T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ

METABOLİK SENDROM HASTALARINDA BAZI FONKSİYONEL BESİN DESTEKLERİNİN OKSİDATİF STRES VE METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ERKAN POLAT

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. ÖZLEM AYTEKİN

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
ŞUBAT/2024

İTHAF

“Sevgili eşim Büşra ve oğlum Ali Kerem’e ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmasında bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezin her aşamasında büyük emeği olan, sabırla motive eden, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum tez danışanım kıymetli hocam Doç.Dr. Özlem AYTEKİN'e,

Tez çalışma sürecimin laboratuvar analizleri aşamasında her türlü desteği sunan başta Erkan BATUR, Cihan KARDAŞ, Nevzat AYDIN, Aydın KARADENİZ ve Mehmet Emin SEVER olmak üzere tüm Bursa Yenişehir Devlet Hastanesi Laboratuvar Birimi ekibine ve teknik destek sorumlusu Mak. Müh. Birkan Özgür ŞİMAY'a,

Tezin örneklemini oluşturan metabolik sendrom hasta verilerinin toplanması ve klinik değerlendirmesinde desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Saadettin DÜRÜYEN'e,

Tez sürecinde dünyaya gelen, moral ve motivasyon kaynağım oğlum Ali Kerem'e,

Desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve bu süreçte her türlü fedakârlığı gösteren sevgili eşim Büşra POLAT'a,

Tez projemi maddi olarak destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinatörlüğü'ne (BAP-2022/116),

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF v
TEŞEKKÜR vi
İÇİNDEKİLER vii
TABLOLAR LİSTESİ xi
ŞEKİLLER LİSTESİ xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR xvi
ÖZET xxii
ABSTRACT xxiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. METABOLİK SENDROM 3
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanım ve Tarihçesi 3
2.1.2. Metabolik Sendrom Kriterleri 5
2.1.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi 7
2.1.4. Metabolik Sendrom Patogenezi 8
2.1.5. Metabolik Sendrom Tedavisi 10
2.1.5.1. Primer koruma: 10
2.1.5.2. Sekonder koruma: 10
2.1.5.3. Ağırlık kaybı ve yaşam tarzı değişikliği: 11
2.1.5.4. Farmakolojik tedavi: 13
2.1.5.5. Cerrahi müdahele: 15
2.2. OKSIDATIF STRES VE SERBEST RADİKALLER 16
2.2.1. Serbest Radikaller ve Oksidan Moleküller 16
2.2.2. Serbest Radikaller ve Oksidan Moleküllerin Üretimi 17
2.2.3. Serbest Radikallerin ve Oksidanların Zararlı Etkileri 18
2.2.4. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri 20
2.2.5. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri 20
2.2.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri 20
2.2.7. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri 21
2.2.8. Serbest Radikallerin İnsan Sağlığına Etkileri 21
2.2.8.1. Kanser: 22
2.2.8.2. Kardiyovasküler hastalıklar: 22
2.2.8.3. Nörolojik hastalıkalar: 23

2.2.8.4. Solunum hastalıkları: 23
2.2.8.5. Romatoid artrit: 23
2.2.8.6. Böbrek hastalıkları: 23
2.2.8.7. Göz inflamasyonu: 24
2.2.8.8. Fetüs ve oksidatif stres: 24
2.2.8.9. Gastrointestinal sistem: 24
2.2.9. Serbest Radikallerin ve Oksidanların Faydalı Aktiviteleri 24
2.3. ANTİOKSİDANLAR 25
2.3.1. Antioksidanların Etki Mekanizması 26
2.3.2. Antioksidanların Sınıflandırılması 26
2.3.2.1. Ekzojen antioksidanlar: 29
2.3.2.2. Endojen (doğal) antioksidanlar: 32
2.3.2.3. Enzim olan endojen antioksidanlar 33
2.3.2.4. Enzim olmayan endojen antioksidanlar 34
2.4. BESİN TAKVİYELERİ VE OKSİDATİF STRES 35
2.4.1. Üzüm Çekirdeği 35
2.4.2. *Arthrospira Platensis* 40
2.4.3. Probiyotikler 44
2.5. OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ 48
2.5.1. Tiyol Disülfit Homeostazı 49
2.5.2. Total Antioksidan Seviye (TAS) 51
2.5.3. Total Oksidan Seviye (TOS) 51
2.5.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) 51
2.10. OKSİDATİF STRESİN METABOLİK STRES İLE İLİŞKİSİ 51
3. GEREÇ VE YÖNTEM 53
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE TASARIMI 53
3.2. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ 53
3.3. ÇALIŞMANIN TASARLANMASI 54
3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ 56
3.5. VERİ TOPLAMA GEREÇLER 56
3.5.1. Soru Kağıdı Formu (Anket) 57
3.5.2. Antropometrik Ölçümler 57
3.5.3. Numunelerin Toplanmasi ve Analizi 58
3.5.3.1. Biyokimya Analizi 59
3.5.3.2. Tiyol/Difülsid Homeostası Analizi 59
3.5.3.3. Total Antioksidan Seviye(TAS), Total Oksidan Stres(TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi Analizi 60

