de ( $45,43 \pm 2,16$  ng/L) istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüş gözlenmiştir ( $p < 0,01$ ).

Kontrol grubuna ( $53,36 \pm 3,98$  ng/L) göre istatistiksel olmasada matematiksel değer olarak artışın gözleendiği MS grubu, uygulama grubu olan *Nigella sativa* grubuyla anlamlı şekilde düşüş göstermiştir. Grupların kendi aralarında istatistiksel olarak kıyaslandığında, grup 3 ile grup 2 arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 7, Şekil 18).

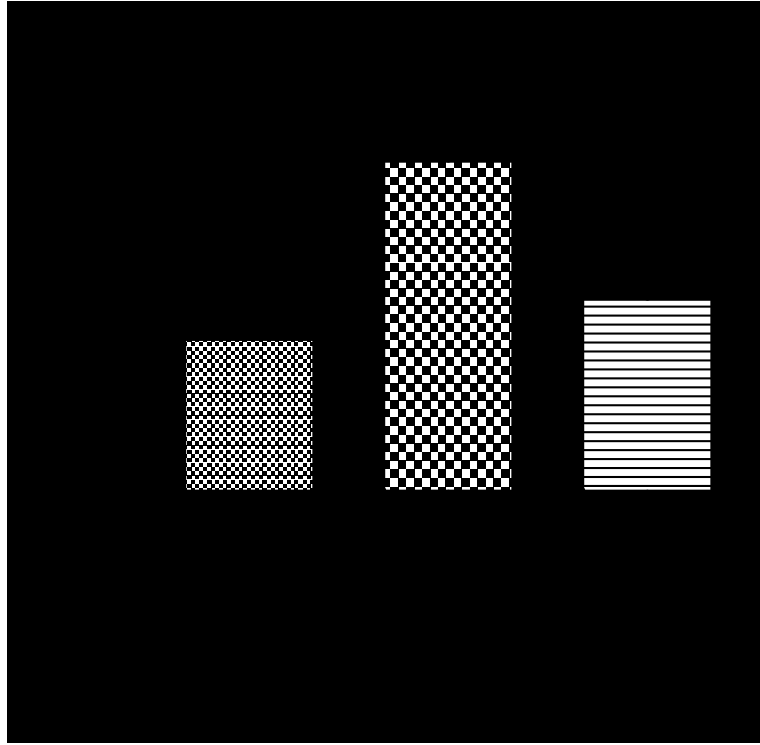


**Şekil 18.** Gruplarda elde edilen plazma adrenalin düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p < 0,01$  grup 2-3*

Plazma dopamin düzeylerine bakıldığında ilk göze çarpan kontrole (17,9±2,37 ng/L) kıyasla 2. gruptaki (38,61±2,69 ng/L) artışın istatistiki açıdan anlamlı oluşudur (p<0,01). MS grubuna kıyasla Nigella sativa yağı uygulanan grup 3'de de (22,56±2,74 ng/L) istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir (p<0,01).

Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış gözleendiği MS grubu, tedavi grubu olan Nigella sativa grubuyla istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir (Tablo 7, Şekil 19). Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar olmadığı görülmektedir (p>0,05).

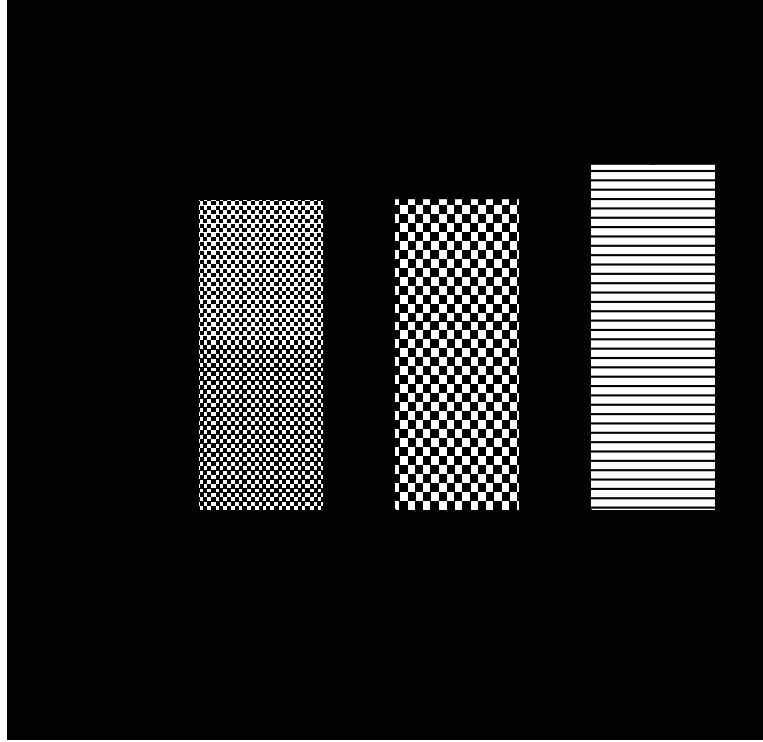


**Şekil 19.** Gruplarda elde edilen plazma dopamin düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a: p<0,01 grup 1-2, grup 2-3*

Serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri incelendiğinde kontrol grubuna (166,54±13,97 pg/ml) kıyasla, MS oluşturulan 2. grupta (150,98±17,46 pg/ml) matematiksel olarak düşüş gözlemlendi ( $p>0,05$ ). *Nigella sativa* yağı uygulanmış 3.grupdaki (176,01±7,58 pg/ml) düzeylerinde ise MS oluşturulan 2.gruba kıyasla anlamlı olarak istatistiksel artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Böylece kontrol grubuna göre MS grubu düşüş ve 3. grup uygulandıktan sonra artış gözlemlenmiştir. Gruplar kendi aralarında kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmemiştir (Tablo 7, Şekil 20).



**Şekil 20.** Gruplarda elde edilen serum BDNF düzeyleri.

*Kontrol: Grup 1, MS: Grup 2, NSY: Grup 3*  
*a:  $p<0,05$  grup 2-3*

## 6. TARTIŞMA

Yaşla birlikte erişkin bireylerin ortalama üçte birinde görülen metabolik sendrom, dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalite artışına yol açarak, giderek artan toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir. Son yıllarda MS oluşumu ve sonrası gerek klinik gerekse deneysel olarak yapılan birçok çalışmada, temel hedef MS ve obeziteye bağlı gelişen komplikasyonlar olmuştur. Klasik tedavi yöntemleri yanında farklı bitki türleri ile farklı şekil ve dozlarda deneyler yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

Metabolik sendromun tanısında sıklıkla karşımıza çıkan tablo, DM veya bozulmuş glukoz toleransı durumudur. Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile yüksek Alzheimer hastalığının ilişkili olduğu söylenmektedir. Wistar Kyoto cinsi sıçanların kullanıldığı çalışmada, DM gruplarında kontrole kıyasla açlık glukoz ve MDA düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği, insülin ve vitamin E düzeyinin ise anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (174).

Çalışmamızda serum glukoz düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna göre, MS oluşturulan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). *Nigella sativa* yağı uygulandıktan sonra glukoz düzeyi MS grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşüş göstererek kontrol grubuna yakın bir düzeye gelmiştir ( $p < 0,01$ ). Serum insülin düzeylerinde ise kontrol grubuna göre

MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). *Nigella sativa* yağı uygulaması sonrası artan insülin düzeyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi ( $p<0,01$ ). Bir çalışmada, insülin düzeyi ve insülin direnci üzerinde NS'nın etkileri incelenmiş ve tip 2 diyabetli hastalarda günde 2 gr NS tohumunun 3 ay sonra HbA1c ve insülin direnci düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (175). Çalışmamızda kullandığımız fruktoz diyetiyle oluşturulan MS modeline benzer şekilde Jaroslawska ve arkadaşlarının %60 fruktoz diyetiyle yaptıkları deney sonrası sıçanlarda, sonuçlarımızı destekleyen hiperinsülinemi ve HOMA-IR değerlerinde artış görülmüştür (176).