3.5.4. Üç Faktörlü Beslenme Anketi 60
3.5.5. Fiziksel Aktivite Formu 61
3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ 63
3.7. NUMUNELERİN İMHASI 63
4. BULGULAR 64
4.1. BİREYLERE İLİŞKİN TANIMLAYICI BİLGİLER 64
4.1. BİREYLERİN FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYLERİNE İLİŞKİN BULGULAR 68
4.2. BİREYLERİN BESLENME ALIŞKANLIKLARI 69
4.3. ÜÇ FAKTÖRLÜ BESLENME ÖLÇEĞİNE İLİŞKİN BULGULAR 71
4.4. BİREYLERİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNE İLİŞKİN BULGULAR 76
4.4. BİREYLERİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR 83
4.5. BİREYLERİN MÜDAHALE ÖNCESİ VE SONRASI TİYOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZI, MDA, TAS, TOS, OSİ DÜZEYLERİNE İLİŞKİN BULGULAR. 90
4.6. METABOLİK SENDROM HASTALARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE, TOTAL TİYOL, DOĞAL TİYOL VE DİSÜLFİD SEVİYELERİNDE FAZ AÇISI KESİM NOKTASININ BELİRLENMESİ 98
5.TARTIŞMA 102
5.1 BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 103
5.2. BİREYLERİN BESLENME ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 105
5.3. MÜDAHALE ÖNCESİ BİREYLERİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ, METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİ, BİYOKİMYASAL VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 107
5.3.1. Antropometrik Ölçümlere Dair Verilerin Değerlendirilmesi 107
5.3.2. Müdahale Öncesi Metabolik Sendrom Kriterlerinin Değerlendirilmesi..... 109
5.3.3. Müdahale Öncesi Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi 110
5.4. METABOLİK SENDROM HASTALARININ ÜÇ FAKTÖRLÜ BESLENME ANKETİ SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 111
5.5. METABOLİK SENDROM HASTALARININ FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 114
5.6. DÜZENLİ PROBİYOTİK, ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRATI VE *ARTHROSPİRA PLANTENSİS* TÜKETİMİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 117
5.6.1. Düzenli Probiyotik Tüketiminin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi 117

5.6.2. Düzenli Üzüm Çekirdeği Ekstratının Tüketiminin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi 119
5.6.3. Düzenli *Arthrospira platensis*nın Tüketiminin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi 121
5.7. DÜZENLİ PROBİYOTİK, ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRATI VE *ARTHROSPİRA PLANTENSİS* TÜKETİMİNİN BİYOKİMYA VE METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ... 124
5.7.1. Düzenli Probiyotik Tüketiminin Biyokimya ve Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi 124
5.7.2. Düzenli Üzüm Çekirdeği Ekstratı Tüketiminin Biyokimya ve Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi..... 135
5.7.3. Düzenli *Arthrospira platensis* Tüketiminin Biyokimya ve Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi..... 143
5.8. DÜZENLİ PROBİYOTİK, ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRATI VE *ARTHROSPİRA* PLANTENSİS TÜKETİMİNİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 150
5.8.1. Düzenli Probiyotik, Üzüm Çekirdeği Ekstratı ve *Arthrospira platensis* Tüketiminin Malondialdehit Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi 150
5.8.2. Düzenli Probiyotik, Üzüm Çekirdeği Ekstratı ve *Arthrospira platensis* Tüketiminin Total Antioksidan Seviyesi, Total Oksidan Seviyesi ve Oksidatif Stres İndeksi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi..... 159
5.8.3. Düzenli Probiyotik, Üzüm Çekirdeği Ekstratı ve *Arthrospira platensis* Tüketiminin Tiyol/Disülfit Homeostazı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi..... 166
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 173
KAYNAKLAR 183
EKLER..... 210

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Metabolik sendrom risk faktörlerinin gruplandırılmasına verilen isimler 3

Tablo 2.2: Reaven'a göre sendrom x risk faktörleri 4

Tablo 2.3: Metabolik sendromun kısa kronolojik tablosu 5

Tablo 2.4: Metabolik sendrom tanı kriterleri 5

Tablo 2. 5: Etnik köken ve cinsiyete bağlı bel çevresi değerleri 7

Tablo 2.6: Metabolik sendrom mekanizması 10

Tablo 2.7: Metabolik Senderom hastarında beslenme önerileri 12

Tablo 2. 8: Metabolik sendromlu bireylerde korunma ve bireysel bakım 13

Tablo 2.9: Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları 14

Tablo 2.10: Serbest radikaller ve serbest olmayan radikaller 17

Tablo 2.11: Serbest radikaller 19

Tablo 2.12: Antioksidanların sınıflandırılması 27

Tablo 2.13: Başlıca antioksidan bileşikler grubu ve bunların diyet kaynakları 31

Tablo 2. 14: Endojen (doğal) antioksidanlar 33

Tablo 2.15: Üzüm çekirdeği ekstresi ile çalışmalar 36

Tablo 2.16: *Arthrospira platensis* bileşenleri 40

Tablo 2.17: *Arthrospira platensis*'in ana bileşenlerinin biyolojik özelliklerinin ve spesifik etkileri 42

Tablo 2.18: *Arthrospira platensis*'in metabolizma üzerindeki etkileri 43

Tablo 2. 19: Probiyotik mikroorganizma içeren fonksiyonel besinler 47

Tablo 2.20: Oksadatif stres biyobelirteçleri 49

Tablo 3. 1: Katılımcılar ile görüşmede uygulanan işlemler 55

Tablo 3. 2: Dünya Sağlık Örgütü bel çevresi ve bel/kalça oranı risk sınıflandırması (237) 58

Tablo 3. 3: BKİ (kg/m^2) sınıflandırılması (238). 58

Tablo 3. 4: Biyokimyasal bulguların risk sınıflandırılması 59

Tablo 3. 5: Biyokimyasal kan parametrelerinin referans değerleri..... 59

Tablo 3. 6: Fiziksel aktivitelerin standart MET değerleri..... 61

Tablo 3. 7: Fiziksel aktivite hesaplama formülleri 62

Tablo 4. 1: Katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin frekans dağılımları 64

Tablo 4. 2: Katılımcıların diyet uygulama geçmişi 65

Tablo 4. 3: Katılımcıların sigara ve alkol tüketim durumları 66

Tablo 4. 4: Hastalık durumuna ilişkin bilgiler..... 67

Tablo 4. 5: Katılımcıların hipertansiyon ve kan basıncı ölçümlerine ilişkin bilgileri ... 68

Tablo 4. 6: IPAQ ölçeğine göre fiziksel aktivite durumlarına ilişkin verileri 68

Tablo 4. 7: Katılımcıların beslenme alışkanlıklarına ilişkin frekans dağılım tablosu ... 69

Tablo 4. 8: Araştırma gruplarının üç faktörlü beslenme anketi puanlarının ortalama, standart sapma değerleri 71

Tablo 4. 9: Üç faktörlü beslenme ölçek düzeylerine ilişkin frekans dağılım tablosu.... 73

Tablo 4. 10: Üç faktörlü beslenme ölçek düzeylerinin takviye gruplarına göre karşılaştırması 74

Tablo 4. 11: BKİ düzeyleri ile üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arası ilişki 75

Tablo 4. 12: Müdahale öncesi bireylerin antropometrik, biyokimya ve oksaidatif stres parametreleri ile besin takviyesi grupları arası farklılıklar..... 75

Tablo 4. 13: Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin müdahale öncesi ve müdahale sonrası sonuçları 82

Tablo 4. 14: Katılımcıların biyokimyasal bulgularının müdahale öncesi ve sonrası sonuçları..... 89

Tablo 4. 15: Bireylerin müdahele öncesi ve sonrası oksidatif stres ve antioksidan kapasite belirteçleri 96

Tablo 4. 16: Üzüm çekirdeği ekstresi alan MetS hastaların ROC analizi sonucuna göre değerleri 98

Tablo 4. 17: Probiyotik alan MetS hastalarının ROC analizi sonucuna göre değerleri . 98

Tablo 4. 18: Probiyotik alan MetS hastaları ile müdahale sonrası doğal tiyol değişkeni arasındaki ki-kare testlerin dağılımı 99