Çalışmamızda HOMA-IR düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla 2. gruptaki artış istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0,01$ ). MS grubuna (grup 2) kıyasla *Nigella sativa* yağı uygulanan grup 3'de de istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlenmiştir ( $p<0,01$ ). Bu durumun *Nigella sativa* yağının hepatik glukoz üretimini ve glukoz-6-fosfataz, fruktoz 1,6 bisfosfataz gibi glukoneogenik enzimlerin aktivitesini azaltmak yoluyla gerçekleştirdiğini düşünmekteyiz. Çünkü yapılan bir çalışmada *nigella sativa* yağının glukoneojenezi engelleyerek kaslarda ve karaciğerde adenosin monofosfatı aktive eden protein kinazı aktive ederek etkili olduğu rapor edilmiştir (177). Ayrıca NSY glukoz emilimi sırasında sodyum glukoz taşıyıcı mekanizması üzerindeki polifenol maddelerin baskılayıcı etkilerini inhibe eder. İnsülin direncinin bir belirteci olan HOMA-IR düzeylerinin NSY ile düştüğü, böylece plazmadaki serbest yağ asitlerini baskılayan bir mekanizma ile insülin düzeylerini de düşürdüğü söylenebilir. NSY'nın uygulandığı çalışmamızda MS mekanizmasında fruktozun kullanım basamağı olan fosfofruktokinaz basamağının bloke edilerek lipit profili ve bununla bağlantılı olarak insülin

reseptör aktivitesini regüle edilmesi sonucunda, reseptördeki iletimin tekrar düzenlendiği ve hiperinsülinemi düzeylerinin normal seviyelere düştüğü söylenebilir.

Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada HOMA-IR indeksi yüksek polikistik overli obez kadınlarda, lipoprotein (a) değerini kontrollere göre yüksek bulmuşlardır (178). Benzer başka bir çalışmada Vilar ve arkadaşları da aktif akromegalisi olan bir grup HOMA-IR indeksi yüksek hastada, benzer şekilde lipoprotein (a) değerinin yüksek olduğunu bildirmektedirler (179). MS sonrası gelişen insülin direncine bağlı olarak, plazmadaki serbest yağ asitleri artarak trigliserid üretimini de arttırmaktadırlar. Plazmada artan trigliseritten zengin lipoproteinler, HDL düzeyini ise baskılamaktadırlar (13). Ayrıca insülin direnci ile birlikte görülen hiperkolesteroleminin MS riskini arttırdığı da bildirilmiştir (180).

Hiperkolesterolemik tavşanların kullanıldığı bir çalışmada Nigella sativanın lipid profili iyileştirici ve ateroskleroz etkileri önleyici özellikleri tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperkolesterolemik diyet uygulananlarda total kolesterol, TG ve HDL düzeyleri önemli ölçüde artmıştır, ancak LDL düzeyleri üzerinde ise önemsiz bir etkisi olduğu söylenmiştir. NS kullanılan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı total kolesterol, LDL, TG, CRP, Apo B ve Apo A düzeylerinde azalma meydana geldiği görülmüştür (181). Bu çalışmanın bulguları hiperkolesterolemik tavşanlarda belirtilen NS diyet takviyesi ile toplam kolesterol ve LDL düzeylerinin anlamlı azaldığını da gösteriyor (182,183).

Bizim çalışmamızda da fruktoz diyetinden sonra MS ile trigliserit ve total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış, fakat HDL düzeyinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. NSY uygulandıktan sonra ise trigliserit ve total kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüşe geçmiş ve kontrolden daha düşük değerlerde bulunmuştur. HDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. LDL düzeyleri ise kontrol grubuna göre MS grubunda istatistiksel olarak artmış, ancak NSY uygulaması sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür. Yukarıda bahsettiğimiz tavşanlarda yapılan çalışma, bizim çalışmamızla benzer bulgulara sahip olup, Nigella sativa ile HDL artışı ve trigliserit düşüşü bir çok literatür ile doğrulanmaktadır (184,185).

Hiperkolesterolemik hastalarda NSY ile yapılan bir çalışmada serum kolesterol seviyelerinde etkili bir azalma olduğu söylenmektedir (184). Aynı çalışmada sonuçların NS tüketiminin altı ay sonra kalp hastalarında HDL artışı ve kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserit düzeylerinin ise önemli ölçüde azaldığı söylenmektedir (185). Bilindiği gibi düşük HDL düzeyleri aterosklerotik hastalıklar için pozitif risk faktörüdür. HDL düzeyinin koroner arter hastalığı ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etkisi olduğu da bilinmektedir (185). Najmi ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalarda 2 ay süreyle 500 mg NS tohumu kullanıldığında 8 hafta sonunda başlangıca göre lipid profilinin önemli ölçüde değiştiği ve özellikle HDL konsantrasyonunda hiçbir değişiklik olmadığı halde TG, LDL, FBS ve HbA1c düzeylerinin azaldığını bildirdiler (186).

Başka bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda lipid profili üzerine günde 1 gr uygulanan *Nigella sativa* tohumlarının olumlu etkisi ile 12 hafta sonra HDL düzeylerini arttığına işaret edilmiştir. Günde 2 ve 3 g çörek otunun total kolesterol, TG ve LDL düzeylerini azalttığı ve HDL konsantrasyonunu ise arttırdığı bildirilmiştir (187). Yine Metabolik sendromlu hastalarda günde 250 mg NS tohumu uygulandığında 6 hafta sonra, LDL ve TG düzeylerinin azaldığı söylenmektedir (188). Günde bir gram NS çekirdeği tozunun 2 ay uygulandığı hiperlipidemili menopozal kadınlarda total kolesterol, TG ve LDL düzeylerinde azalma ve HDL düzeylerinde artışa yol açtığı söylenmektedir (189).

Metabolik sendromda yüksek TG ve düşük HDL konsantrasyonu sendroma özgü bulgulardır. İnsüline dirençli vakalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) konsantrasyonları insüline duyarlı vakalardan farklı değildir (190). Bazen LDL konsantrasyonlarında kalitatif farklılıklar oluşabilmektedir. LDL partikülleri daha küçük ve oksidasyona yatkındırlar, dolayısıyla aterojenik potansiyel taşırlar. Metabolik sendromu olanlarda kasta glukoz kullanımı ve yağ dokusundaki lipolizde eksiklikler ortaya çıkmaktadır. Böylece kas ve yağ dokusundaki insülin direnci, insülin ve serbest yağ asitleri düzeylerinde gün boyu yükselmelere yol açar ve bu değişiklik hepatik TG sekresyonunu uyarır ve bu da insülin dirençli bireylerde plazma TG konsantrasyonunda artışa yol açar. Yüksek insülin düzeyleri normal insülin duyarlı karaciğere gelen serbest yağ asidinin TG'e dönüşüm hızını arttırır. Böylece plazma TG konsantrasyonunda artar (191). Ayrıca karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezi ve salınımı da uyarılır. Plazmadaki VLDL içeriğindeki TG miktarı artınca HDL'deki kolesterol esterleriyle yer değiştirir, sonuç olarak da HDL kolesterolü düşer (190).

Ayrıca dolaşımdaki serbest yağ asitleri de metabolik sendrom gelişiminde rol oynamaktadır (192). Fruktöz kaynaklı karbon yapılarının düzensiz bir şekilde lipogeneze kayması, VLDL-kolesterol'ün ve trigliserit'in sentezinin artışına yol açacaktır (193). Yüksek fruktoz diyetinin yol açtığı insülin direncinin insülin reseptör aktivitesini bozduğu ve reseptörlerin iletiminde oluşacak değişiklikler ile sonuçlanacağı bildirilmiştir (194).

Çalışmamızda NSY uygulama şekli ve hayvan modeli farkları da göz önünde bulundurulduğunda tüm söz konusu çalışmalarda belirtilen lipid profili üzerine NSY'nın pozitif etkileri olduğu ve MS grubuna göre lipid profili üzerine *Nigella sativa* yağı'nın olumlu etkisi hakkında daha önceki çalışmalarla aynı doğrultuda olduğu bilgisini vermek mümkündür.

MS sonrası LDL düzeyi artışı ile arttığı bilinen enflamasyonun ve ilişkili olarak sitokinlerin varlığının, düzeylerinin incelenmesi de önem arz etmektedir. Çünkü insülin direnci moleküler mekanizmalar ile aracılık ettiği TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz diyeti uygulanan obez metabolik sendromlu sıçanlarda ölçülen serum IL-6 konsantrasyon düzeyleri artmıştır. HFFD ile beslenen sıçanlarda anlamlı yüksek serum total kolesterol, TG, LDL, FFA düzeyleri ve düşük HDL düzeyi, ferulik asit uygulamasından sonra serum TG, TK, LDL ve FFA düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı ve HDL düzeylerinin de belirgin arttığı söylenmektedir (195). Artan bu konsantrasyonlar enflamasyonla bire bir alakalı olduğundan MS' lu sıçanlarda sitokinlerdeki değişimleri incelememiz gerektiğini hatırlatmaktadır. MS' lu sıçanlarla karşılaştırıldığında, karaciğer fonksiyon bozukluğunun ferulic acid (FA) ve  $\gamma$ -Oryzanol (OZ) uygulanması ile HFFD

sonucu artan serum AST, ALT, ALP ve LDH düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü ve TBIL düzeylerinin belirgin azaldığı bildirilmiştir (195).