Tablo 4. 19: *Arthrospira platensis* alan MetS hastalarının ROC analizi sonucuna göre değerleri 100

Tablo 4. 20: *Arthrospira platensis* alan MetS hastaları ile müdahale sonrası doğal tiyol değişkeni arasındaki ki-kare testlerin dağılımı 100

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Metabolik sendrom patogenezi 9

Şekil 2.2: Oksidatif stres kaynaklı hastalıklar 22

Şekil 2. 3: Antioksidan koruma mekanizması 28

Şekil 2.4: Probiyotiklerin sağlık üzerine etkisi 45

Şekil 2.5: Probiyotiklerin sağlık üzerindeki etkilerinin biyolojik mekanizmalar (205). 46

Şekil 2.6: Disülfid bağı oluşumu 50

Şekil 2.7: Anormal tiyol-disülfit homeostazı hastalık patogenezi (227). 50

Şekil 3.1: Katılımcıların gruplara yerleştirme akış diyagramı 56

Şekil 4. 1: Bireylerin müdahale önce ve sonrası vücut ağırlığı dağılım grafiği 77

Şekil 4. 2: Bireylerin müdahale önce ve sonrası bel çevresi dağılım grafiği 77

Şekil 4. 3: Bireylerin müdahale öncesi ve sonrası kalça çevresi dağılım grafiği 78

Şekil 4. 4: Bireylerin müdahale önce ve sonrası BKİ değerlerinin dağılım grafiği 79

Şekil 4. 5: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, bel çevresi, bel/kalça oranı ve BKİ dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot) 81

Şekil 4. 6: Bireylerin müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glukoz seviyesi dağılım grafiği 83

Şekil 4. 7: Bireylerin müdahale önce ve sonrası HDL kolesterol seviyesi dağılım grafiği 84

Şekil 4. 8: Bireylerin müdahale önce ve sonrası LDL kolesterol seviyesi dağılım grafiği 84

Şekil 4. 9: Bireylerin müdahale öncesi ve sonrası total kolesterol seviyesi dağılım grafiği 85

Şekil 4. 10: Bireylerin müdahale önce sonrası trigiliserid seviyesi dağılım grafiği 86

Şekil 4. 11: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolestrol dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot) 88

Şekil 4. 12: Bireylerin müdahale önce ve sonrası MDA seviyelerinin dağılım grafiği . 90

Şekil 4. 13: Bireylerin müdahale öncesi ve sonra TAS değeri dağılım grafiği 91

Şekil 4. 14: Bireyleri müdahale önce ve sonrası TOS değeri dağılım grafiği 91

Şekil 4. 15: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası total tiyol, disülfit/total tiyol, doğal tiyol ve disülfid dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot) 94

Şekil 4. 16: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası MDA, TAS, TOS ve OSI dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot) 95

Şekil 4. 17: Probiyotik alan MetS'li hastaların müdahale sonrası doğal tiyol düzeyi için ROC analizi 99

Şekil 4.18: *Arthrospira platensis* alan MetS'li hastaların müdahale sonrası doğal tiyol düzeyi için ROC analizi 101

SİMGELER VE KISALTMALAR

8-OHdG : 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin

ACE : Angiotensin-converting enzyme

AD : Alzheimer's disease

ADA : American Diabetes Association

AGEs : Advanced glycation end products

AHA : American Heart Association

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

ALA : α-Lipoik asit

ALS : Amyotrofik Lateral Skleroz

AOC : Antioksidan Kapasite

As : Arsenik

ATP : Adenozin Trifosfat

AU : Arbitrary Unit

BBO : Bel Boy Oranı

BDI-II : Beck Depresyon Ölçeği

BED : Aşırı Yeme Bozukluğu

BIS : Barrat Dürtüsellik Ölçeği

BKİ : Beden Kitle İndeksi (Body Mass İndex)