Başka bir çalışmada sıçan uyku bozukluğu deneyi ile dar platformlar üzerinde suya batırılan sıçan modelinde, strese bağlı 96 saat uyku yoksunluğu yaşayan sıçanların kontrole kıyasla IL-6 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu artırmıştır. İnsülin direnci ile moleküler mekanizmasının pro-inflamatuar sitokinler ile olan ilişkisi sonucu TNF- $\alpha$  ve IL-6 ile uyku bozukluğunun düzenlendiği söylenmiştir (196).

Pilar ve arkadaşları bir çalışmalarında yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde görülen değişmiş biyokimyasal, pro-inflamatuar profilin melatonin ile normalize olduğunu bildirmişlerdir. Dolaşımdaki arttırılmış melatonin düzeyleri IL-6, TNF- $\alpha$  gibi enflamasyon belirteçleri ve dolaşımdaki anti-enflamatuar sitokinlerin seviyelerini azaltmıştır (197). Buna ek olarak, yüksek düzeyde yağlı diyet ile beslenen farelerin sitokin, kolesterol ve trigliserit konsantrasyonu artmış ancak melatonin ile insülin, glukoz, trigliserit, kolesterol, TNF- $\alpha$ , IL-6, LDL düzeyleri önemli ölçüde düşüş sergilemiştir. HDL ise tam tersi etki göstermiştir (197).

MS ile yağ hücre sayısındaki bozulmayı düzenlemek üzere üretilen TNF- $\alpha$ , lipolizi stimüle ederken, leptin üretimini de arttırır ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (162).

Çalışmamızda TNF- $\alpha$  istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği, IL-6 düzeylerinin ise MS ile kontrol gruplarına kıyasla artış göstermekle beraber, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve NSY uygulaması ile MS grubunda

azaldığı gözlemlendi. MS sonrası oluşan enflamatuvar, oksidatif stres ve buna bağlı hasarın tamiri için sitokinlerin düzenleyici faktör olarak rol aldığı (162) ve sonrasında serum düzeylerinde artış olduğunu düşünmekteyiz. TNF- $\alpha$  üretiminin, makrofaj aktivasyonunun kaynağında, insülin ve doku iltihabı ile ilişkili olduğu ve makrofaj aktivasyonunun glukoz toleransını ve insülin direncini de uyardığı bilinmektedir (198). İnsüline hassas dokularda makrofajların azalması ve iskelet kasında TNF- $\alpha$  azalması insülin direnci ve obeziteyi indükleyen TNF- $\alpha$ 'nın, IRS-1 fosforilasyon ve D-glukoz alımını azaltması beklenen etkidir (198). Pro-inflamatuvar sitokinlerin ve reseptörlerinin IL-6, TNF- $\alpha$  ve interferon-c düzeylerindeki artış ile monosit düzeylerinin de arttığı bilinmektedir (198).

Çalışmamızda NSY uygulaması ile MS grubuna kıyasla düşen TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeylerinin NSY'nin düzenleyici etkisi ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Literatürde strese bağlı TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeylerinde görülen artışlar, çalışmamızdaki yüksek fruktoz diyetiyle oluşturulan MS modelinde de görülmüştür. Yağ asitlerinin membran yapısını etkileyerek hücre zarındaki fosfolipidlere bağlanabilmeleri sonucu özellikle membrandaki akışkanlığın değişmesi ve hücre zarında gerçekleşen bu değişim ile sitokinlerin üretimini denetleyen enzimlerin aktivitesi ve sitokinlerin membrandaki reseptörlere bağlanması da etkilenecektir (199). Çalışmamızda MS sonrası oluşan özellikle yüksek LDL ve lipit profili ile bağlantılı olarak arttığı bilinen, enflamasyon ve sitokinler ile insülin direncinin aracılık ettiği hücre zarında gerçekleşen TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin artan düzeylerinin Nigella sativa yağı ile azaldığı gözlenmiştir. Buradan hareketle oksidatif stres ve buna bağlı hasarın giderilmesi için sitokinlerin düzenleyici faktör olarak rol aldığı durumlarda

enflamasyonların kökeninde MS olduğu ve stresin bir sonucu olarak da oksidatif stres düzeylerinin artışı, antioksidan enzimlerin düşüşü de olağan beklenen bir durumdur. Sıçanlarda aşırı etanol kaynaklı oksidatif stres ve karaciğer hasarına karşı çörek otu yağının koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada plazma transaminaz, hepatik trigliserid ve MDA düzeylerinde artış, ancak aşırı etanol uygulamasını takiben karaciğer GSH düzeylerinde düşüş görülmüştür (200). Nigella sativa yağının ancak 5,0 mL dozda plazma transaminaz aktivitelerindeki artışları düşürücü etkisi olduğu ortaya çıkmıştır ve iyileşme ile birlikte hepatik trigliserit ve MDA düzeylerini de azaltarak normalleştirdiği bildirilmiştir (200).

Çalışmamızda da total oksidan durum düzeyleri MS sonrası kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış ve Nigella sativa yağı uygulandıktan sonra MS grubuna kıyasla düşmüştür. Total antioksidan durum MS grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış fakat Nigella sativa yağı uygulamasından sonra MS grubuna kıyasla sayısal değer olarak artmıştır. Antioksidan kapasite düzeylerindeki düşüşün MS sonrası oluşan strese bağlı hasar kaynaklı olduğu ve NSY'nın total antioksidan kapasite enzim düzeylerinin artışına destek sağladığı görülmektedir.

Başka bir çalışmada ışınlama kaynaklı oksidatif strese maruz kalan sıçanlarda TOS düzeylerinin kontrol grubuna ( $p < 0.001$ ) göre istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulunduğu ve oksidatif parametrelerin TQ kullanılan grupta bu artışı önlediği söylenmektedir (201). Çalışmamızda elde edilen TAS ve TOS düzeyleri bahsi geçen çalışmayı destekler niteliktedir. *In vitro* olarak yapılan bir başka çalışmada ise serbest radikal temizleme etkinliğini değerlendirmek için stabil olarak sık şekilde kullanılan DPPH, çalışmada antioksidan aktivite

tespitinde kullanılmıştır. Antioksidan aktivitenin değerlendirilmesinde NSY' nin, radikal temizleyici olduğu ayrıca süperoksit anyon yakalama kapasitesinin önemli düzeylerde yüksek olduğu bildirilmiştir (202).

Yağ asitleri oksidasyonu ile başlayan, sonra moleküler oksijen bağlanması ile lipit hidroperoksitlerini meydana getiren ve devamında lipit peroksidasyonu sonrası oluşan serbest radikallerin antioksidan enzimler tarafından engellenemediği durum oksidatif stres olarak tanımlanır. Lipit hidroperoksitlerinin yıkımları ile malondialdehit (MDA) ve hidroksialkenaller oluşur. Bunlar hücre içinde metabolize olur ya da diffüzyon ile diğer hücrelere geçerek hasar oluştururlar.

Yapılan bir çalışmada sıçanlarda alüminyum klorürün ( $AlCl_3$ ) gıda ile karışık uygulanması sonrası beyaz kan hücresi sayısında bir artış yaşandığı ancak eritrosit ve hemoglobin sayısında belirgin bir azalma gösterdiği anlaşılmıştır.  $AlCl_3$  grubu, kontrol ile karşılaştırıldığında, karaciğer ve eritrositlerde malondialdehit seviyesinde önemli bir artış, glutatyon, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerinde ise belirgin azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (202). Ancak, karaciğer histolojik profili ve biyokimyasal parametreleri değişmiş  $AlCl_3$  kaynaklı oksidatif stres sonrası NSY uygulaması sonucu tüm bu parametrelerin düzeldiği ve toksisitenin giderildiğini bildirmişlerdir (202).