BKO : Bel Kalça Orani

BOH : Bulaşici Olmayan Hastalik

CAT : Katalaz

CB1 : Rimonabant, kannabinoid tip 1

Cd : Kadminyım

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

ÇDYA : Çoklu Doymamiş Yağ Asitleri

CLA : Konjuge Linoleik Asit

CREDIT : Türkiye Kronik Böbrek Hastalıkları Prevelans Araştırması

Cu : Bakır

CuZnSOD : Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz

CYP450 : Sitokrom P-450

DAG : Diaçilgliserol

DBP : Diastolic Blood Pressure

DHAP : Dihidroksi Aseton-3- Fosfat

DHLA : Dihidrolipoik Asit

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabetus Melitus

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

DRI : Dietary Reference Intake

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization),

DTAK : Diyetin Toplam Antioksidan Kapasitesi

DTNB : 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asit

DYA : Doymuş Yağ Asidi

ED : Eating disorder

EDE : Eating Disorder Assessment Scale

ET : Elektron Transfer

F6P : Fruktoz-6-Fosfat

FAD : Flavin Adenin Dinükleotid

FDA : American Food and Drug Administration

Fe : Demir

FeSOD : Demir SÜPEROKSİT DİSMUTAZ

FMN : Flavin Mononükleotidi

FMT : Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu

FRAP : Ferrik Iyon Indirgeyici Antioksidan Güç Yöntemi

G6P : Glukoz-6- fosfat

GABA : Gama Aminobütirik Asit

GADPH : Gliseraldehid 3-fosfat Dehidrogenaz

GAP : Gliseraldehit 3-fosfat

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GFAT : Fruktoz-6-fosfat Amidotransferaz

GI : Gastrointestinal

GLP-1 : glukagon benzeri bir peptit-1

GOOD : Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with Hypertension Disease

GPx : Glutatyon Peroksidaz

GR : Glutatyon Redüktaz

GRx : Glutatyon Redüktaz

GSE : Üzüm Çekirdeği Ekstrati

GSH : Glutatyon

GSSG : Oksitlenmiş Glutatyon

HAT : Hidrojen Atomu Transfer

HbA1c : Gikozillenmiş Hemoglobin A1c

HDL :Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)

Hg : Cıva

HHD : Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

hsCRP : Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein

IDF : International Diabetes Federation

IDL :Orta Yoğunluklu Lipoprotein (Intermediate Density Lipoprotein)

IGT : Impaired Glucose Tolerance

İKU : İyi Klinik Uygulamaları

IL-6 : İnterlökin-6

IM : Intestinal Microbiota

IMA : Ischemia Modified Albumin

IPAQ : International Physical Activity Survey

IPAQ-SF : International Physical Activity Survey-Short Form

KAH : Koroner Ater Hastalığı

KB : Kan Basıncı

kkal : Kilokalori

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH : Kardiyo Vasküler Hastalık

LA : Laktik Asidoz

LDL :Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

LG2055 : Lactobacillus Gasseri SBT2055

MAPK : Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz

MDA : Malondialdehit

MET : Metabolik Aktivite (Metabolic Equivalent Units)

MetS : Metabolik Sendrom

MI : Myokard Infarktüsü

MnSOD : Mangan Süperoksit Dismutaz

NAD : Nikotinamid Adenin Dinükleotidi

NADP : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NCEP : National Cholesterol Education

NHANNES : National Nutrition and Health Survey

NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute

NO : Nitrik Oksit

ODS : Oksidatif Denge Skoru (Oxidative Balance Score)