Hematopoetik organlarda eritrosit yıkım hızı ve konsantrasyonu, hemoglobin sentezini azaltması veya artırması ile açıklanabilir. Ayrıca, NADP-izositrat dehidrogenaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi enzimleri üreten NADPH inhibisyonu karaciğer glutatyon biyosentezini kontrol eden glutamil-

sistein-sentetaz enzim aktivitesi üzerine  $AlCl_3$ 'ün inhibitör etkisi ile FSH aktivitesini de azaltır (203). NSY reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önler, lipid peroksidasyonda azalmaya neden olur ve antioksidan sistemi uyarır.

MS sonrası oksidatif stres etkilerine bağlı olarak gelişen hücresel tahribatın önlenmesinde NSY ile glikoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi glutatyon biyosentezini kontrol eden enzimlerin inhibisyonunun önlediği ve eritropoetin üretiminin engellenerek NSY'nın antioksidan aktivitesi ile kan hücrelerinde serbest radikallerin eritrosit içine girişinin engellendiği ve HEM grubu ile demir birleşiminin kolaylaştırılması ile kan antioksidan-oksidan dengesini sağladığı bilinmektedir (203). Ayrıca *Nigella sativa* yağının antioksidan savunma sisteminde radikal temizleyici olduğu, süperoksit anyon yakalama kapasitesinin yüksek olduğu ve hepatotoksositeye karşı koruyucu bir tür ilaç olabileceğini düşünmekteyiz.

Stresin depresyon hastalarında önemli bir risk faktörü olduğu hipotezi sürekli kabul görmektedir. MS sonrasında oluşabilecek stres durumları nörokimyasal değişikliklere ve deney hayvanlarında davranışsal değişikliklere yol açacaktır. Deney hayvanlarında stres kaynaklı davranışsal açıkları yaygın olarak depresyon hayvan modeli kullanarak araştırılmaktadır (204).

Klasik hipoteze göre serotonin eksikliğinin depresyona neden olduğu söylenmektedir. Serotonin fonksiyonunu artıran ilaçlar yaygın olarak tıbbi antidepresanlar olarak kullanılır (204). Azalmış serotonin kapasitesi ile karakterize serotonin antagonisti olarak gösterilen 5-HIAA düşüklüğü görülür. Ayrıca, sıçan beyinlerinde 5-HT ve onun metaboliti 5-HIAA düzeylerindeki azalma monoamin oksidaz inhibitörlerini indükler. Sıçan beyinlerinde *Nigella*

sativa yağının tekrarlanan uygulaması sonucu azalan 5-HT düzeylerinin ve kapasitesinin arttığı bildirilmiştir (204). Uzun süreli Nigella sativa yağı uygulamasının beyin nörokimyasal profilini ve negatif etkili enzimlerin aktivitesini engelleyerek monoamin işlevlerini potansiyalize ettiği ve hareket için sinyale dönüştürdüğü söylenmektedir (205).

MS sonrası değişmiş davranış değişikliklerinin yanı sıra, glukoz metabolizması ve bilişsel değişikliklerin nörotransmitörlerin fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri vardır (206,207). Özellikle glukoz metabolizması ile DA arasında pozitif korelasyon vardır ve bilişsel işlevlerde azaldığı bilinmektedir. Bu dopaminerjik dejenerasyonu bağlayan bulgularla desteklenen parkinson hastalığında nöronlar için hipokampal nöron azalmasıyla hareket kısıtlamaları (208) ve dolayısıyla, öğrenme ve bellek testlerinde bilişsel bozukluk meydana gelir (207).

Beyindeki serotonin sentezi serotonerjik nöronların öncüsü olan triptofan ile mümkün olduğu ve artan beyin triptofan düzeylerinin beyin 5-HT metabolizmasının da gelişmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (205). Nigella sativa yağının tekrarlayan dozlarda verilmiş olduğu bir çalışmada beyin triptofan ve 5-HT düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (205). Triptofan hidroksilaz, 5-HT biyo sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olup triptofanı etkiler. Bu nedenle, artmış beyin triptofanı beyinde 5-HT sentezini de artırır. Farklı koşullar altında fizyolojik ve farmakolojik beyin triptofan düzeylerinin plazma triptofan seviyelerinin artışının bir belirteci olduğu ve önemli bir role sahip olduğu da ayrıca belirtilmelidir (205).

Çalışmamızda MS' lu sıçanlarda kontrole kıyasla istatistiksel olarak azalmış olan 5-HT düzeylerinin NSY'nın uygulandığı grupta istatistiksel olarak anlamlı arttığını gözlemledik. Bu artışın NSY'nın etkisiyle beyindeki 5-HT metabolizmasının aktive olduğu ayrıca triptofan hidroksilaz hız sınırlayıcı enzimini etkileyerek triptofan üretiminin artmasına yol açması ve kandaki 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinin artmasını sağladığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda MS' lu sıçanlarda azalmış beyin 5-HIAA düzeylerinin kapasitesi de 5-HT mekanizmasının bir ürünü olduğundan, metaboliti 5-HIAA düzeylerinin de beraberinde düşmesiyle sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda MS ile ilişkili olarak glukoz metabolizması bozukluğu sonucunda DA düzeylerini arttığı görülmüştür. Dopamin ve noradrenalin düzeyleri MS grubunda kontrole kıyasla anlamlı şekilde artmış fakat Nigella sativa grubunda MS grubuna kıyasla anlamlı şekilde azalmıştır. Adrenalin ise MS grubunda kontrole kıyasla anlamlı olmayan şekilde artmış NSY uygulanan grupta MS ve kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Buna göre, literatürler ışığında çörek otu yağının uygulamalarında plazma ve beyin triptofan konsantrasyonlarını artırarak, sinaptik 5-HT kullanılabilirliğini artırdığı ve uzun süreli uygulama ile strese karşı koymada son derece yararlı olabileceği anlaşılmaktadır. NSY ile artan 5-HT sentezinin stres önleyici enzimlerin aktivitesini arttırarak monoamin fonksiyonlarını arttırabileceği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada Cerebrolysine (CBL), DA düzeyinin korunması ve ilişkili davranışsal bozulmaları iyileştirmesi için kullanılmıştır. Bu duruma göre, davranışsal fonksiyonlarda görülen düşüş STZ' ne maruz kalan farelerde CBL yoluyla GLU / 5-HT dengesinin korunmasında ayrıca katkı sağlayacaktır. Bellek

konsolidasyonunun ilişkili olduğu her iki glutamaterjik ve serotonerjik denge CBL yoluyla kontrol edilmiş ve DA düzeylerinin düştüğü görülmüştür (209,210).

Başka bir çalışmada STZ uygulanmış diyabetik farelerde CBL tarafından kontrol edilen geliştirilmiş bilişsel bellek fonksiyonları modelinde serum, IGF-1b ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. Diyabetik durumları hiperglisemi ve HbA1c yüksekliği ile doğrulanan sıçanlarda, 4 hafta STZ uygulanmış ve DA, NE, NA düzeylerinde kontrole kıyasla azalma görülmüştür (211).

Buna benzer bir çalışmada sıçanlarda yaşa bağlı öğrenme ve bellek durumları: asetilkolinesteraz aktivitesi ve antioksidan savunma sisteminde değişikliklerin, değişmiş beyin nörotransmitterlerindeki rolü araştırılmış ve yaşlı sıçanlarda biyojenik aminlerde (NA, DA ve 5-HT) belirgin bir azalma gözlenmiştir. Yaşlı farelerde artmış oksidatif stres, antioksidan enzim aktivitelerinin azalması ve azalmış beyin biyojenik amin düzeylerinin de potansiyel hafıza fonksiyonunu azalttığı görülmüştür (204). Çalışmamızda biyojenik amin düzeylerinde Nigella sativa uygulama şekli ve doz farklılıklarında göz önünde bulundurulursa MS sonrası iyileştirici etkileri olduğunu söylemek mümkündür. Azalmış 5-HT düzeyleri ve anksiyolitik etkilerin Nigella sativa yağı ile düzenlediği de başka bir çalışmada daha önce rapor edilmiştir (205). Beyinde artan 5-HT ile BDNF bilişsel işlevler için hipokampal nöronlar üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (212). Obez diyabetik farelerde aralıklı CBL uygulandığında (213), HbA1c düzeyini azaltır, bunun bir komponentide BDNF'dir (214). Özellikle, antioksidan gücü aracılığıyla CBL tarafından azaltılmış HbA1c ve lipid peroksidasyonu düzeyleri, hipokampusta bilinç ve hafızadaki etkilerinden bahsedilmiştir (215).