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

ORAC : Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi

PARP-1 : Poli-ADP-Riboz Polimeraz-1

Pb : Kurşun

PKC : Protein Kinaz C

PURE : İleriye Dönük Kentsel ve Kırsal Epidemiyoloji Çalışması

Qol : Yaşam Kalitesi

RAGE : Ileri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü

RCT : Randomize Kontrollü Çalışma

RNA : Ribonükleik Asit

RNS : Reactive Nitrogen Species

ROS : Reactive Oxygen Species

Rpm : Dakikadaki Devir Sayısı

RSH : Tiyol

RSSR : Disülfit

SBP : Systolic Blood Pressure

SH : Sülfidril Grubu

SOD : Süperoksit Dismutaz

T1DM : Tip 1 Diabetus Mellitus

T2DM : Tip 2 Diabetus Mellitus

TAO : Total Antioksidan

TAS : Total Antioksidan Seviye

TBT : Tibbi Beslenme Tedavisi

TC : Total Kolesterol

TDYA : Tekli Doymamış Yağ Asitleri

TEAC : Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite Yöntemi

TFEQ : Three Factor Nutrition Questionnaire

TG : Trigliserit

TOS : Total Oksidan Seviye

TPN : Total Paranteral Beslenme

TRAP : Toplam Radikal Yakalama Antioksidan Parametresi

USDA : United States Department of Agriculture

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

VO_2 Max : Maksimal Oksijen Alımı

WC : Waist Circumference

WHpR : Waist Hip Ratio

WHtR : Waist Height Ratio

METABOLİK SENDROM HASTALARINDA BAZI FONKSİYONEL BESİN DESTEKLERİNİN OKSİDATİF STRES VE METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Metabolik sendrom, obezitenin ve sedanter yaşam tarzının artmasıyla birlikte sıklığı artan multi-faktöriyel bir hastalıktır. Ülkemizdeki yetişkinlerin neredeyse yarısını etkileyen halk sağlığı sorunudur. Metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde, tıbbi beslenme tedavisi ve düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bu bağlamda, metabolik sendromlu bireylerde fonksiyonel besin desteklerinin, metabolik sendrom bileşenlerine ve inflamatuar yanıtlara etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran ve dahil edilme kriterlerine uygun 60 Metabolik sendrom tanısı almış birey ile yürütülmüştür. Üç deney grubundan oluşan metabolik sendrom hastalarına 4 hafta boyunca $10x10^9$ CFU/gün probiyotik takviyesi (n:20), 4x300mg/gün dozunda *Arthrospira platensis* takviyesi (n:20), 900mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı (n:20) verilmiştir. Bireylerin beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivite durumu, üç faktörlü beslenme anketi, antropometrik ölçümleri ve kan örnekleri alınmıştır. Açlık kan glikozu, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, malondialdehit (MDA), TAS, TOS, OSİ, total tiyol, nativ tiyol, disülfit, disülfit/total tiyol, disülfit/doğal tiyol, total tiyol/doğal tiyol düzeyleri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma sonunda, üç grupta da yapılan müdahale fark etmeksizin müdahale sonrası vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi ve BKİ düzeylerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik alan grupta HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol; üzüm çekirdeği ekstratı alan grupta açlık kan glukozu, LDL kolesterol, total kolesterol ve trigiliserid; *Arthrospira platensis* alan grupta açlık kan glikozu, total kolesterol ve trigliserid düzeyinde müdahale öncesine göre

anlamlı iyileşmeler saptanmıştır ($p<0,05$). Müdahale sonrası, gruplar arası total tiyol ve doğal tiyol seviyesi anlamlı olarak azalmıştır.

Sonuç: Bu bulgular, metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde düzenli fonksiyonel besin desteği kullanımının olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Arthrospira platensis,* Metabolik sendrom, Probiyotik, Üzüm çekirdeği ekstratı, Tiyol-Disülfid Homeostazı

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CERTAIN FUNCTIONAL FOOD SUPPLEMENTS ON OXIDATIVE STRESS AND METABOLIC SYNDROME PARAMETERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

ABSTRACT

Aim: Metabolic syndrome is a multi-factorial disease, the frequency of which increases with the increase of obesity and sedentary lifestyle. It is a public health problem that affects almost half of the adults in our country. Lifestyle changes such as medical nutrition therapy and regular exercise are recommended for the prevention and treatment of metabolic syndrome. In this context, the effects of functional nutritional supplements on the components of metabolic syndrome and inflammatory responses were investigated in individuals with metabolic syndrome.

Materials and Methods: The study was carried out with 60 individuals who applied to Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız State Hospital Internal Medicine Polyclinic and were diagnosed with metabolic syndrome, meeting the inclusion criteria. Metabolic syndrome patients were divided into three groups, each consuming a specific supplement for 4 weeks: $10x10^9$ CFU/day probiotic (n:20) supplement, 4x300/day *Arthrospira platensis* supplement (n:20), 900mg/day grape seed extract (n:20). Nutritional habits, physical activity status, a three-factor nutrition questionnaire, anthropometric measurements, and blood samples were obtained from the participants. Fasting blood glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, malondialdehyde (MDA), total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), total thiol, native thiol, disulfide have been measured, and disulfide/total thiol ratio, disulfide/native thiol ratio, and total thiol/native thiol levels have been calculated.

Results: At the end of the study, a significant decrease was observed in body weight, waist circumference, hip circumference, and BMI levels compared to baseline values in all three groups, regardless of the intervention performed ($p<0.05$). In the group receiving probiotics, significant improvements were observed in HDL cholesterol, LDL cholesterol, and total cholesterol levels; in the group receiving grape

seed extract, significant improvements were noted in fasting blood glucose, LDL cholesterol, total cholesterol, and triglyceride levels; and in the group receiving *Arthrospira platensis*, significant improvements were seen in fasting blood glucose, total cholesterol, and triglyceride levels compared to pre-intervention values ($p<0.05$). Following the intervention, there was a significant decrease in total thiol and native thiol levels between the groups.

Conclusion: These findings suggest that regular use of functional nutritional supplements may have positive effects in the prevention and treatment of metabolic syndrome.

Key Words: *Arthrospira platensis*, Grape Seed Extract, Metabolic syndrome, Probiotic, Thiol-Disulfide

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlık tarihi boyunca birçok bulaşıcı hastalık ile mücadele edilmektedir. Günümüzde ise bulaşıcı olmayan hastalıklar hem gelişmiş hem az gelişmiş ülkelerde başlıca ölüm nedeni haline gelmiştir. Metabolik sendrom bu hastalıklar arasında prevelansı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Bu sendromun ana etkilerinden biri, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açmasıdır. Yapılan araştırmalar, metabolik sendromlu bireylerde tip 2 diyabet riskinin 5 kat, kardiyovasküler hastalık riskinin 2 kat ve bu hastalıklara bağlı ölüm riskinin 1,5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Metabolik sendromun tanısı ve sınıflandırılması konusunda çeşitli uluslararası otoriteler önemli kılavuzlar sunmuştur. Bu kuruluşlar arasında Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), Amerikan Kalp Derneği (AHA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitimi Yetişkin Tedavisi (NCEP-ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) gibi kuruluşlar öne çıkmaktadır. Bu kuruluşlar, metabolik sendrom tanısı için çeşitli klinik kriterler ve belirli sınır değerleri önermektedir (1,2).

Son yıllarda yayınlanan çalışmalar, mikrobiyotayı sistematik hastalıkların merkezine oturtmaktadır. MetS'nin altında yatan mekanizmaların flora bozukluğundan kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir. Toplumlarda metabolik sendromun önlenmesinde öncelikli hedef primer korumadır. Metabolik sendrom risk faktörleri bulunan bireylerde ise; davranış değişikliği, fiziksel aktivite, yeterli ve dengeli beslenme, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedaviler ile sekonder koruma yöntemleri uygulanır. Ayrıca mikrobiyotanın önemi ile birlikte probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik beslenme, besin takviyesi ve fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ile koruma ve tedavi çalışmaları yürütülmektedir (3).

Bu nedenle, günümüzde, mikrobiyal ajanları ve iç içe geçmiş mikrobiyotayı modüle edebilen fekal mikrobiyota transplantasyonunu (FMT) içeren mikrobiyal terapi, yararlı etkilerine dair hem hayvan hem de insan çalışmalarında yakın zamanda yayınlanan veriler ile MetS tedavisinin yeni adayı olarak yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır.

Üzüm çekirdeği ekstratı, gallik asit, kateşin, epikateşin, gallokateşin, epigallokateşin gibi fenolik bileşikleri yoğun miktarlarda içermektedir. Üzüm çekirdeği önemli düzeyde mineral (kalsiyum, potasyum, sodyum, demir) ve çeşitli vitaminler (A,

B1, B2, C ve niasin) içermektedir. Üzüm çekirdeği, karaciğer hasarını önleyen yüksek miktarda E vitamini içermektedir. Üzüm çekirdeği ekstresindeki yüksek antioksidan içeriği, kardiyovasküler hastalık ve kolorektal kansere karşı savunma sağlamaktadır. Üzüm çekirdeği yağı, insan metabolizması için esansiyel yağ asitleri olan oleik asit ve linoleik asit bakımından zengindir. Üzüm çekirdeği ekstratının antioksidan, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, nöroprotektif, antiinflamatuar, antidiyabetik, antikanserojenik ve yaşlanma karşıtı etkileri içeren birçok farmakolojik ve sağlık yararına sahip olduğu bildirilmektedir (4).

Kanıtlanmış proinflamatuar ve antioksidan etkileri olan *Arthrospira platensis,* bir dizi hastalığın patogenezini önleme potansiyelini göstermiş ve böylece sağlıklı bir diyetin önemli bir parçası haline gelmiştir. Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, kardiyovasküler hastalık ve kanser, nutrasötiklerin kullanıldığı tedaviler içinde alternatif olmaktadır. Besin değeriyle ilgili veriler, *Arthrospira platensis* ile diyetlerin formüle edilmesi ve yetersiz beslenmeyle mücadele iyi bir kaynak olduğunu göstermektedir (5).