Metabolik sendromla bağlantılı olarak hipertansiyon, obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıklar ve komplikasyonlar BDNF sonuçlarını da etkilemektedir. Çalışmamızda BDNF düzeyleri MS grubunda kontrole kıyasla düşük çıkmıştır. Ayrıca NSY verilen grupta ise BDNF miktarında MS grubuna kıyasla istatistiksel olarak artış görülmüş ve sonuçta kontrolden yüksek değerlere ulaşılmıştır. Yapılan bir çalışmada; 8 hafta yüksek sakkarozlu diyet ile sıçanlar insülin direnci ve hipertrigliseridemi oluşumu sonrası açlık plazma insülin, trigliserit ve HOMA indeksi insülin rezistansı arasında zamana bağlı bir etkileşim olduğu rapor edilmiştir. Metabolik sendrom ile birlikte hem BDNF mRNA'nın azaldığı, hem de protein BDNF konsantrasyonlarının azaldığı rapor edilmiştir (216).

BDNF, yüksek afiniteli reseptörler ile sinirlerdeki büyüme ve gelişme için beyin sapı nöronları üzerinde oldukça etkili ve sinaptik iletim reseptörlerinin önemli bir modülatörüdür. BDNF ve sinaptik iletim arasında sıkı bir ilişki ile uyarıcı sinir iletiminin işlevini arttırmaları ve postsinaptik mekanizmalar yoluyla glutamaterjik sinaptik iletimi kolaylaştırırlar. BDNF, aynı zamanda membran iletimini geliştirerek, nöronal uyarılabilirliği de etkiler. Ayrıca, BDNF 5-HT<sub>2A</sub> serotonerjik reseptörlerinin yanı sıra serbest glutamat ve GABA reseptörlerini de düzenler. Ancak, BDNF kendisi nörokimyasal olarak 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri tarafından regüle edilir. BDNF üretiminin ve sekresyonunun çeşitli hastalıklarda değiştiği bilinmektedir. Beyin içinde ve periferde uyaranlara yanıt olarak üretilen sitokinler, travma, inme, iskemi gibi enfeksiyon kaynaklı olduğundan merkezi sinir sistemi dengesinin korunmasında önemlidir. Özellikle, davranışsal ve fizyolojik depresyon belirtilerinde azalmış uyku bozuklukları ve

sosyal iletişimde görülen ve birçok psikiyatrik bozuklukların, aleni bir şekilde bağışıklık sistemiyle alakalı olduğu bilinmektedir (217).

Çalışmamızda MS sonrası LDL kolesterol ile ve diğer parametrelerle ilişkili olarak arttığını düşündüğümüz sitokinlerin merkezi sinir sistemi dengesinin korunmasında etkili olduğu ve sinir hücrelerinin korunmasında BDNF ile aynı doğrultuda olduğunu söylemek mümkündür (218). Bu etkileri periferik ve santral sinir sisteminde eksprese eden BDNF, tirozinkinaz B reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak sağlamaktadır. İlginç bir şekilde BDNF düzeyleri tirozinkinaz A reseptörünü eksprese eden nöronlar tarafından artırılmakta olup, MS ile tirozinkinaz reseptörüne bağlanma afinitesinin bloke edildiği ancak NSY'nın bu etkiyi tersine çevirip BDNF miktarını arttırdığını söylemek mümkündür (219). Beyin içinde ve periferde uyarılara yanıt olarak üretilen sitokin ve BDNF'nin, travma, inme, iskemi, nörodejenerasyon, birçok rahatsızlığın ve merkezi sinir sistemi dengesinin korunması konusunda önemli olduğu bilinmektedir (220).

Sonuç olarak;

- 1- Fruktoz uygulanarak MS oluşturduğumuz sıçanlarda Nigella sativa yağı uygulanması sonrası; glukoz, insülin, HOMA-IR ve lipit profili düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüşler olduğunu gözlemledik.
- 2- Çalışmamızda MS ile oluşan oksidatif stres ve sonrası oluşan hasar karşısında Nigella sativa yağının olumlu etkileri tespit edildi. TAS ve TOS düzeylerinde kontrol ve MS gruplarına kıyasla Nigella sativa uygulanan grupta olumlu ve iyileştirici şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi.

3- MS sonrası oluşan oksidatif stres ve enflamasyon durumunun beyinde yarattığı etki sonrasında oluşan biyojenik aminler, sitokinler ve BDNF düzeylerinde literatür ile uyumlu sonuçlar gözlemlendi.

Çalışmamız ile elde ettiğimiz veriler ışığında Nigella sativa yağı kullanımının MS ve benzeri hastalıkların gelişimini önlemede ve tedavisinde önemli ve umut verici bir uygulama seçeneği olacağı görülmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA* 2002; 287: 356–359.
3. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 538–544.
4. Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J* 2009; 85: 614-621.
5. Miller A, Adeli K. Dietary Fructose and Metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24(2):204-9.
6. Hanson, R.L., Imperatore, G., Bennett, P.H., Knowler, W.C., “Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes”, *Diabetes*, 2002; 51(10): 3120-3127.
7. Gaby, A.R., “Adverse effects of dietary fructose”, *Altern. Med. Rev.*, 2005;10(4): 294-306.
8. Korkmaz, A., “Fructose; a hidden threat for chronic diseases”, *TAF Prev. Med. Bull.* 2008;7(4): 343-346.
9. Reddy, S.S., Ramatholisamma, P., Karuna, R., Saralakumari, D., “Preventive effect of *Tinospora cordifolia* against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats”, *Food Chem. Toxicol.*, 2009;47(9): 2224-2229.
10. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(12):2036-9.
11. Miller, A., Adeli, K., “Dietary fructose and the metabolic syndrome”, *Curr. Opinion Gastroenterol.*, 2008; 24(2): 204-209.
12. Scott MG. Metabolic Syndrom Part I and II. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 267–282.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595–1607.
14. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006; 54: 375–386.
15. Iannucci CV, Capoccia D, Cababeia M et al. Metabolic syndrome and Adipose Tissue: New Clinical Aspects and Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*, 2007; 13(21): 2148-2168.
16. Brent E, Wisse. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (11): 2792- 2800.
17. Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. *Türkiye Klin. J Int Med Sci* 2006; 2: 43-54.
18. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; Dec;37(12):1595-607. Review.607.
19. Sencer, E (editör). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları.* Nobel Tıp Kitabevi; 2001;726-33.
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Metabolik Sendrom Kılavuzu.* Tarihi: 02 Ekim 2009

21. Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. Türkiye Klin. J Int Med Sci 2006; 2: 43-54.
22. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metabolic 2004; 89:2601-7.
23. Scott M, Grundy, PhD, H. Bryan Brewer, JR, MD. James I. Cleeman et al. Definition of metabolic syndrome. Circulation, 2004; 109(3): 433-438.
24. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165:285-92.
25. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. Diabetes Care 2004; 27(10):2444-2449.
26. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
27. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
28. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
29. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation 2002; 106: 3143-241.
30. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Availableat:URL: [http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome\\_Final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf)
31. Gelmez, M.Y., Kasapoğlu, P., Adaş, Ç.U., Tahralı, İ., Bilgiç Gazioğlu, S., Çevik, A., Deniz, G., "Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri", Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi, 2012;2(4): 15-21.
32. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539- 53.
33. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) : Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
34. The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. Vol 2005, International Diabetes Federation, 2005.
35. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. JAMA 2003;289:2379-86.
36. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112(17):2735-52.
37. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J.The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb. 2005;12(6):295-300
38. Grundy SM et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; Jul 13; 110:227-39.

39. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of highdensity lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999.;341:410–418,
40. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775.
41. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–59.
42. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444–9.
43. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066–72.
44. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
45. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004
46. Debi R, Mor A, Segal O, Segal G, Debbi E, Agar G et al. Differences in gait patterns, pain, function and quality of life between males and females with knee osteoarthritis: a clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009; 10: 127–136.
47. Sansoy V. Dünyada ve Türkiye’de Metabolik Sendrom. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004; 13–15.
48. Isıldak M, Sain Güven G, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insulin direnci Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 96-9.
49. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. Özata M, Yöner A. (Editörler). 1. baskı. İstanbul Medical Yayıncılık 2006; 550-63.
50. You T, Nicklas BJ Effects of Exercise on Adipokines and the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2008; 8: 7-11
51. Day C, Metabolic Syndrom, or what you will: definitions and epidemiology. *Diabetes and vasc dis res.* 2007; 4: 32–8.
52. Grundy, SM, Brewer, HB, ve ark. Definition of Metabolic Syndrome. Definition of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition, *Circulation* 2004;109, 433-438.
53. Debi R, Mor A, Segal O, Segal G, Debbi E, Agar G et al. Differences in gait patterns, pain, function and quality of life between males and females with knee osteoarthritis: a clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009; 10: 127 – 136.
54. Magkos F, Brennan A, Sweeney L, Kang ES, Doweiko J, Karchmer AW, Mantzoros CS. Leptin replacement improves postprandial glycemia and insulin sensitivity in human immunodeficiency virus-infected lipotrophic men treated with pioglitazone: a pilot study. *Metabolism*. 2010.
55. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343: 91–95.
56. Mitrakou A, Kelley d, Mokan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22–29.

57. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
58. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası: "What are the health consequences of being overweight?" <http://www.who.int/features/qa/49/en/index.html>
59. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. Kologlu S (editör). Endokrinoloji. 1.baskı. Ankara. Medikal Network. 1996; 395-408.
60. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 280-9.
61. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 937-43.
62. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
63. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of The National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438
64. Kissebah A. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Rev* 1997; 5: 8-20.
65. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A: Regional distribution of body fat, plasma, lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
66. Baytop T. Geçmişte ve Bugün Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti,1999; 359
67. Seçmen Ö, Gemici Y, Görk G, Bekat L, Leblebici E. Tohumlu Bitkiler Sistemetiği (Ders Kitabı). İzmir, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları No:116, 2004.
68. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayınları 1984;No:3255, 211.
69. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol.* 2005; 5(13-14): 1749-1770.
70. Hajhashemi V, Ghannadi A, Jafarabadi H. Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug. *Phytother Res.* 2004; 18(3): 195-199.
71. Ramadan MF. Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (*N sativa*) L. London, *Int J Food Sci Tech.* 2007; 10(42): 1208-1218
72. Çağırın Ö, Tıbbi Nebevi, 1. Baskı, Boğaziçi Yayınları, İstanbul 1996.
73. Atta-ur-Rahman MS, Choudhary MI, Rahman H. Nigellimine-N-oxide—a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Heterocycles.*1985; 23: 953-955.
74. Grondel JL, Nouws JF M, Van Muiswinkel W B. The influence of antibiotics on the immun system: immunopharmakokinetic investigations on the primary anti-SRBC response in carp *Cyprinus carpio* L. after oxytetracycline injection. *Journal Fish Diseases.*1987;10: 35-43.
75. Kanter M, Coşkun Ö, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, Antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol.* 2005; 42: 6684-6688.
76. Sayed MD. Traditional medicine in health care. *J Ethnopharmacol* 1980; 2(1): 19-22.

77. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003; 17: 299–305.
78. Machmudah S, Shiramizu Y, Goto M, Sasaki M, Hirose T. Extraction of *Nigella sativa* L. using supercritical CO<sub>2</sub>: A study of antioxidant activity of the extract. *separation science and technology. Separ Sci Tech* 2005; 40: 1267–1275.
79. Kanter M. Effects of *Nigella sativa* and its major constituent, Thymoquinone on sciatic nerves in experimental Diabetic Neuropathy. *Neurochem Res* 2008; 33: 87–98.
80. Daba MH, Abdel-Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett* 1998; 95: 23–29.
81. Demirdag K, Bahcecioglu IH, Ozercan IH, Ozden M, Yilmaz S, Kalkan A. Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 333–338.
82. Kanter M. Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl<sub>4</sub>-treated rats. *J Vet Med* 2003; 50: 264–268.
83. Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Spoor D et al. Antidiabetic activity of *Nigella sativa* seed extract in cultured pancreatic cells, skeletal muscle, and adipocytes. *Pharm Biol* 2008; 46: 96–104.
84. Perveen T, Haider S, Kanwal S, Haleem DJ Repeated administration of *Nigella sativa* decreases 5-HT turnover and produces anxiolytic effects in rats. *Pak J Pharm Sci.* 2009; Apr; 22(2): 139-44.
85. Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacology.* 1999; 7(1): 15-35.
86. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MA. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Z Naturforsch C.* 2003; 58(9-10): 629-631.
87. Kıralan M. Ayçiçek yağının oksidatif stabilitesi üzerine ısırgan (*Urtica dioica* ), keten (*Linum usitatissimum*), kişniş (*Coriandrum sativum*) ve çörekotu (*Nigella sativa*) tohum ekstraktlarının etkileri. Ankara, Ankara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 2006
88. Arslan SO, Gelir E, Armutcu F, Coskun O, Gürel A, Sayan H, Celik IL. The protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat. *Nutr Res.* 2005; 25(7): 673- 680.
89. Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci.* 2009; 85(23-26): 830-834.
90. Badary OA, Taha RA, Gamal el-Din AM, Abdel-Wahab MH. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol.* 2003; 26(2): 87-98.
91. Khader M, Bresgen N, Eckl PM. In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(1): 129-133.
92. Ghosheh OA, Houdi AA, Crooks PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *J Pharm Biomed Anal.* 1999; 19(5): 757-762.
93. Gali-Muhtasib H, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone: a promising anti-cancer drug from natural sources. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38(8): 1249-1253.
94. H. Gali-Muhtasib, N. El-Najjar, R. Schneider-Stock, The medicinal potential of black seed (*Nigella sativa*) and its components, *Adv. Phytomed.* 2006; 2, 133–153.
95. K.M. Alkharfy, A. Ahmad, R.M. Khan, W.M. Al-Shagha, Pharmacokinetic plasma behaviors of intravenous and oral bioavailability of thymoquinone in a rabbit model, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2014; , PMID: 24924310 [Epub ahead of print].

96. H.J. Harzallah, A. Neffati, I. Skandrani, E. Maaloul, L. Chekir-Ghedira, et al., Antioxidant and antigenotoxic activities of *Globularia alypum* leaves extracts, *J. Med. Plant Res.* 2010; 4: 2048–2053.
97. Aydiner A, Dinçer M, Topuz E. *Klinik Onkoloji. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları-Tunç Matbaası*, 2000; 70-81.
98. Cancer IARC. *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.* Lyon, France, 2013
99. Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J. Bioactivities of black cumin essential oil and its main terpenes from Tunisia. *S Afr J Bot.* 2010; 76(2): 210-216.
100. El-Mahmoudy A, Shimizu Y, Shiina T, Matsuyama H, El-Sayed M, Takewaki T. Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozotocin via nitric oxide inhibitory mechanism. *Int Immunopharmacol.* 2005; 5(1): 195-207.
101. Fararh KM, Shimizu Y, Shiina T, Nikami H, Ghanem MM, Takewaki T. Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Res Vet Sci.* 2005; 79(3): 219-223.
102. Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci.* 2009; 85(23-26): 830-834.
103. Al-Enazi MM. Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pak J Biol Sci.* 2007; 10(18): 3115-3119.
104. R.J. Marles, N.R. Farnsworth, Antidiabetic plants and their active constituents, *Phytomedicine* 1995; 2: 137–189, PMID: 23196156.
105. K.M. Fararh, Y. Shimizu, T. Shiina, H. Nikami, M.M. Ghanem, T. Takewaki, Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters, *Res. Vet. Sci.* 2005; 79: 219–223, PMID: 16054891.
106. N.E. Abdelmeguid, R. Fakhoury, S.M. Kamal, R.J. Al Wafai, Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic -cells of streptozotocin-induced diabetic rats, *J. Diabetes* 2. 2010; 256–266, PMID: 20923501.
107. R.J. Al Wafai, *Nigella sativa* and thymoquinone suppress cyclooxygenase-2 and oxidative stress in pancreatic tissue of streptozotocin-induced diabetic rats, *Pancreas*. 2013; 42, 841–849, PMID: 23429494.
108. G. Badr, S. Alwasel, H. Ebaid, M. Mohany, I. Alhazza, Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring, *Cell. Immunol.* 2011; 267, 133–140, PMID: 21295287.
109. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007.
110. Stahl MS (Çev. Ed. Taneli B, Taneli Y). *Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları 2. Baskı.* İstanbul: Yelkovan Yayıncılık 2003.
111. Hofer M, Pagliusu SR, Hohn A, Leibrock J et al. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor Mrna in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990; 9: 2459-64.
112. Nottebohm F. Why are some neurons replaced in adult brain, *J Neurosci* 2002; 22: 624-8.
113. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27: 589 – 94.
114. Deltheil T, Guiard BP, Cerdan J, David DJ, Tanaka KF, Reperant C, Guilloux JP, Coudore F, Hen R, Gardier AM. Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharm* 2008; 55: 1006–1014.

115. Lee J., Duan W., Mattson MP.: Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem*, 2002;82(6):1367- 75.
116. Cheng A., Wang S., Cai J., Rao MS., Mattson MP.: Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev Biol.*; 2003;15, 258(2):319- 33.
117. Ernfors P., and Bramham C.R.: The coupling of a TrkB tyrosine residue to LTP. *Trends Neurosci.*, 2003;26(4): 171 – 173.
118. Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 431-438.
119. Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerstrom T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, H Bruunsgaard, BK Pedersen, MA Febbraio. *Diabetologia* 2009; 52: 1409–1418
120. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2006; 27: 1–7
121. Schulte-Herbrüggen O, Nassenstein C, Lommatzsch M, Quarcoo D, Renz H, Braun A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. *Journal of Neuroimmunology* 2005; 160: 204–209
122. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1068–1072
123. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 115–23.
124. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factors in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002; 328: 261-4.
125. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007; 485-492.
126. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM; Patsch W: High density lipoprotein. 2. Relationship of plasma levels of this lipoprotein species to its composition to the magnitude of postprandial lipemia and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest* 1987; 80: 341–347.
127. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–1599.
128. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12 (6): 962–71
129. Uzun O, Unal S. Guncel bilgiler ışığında Enfeksiyon hastalıkları. *Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi*, 2002; 821-834.
130. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun.* 1999; 1(1):3-19.
131. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119.
132. Dr. Rıfat EMRAL. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 409-442.

133. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
134. Montague CT, O'Rahilly S. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49:883-888.
135. Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149 (4): 331-5.
136. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999; 99: 2221-2222.
137. Kuby J. *Immunology*. New York, WH Freeman and company, 1992; 245-295.
138. Wales D and Whoodhead M. The anti-inflammatory effects of macrolides. *Thorax*. 1999; 54 (Suppl 2): 58-62.
139. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, McCabe C, Welch SB, Whitney A. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*. 2004; 363: 203-209.
140. Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. Environmental and occupational stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008; 7: 340-343.
141. Özmen N, Cebeci BS, Kardefloğlu E. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2006;6:51-54.
142. Van Deventer SJ, Buller HR, Cate JW, Aarden LA, Hack CE, and Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood Journal*. 1990; 76(12): 2520-2526.
143. Thijs LG and Hack GE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 1995; 21(2): 258-263
144. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 227-242.
145. Dinarello, CA. Interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol*. 1998; 16: 457-499.
146. Clemens MJ. *Cytokines*. Oxford, Bios Scientific Publishers Ltd. 1991; 57-75.
147. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, Carson DA, Lotz M. Synovium as a source of interleukin-6 in vitro: Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *J Clin Invest* 1989; 83: 585-92.
148. Nietfeld JJ, Wilbrink B, Helle M, van Roy JL, den Otter W, Swaak AJ et al. Interleukin-1-induced interleukin-6 is required for the inhibition of proteoglycan synthesis by interleukin-1 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1695-1701.
149. Gardlund B, Sjölin J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretling B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis*. 1995; 172: 296-301.
150. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. International Edition: New York, Mosby and WB Saunders. 2001;119-129.
151. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler. *T Klin J Med Sci*. 1998; 18: 77-84.
152. Taylor FB, Chang ACK, Peer G, Li A, Ezban M, and Hedner U. Active Site Inhibited Factor VII a (DEGR VIIa) Attenuates the Coagulant and Interleukin-6 and -8, but not Tumor Necrosis Factor, Responses of the Baboon to LD 100 Escherichia coli. *BLOOD* 1998; 91(5): 1609-1615.

153. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C: Cytokines: Basic and Clinical Immunology. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds). Appleton and Lange, Eight Edition, Connecticut, California, Norwalk, Conn. 1994; 105 -123.
154. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest J* 2000; 117:1162 -1172.
155. Sánchez, F., García, R., Alarcón, F., Cruz, M., Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac. Méd. Méx.* 2005;141, 505– 512.
156. Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K., Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11, 85–97.
157. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, MA Burrell. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal.* 2001; 280: 827-847.
158. Lastra, G., Manrique, C.M., Hayden, M.R., The role of beta-cell dysfunction in the cardiometabolic syndrome. *J. Cardiometab. Syndr.* 2006;1, 41–46.
159. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology* 2008; 214: 149-60.
160. Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappa B and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology* 2008; 47: 584-90.
161. Dr.Ahmet ERGÜN. Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 412-420.
162. Goldstein BJ. Insulin resistance as the care defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 3-10. 209.
163. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Tren Endoc&Metab* 2002; 13: 18-23.
164. Silla Santos, MH. Biogenic amines: their importance in foods. *International Journal Food Microbiology* 1996; 29: 213–231.
165. Miyazaki JH, and Yang SF. The methionine salvage pathway in relation to ethylene and polyamine biosynthesis. *Physiologia Plantarum* 1987; 69(2): 366–370.
166. Housecroft CE, Constable EC. *Chemistry*, 4thEd,Pearson, Prentice Hall, Harlow,2010;1246.
167. Mikulski D, Basinski K, Gasowska A, Bregier-Jarzebowska R, Molski M. ve Lomozik, L. Experimental and quantum-chemical studies of histamine complexes with copper(II) ion. *Polyhedron* 2012; 31: 285–293.
168. Haas HL, Sergeeva OA ve Selbach O.. Histamine in the nervous system. *Physiological Reviews* 2008; 88: 1183-1241.
169. Tamam L., Zeren T.: Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2002; cilt 5, Ek 4: 11- 18.
170. Yurdagül E.: Noradrenerjik sistem ve depresyon.*Klinik Psikiyatri.* 2002;cilt 5, Ek 4: 19- 23.
171. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(1): F423-9.
172. Perveen T, Hainder S, Increased 5-HT Levels Following Repeated Administration of Nigella sativa Oil Produce Antidepressant Effects in Rats. *Sci Pharm.* 2013; Apr;218 (8): 1304-19.
173. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.

174. Hui-Ting, Yang., Yi-Jing, Sheen., Chuen-Der Kao . Jiann-Liang Association between the characteristics of metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *LinSpringer Science Business Media New York Metab Brain Dis.* 2013;28:597–604.
175. Bamosa, A. O., Kaatabi, H., Lebdaa, F. M., Elq, A.M., & Al-sultanb, A. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2010;54, 344–354.
176. Jaroslawska, J., Juskiewicz, J., Wroblewska, M., Jurgonski, A., Krol, B., Zdunczyk, Z., “Polyphenol-rich strawberry pomace reduces serum and liver lipids and alters gastrointestinal metabolite formation in fructose-fed rats”, *J. Nutr.*, 2011;141(10): 1777-1783.
177. J. Heshmati., N. Namazi., M.R.Memarzadeh., M. Taghizadehc., F. Kolahdooz.*Nigella sativa* oil affects glucose metabolism and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Research International.* 2015;70,87–93.
178. Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, Paflaoçlu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(5): 258-63.
179. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract* 2007; 13(4): 363-72.
180. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Gagné C, Lesiège D, Bergeron J, Moorjani S, Després JP. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemi to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation* 1998; 97: 871-7.
181. Anwar, B. M., & Tayyab, M. Effect of *Nigella sativa* on lipid profile in albino rats. *Gomal Journal of Medical Sciences*, 2007;5(1).
182. Dahri, A., Chandiol, A., & Memon, R. Effect of *Nigella sativa* on serum cholesterol of albino rats. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad.*2005;17, 72–74.
183. El-Dakhkhani, M., Mady, N. L., & Halim, M. A. *Nigella sativa* L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung*, 2000;50, 832–836.
184. Tissera, M. H. A., Kumaranayaka, K. S., & Serasinghe, P. (1997). Effective reduction of serum cholesterol by baraka oil (oil of *Nigella sativa*). *Explanka Baraka Medical Journal*, 8-10. Available from: <http://barakaoil.org/reductioncholesterol.php> (Accessed 13.12.2007).
185. Tasawar, Z., Siraj, Z., Ahmad, N., & Lashari, M. H. The effects of *Nigella sativa* (Kalonji) on lipid profile in patients with stable coronary artery disease in Multan, Pakistan. *Pakistan Journal of Nutrition*, 2011; 10(2), 162–167.
186. Najmi, A., Haque, S. F., Naseeruddin, M., & Khan, R. A. Effect of *Nigella sativa* oil on various clinical and biochemical parameters of metabolic syndrome. *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 2008;16, 85–87.
187. Kaatabi, H., Bamosa, A. O., Lebda, F.M., Al elq, A. H., & Al-sultan, A. I. Favorable impact of *Nigella sativa* seeds on lipid profile in type 2 diabetic patients. *Journal of family & community medicine*, 2012;19, 155.
188. Memon, A. R., Shah, S. S., Memon, A. R., & Naqvi, S. H. R. Effect of combination of *Nigella sativa* and *Trigonella foenum-graecum* with glibenclamide on serum triglycerides, HDL, and creatinine levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Pakistan Journal of Pharmacology*, 2012;29, 1–6.
189. Ibrahim, R. M., Hamdan, N. S., Mahmud, R., Imam, M. U., Saini, S. M., Rashid, S. N., et al. A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella Sativa* seeds powder in menopausal women. *Journal of Translational Medicine*, 2014;12, 82.

190. Laakso M. Tip 2 diabetin epidemiyolojisi ve tanısı. ed: Goldstein BJ, Wieland DM. Tip 2 Diabet. Çeviri: Dursun AN, Akman M İst 2003; 1-28.
191. Devaraj S, Rosenson RS Metabolic Syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant factors 2004; (33): 432-436.
192. Boden G, Lebed B, Schatz M et al. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 2001; 50: 1612-17.
193. Zhang, L., Perdomo, G., Kim, D.H., Qu, S., Ringquist, S., Trucco, M., Dong, H.H., "Proteomic analysis of fructose-induced fatty liver in hamsters", *Metabolism*, 2008;57(8): 1115-1124.
194. Bezerra, R.M., Ueno, M., Silva, M.S., Tavares, D.Q., Carvalho, C.R., Saad, M.J., "A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats", *J. Nutr.*, 2000;130(6): 1531-1535.
195. Ou Wang<sup>1</sup>, Jia Liu<sup>2</sup>, Qian Cheng<sup>1</sup>, Xiaoxuan Guo<sup>1</sup>, Yong Wang<sup>1</sup>, Liang Zhao<sup>1</sup>, Feng Zhou<sup>1</sup>, Research Article Effects of Ferulic Acid and  $\gamma$ -Oryzanol on High-Fat and High-Fructose Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *Baoping Ji*; 2015;January 5.
196. Rosa Neto, J.C., Lira, F.S., Venancio, D.P., Cunha, C.A., Oyama, L.M., Pimentel, G.D., Tufik, S., Oller do Nascimento, C.M., Santos, R.V., de Mello, M.T. Sleep deprivation affects inflammatory marker expression in adipose tissue. *Lipids Health Dis.* 2010;9, 125.
197. Pilar Cano Barquilla<sup>1</sup>, Eleonora S. Pagano<sup>2</sup>, Vanesa Jimenez-Ortega<sup>1</sup>, Pilar Fernandez-Mateos<sup>3</sup>, Ana I. Esquifino<sup>1</sup> and Daniel P. Cardinali<sup>2,4</sup>. Melatonin normalizes clinical and biochemical parameters of mild inflammation in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J. Pineal Res.* 2014; 57:280–290 .
198. D.P.Venancio., D.Suhecki., Prolonged REM sleep restriction induces metabolic syndrome-related changes: Mediation by pro-inflammatory cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity.*, 2015;47.109–117
199. Stubbs CD & Smith AD. The modification of mammalian polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1984; 779, 89-137.
200. Develi, S., Evran, B., Kalaz, E. B., Koçak, N., Özdemirler. G., Protective effect of *Nigella sativa* oil against binge ethanol- induced oxidative stress and liver injury in rats. *Erata Department of Biochemistry, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Çapa, 34093, Istanbul, Turkey Available online 2014;20 July.*
201. Oztekin Cikman · Seyithan Taysi · Murat Taner Gulsen · Elif Demir · Muslum Akan · Halit Diril · Hasan Ali Kiraz · Muammer Karaayvaz · Mehmet Tarakcioglu,. The Radioprotective effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Thymoquinone in rats exposed to total head irradiation. *Wien Klin Wochenschr.* 2015; 127:103–108.
202. I. Bouasla, A. Bouasla, A. Boumendjel., M. Messarah, C. Abdennour, M. S. Boulakoud, A. El Feki. *Nigella sativa* Oil Reduces Aluminium Chloride-Induced Oxidative Injury in Liver and Erythrocytes of Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2014; 162:252–261
203. Newairy AS, Salama AF, Hussien HM, Yousef MI. Propolis alleviates aluminium induced lipid peroxidation and biochemical parameters in male rats. *Food Chem Toxicol* 2009;47:1093–1098
204. Saida Haider & Tahira Perveen & Zehra Batool & Sadia Sadir Syeda Madiha,. Age-related learning and memory deficits in rats: role of altered brain neurotransmitters, acetylcholinesterase activity and changes in antioxidant defense system., *American Aging Association* 2014. *AGE* 2014; 36:1291–1302
205. Perveen, T., Haider, S., Zuberi, N.A., Saleem, S., Sadaf, S., Batool, Z. Increased 5-HT Levels Following Repeated Administration of *Nigella sativa* L. (Black Seed) Oil Produce Antidepressant Effects in Rats *Sci Pharm.* 2014; 82: 161–170

206. Francis PT, Ramirez MJ, Lai MK. Neurochemical basis for symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2010;59(4-5): 221-229.
207. Lesemann A, Reinel C, Hu'hnchen P, Pilhatsch M, Hellweg R, et al. MPTP-induced hippocampal effects on serotonin, dopamine, neurotrophins, adult neurogenesis and depression-like behavior are partially influenced by fluoxetine in adult mice. *Brain Res* 2012;1457: 51-69.
208. Winner B, Geyer M, Couillard-Despres S, Aigner R, Bogdahn U, et al. Striatal deafferentation increases dopaminergic neurogenesis in the adult olfactory bulb. *Exp Neurol* 2006;197(1): 113-121.
209. Hu NW, Ondrejcek T, Rowan MJ. Glutamate receptors in preclinical research on Alzheimer's disease: update on recent advances. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(4): 855-862.
210. Rodriguez JJ, Noristani HN, Verkhatsky A. The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2012;99(1): 15-41.
211. Gehan S, Georgy, Noha N, Nassar, Hanaa A, Mansour, Dalaal M, Abdallah Cerebrolysin Ameloriates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLOS one*. 2013; June 19.
212. Kim SE, Ko IG, Kim BK, Shin MS, Cho S, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Exp Gerontol* 2010;45(5): 357-365.
213. Menon PK, Muresanu DF, Sharma A, Mossler H, Sharma HS. Cerebrolysin, a mixture of neurotrophic factors induces marked neuroprotection in spinal cord injury following intoxication of engineered nanoparticles from metals. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012;11(1): 40-49.
214. Ono M, Itakura Y, Nonomura T, Nakagawa T, Nakayama C, et al. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor ameliorates glucose metabolism in obese diabetic mice. *Metabolism* 2000;49(1): 129-133.
215. Yan H, Mitschelen M, Bixler GV, Brucklacher RM, Farley JA, et al. Circulating IGF1 regulates hippocampal IGF1 levels and brain gene expression during adolescence. *J Endocrinol*. 2011;211(1): 27-37.
216. Ameer Y Taha<sup>1</sup>, Fei Gao<sup>1</sup>, Epolia Ramadan<sup>1</sup>, Yewon Cheon<sup>1</sup>, Stanley I Rapoport<sup>1</sup> and Hyung-Wook Kim<sup>1,2</sup>. Taha et al. Upregulated expression of brain enzymatic markers of arachidonic and docosahexaenoic acid metabolism in a rat model of the metabolic syndrome *BMC Neuroscience* 2012; 13: 131 <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/13/131>
217. Xiu-ping Gao, Qiuli Liu, Bindu Nair, and Margaret T.T. Wong-Riley. Reduced levels of brain-derived neurotrophic factor contribute to synaptic imbalance during the critical period of respiratory development in rats. *European Journal of Neuroscience*, 2014;Vol. 40,pp.2183-2195.
218. Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Stadelmann C., Lassmann H., et al. The neuroprotective effect of inflammation: Implications for the therapy of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol*, 2006;107: 161- 166.
219. Merighi, A., Salio, C., Ghirri, A., Lossi, L., et al. BDNF as a pain modulator. *Prog. Neurobiol*, 2008;85: 297-317 .
220. Dantzer, R., Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurologic Clinics*. 2006;24, 441-460.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım ve 2005 yılında mezun oldum. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez laboratuvarında çalışmaya başladım ve halen devam etmekteyim. Daha sonra 2011 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı sınavı kazanarak Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimime başladım.