Diyabet ve komplikasyonlarının oluşumunda oksidatif stresin rolü birçok çalışmada incelenmiştir. Ancak bu çalışmalarda, total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve tiyol-disülfid ölçüm metodu gibi faktörlerin fonksiyonel besin desteklerinin metabolik sendrom üzerindeki etkilerini nasıl etkileyebileceği daha az araştırılmıştır. Bu yeni çalışma, oksidatif stresin diyabet ve komplikasyonlarının şiddeti üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde ele alarak, hastaların demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini incelemiştir.

Metabolik sendromun (MetS) engellenmesi ve tedavisinde, tıbbi beslenme tedavisi ve düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bu bağlamda, metabolik sendromlu bireylerde fonksiyonel besin desteklerinin etkisi üzerine bir çalışma planlanmıştır. Bu çalışma, metabolik sendrom bileşenlerine ve inflamatuar yanıtlara nasıl etki edebileceği konusunda daha fazla bilgi sağlamayı amaçlamaktadır.

Daha önce yapılan araştırmalar, fonksiyonel besin desteklerinin antihiperglisemik, damar koruyucu ve sinir hasarını azaltıcı/önleyici etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, fonksiyonel besin desteklerinin diyabet kaynaklı komplikasyonlarda koruyucu ve iyileştirici etkileri olduğu düşünülmektedir. Tüm bu bulgular, fonksiyonel besin desteklerinin gelecekte daha fazla vurgulanması gereken önemli bir araştırma alanı olduğunu göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanım ve Tarihçesi

Metabolik sendrom, insülin direnci ile birlikte glikoz intolerensı, dislipidemi, abdominal obezite gibi birkaç ana risk faktörünün bir arada bulunmasıyla karakterize edilen bir durumdur (6).

Bu alanda dünya çapında kapsamlı araştırmalara rağmen, sendroma neyin dahil olduğunu tam olarak açıklayan uluslararası ve yaygın olarak kabul edilen bir tanım yoktur. Metabolik sendrom için ölümcül dörtlü, sendom x, uygarlık sendromu, polimetabolik sendrom gibi farklı isimlendirmeler mevcuttur (7). Tablo 2.1'de metabolik sendrom risk faktörlerinin gruplandırılmasına verilen isimler yer almaktadır.

Tablo 2.1: Metabolik sendrom risk faktörlerinin gruplandırılmasına verilen isimler

Tarih		Kaynak
1923	Hipertansiyon–hiperglisemi–hiperürisemi sendromu	(8)
1966	Metabolik trisendrom	(9)
1967	Plurimetabolik sendrom	(10)
1968	Zenginlik sendromu (wohlstand sendromu)	(11)
1981	Metabolik sendrom	(12)
1988	Sendrom X	(13)
1989	Ölümcül Dörtlü	(14)
1991	İnsülin direnci sendromu	(15)

Tablo 2.1.'de görüldüğü gibi tarih boyunca pek çok farklı isim ile anılan risk faktörleri, 1988'de Reaven tarafından temelinde insülin direnci olan çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin çok yaygın bir arada bulunmasını tanımlanması ve sendrom x ismini vermesi ile devam etmiştir (13). Reaven'in tanımladığı sendrom x faktörleri Tablo 2.2'de sunulmuştur.

Tablo 2.2: Reaven'a göre sendrom x risk faktörleri

İnsulin Direnci
Bozulmuş glikoz toleransı
Hiperinsülinemi
Hipertrigliseridemi
Düşük seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol
Hipertansiyon

Diyabetle ilişkili risk faktörleri 1920'li yılların başlarında gözlemlenmiştir, ancak "metabolik sendrom" terimi ancak 1950'lerde ortaya çıkmış ve 1970'lerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fransız doktor Jean Vague, üst vücut obezitesinin ateroskleroz, diyabet, böbrek taşı ve gut hastalıkları için artan bir riskle ilişkili olduğunu bildirmiştir (16)."Metabolik sendrom" terimi 1977 yılında ateroskleroz ile ilişkili risk faktörlerini inceleyen Herman Haller tarafından kullanılmıştır (17). Bu terimi obezite, diabetes mellitus, yüksek kan yağları, yüksek ürik asit seviyesi (gut hastalığına yatkınlık) ve yağlı karaciğer hastalığı (hepatik steatoz) arasındaki ilişkilere ve bu faktörlerin bir arada bulunmasının ateroskleroz gelişme riskini nasıl artırdığına atıfta bulunarak kullanmıştır. Aynı yıl Singer bu terimi hiperlipoprotenemi ile obezite, gut, diabetes mellitus ve hipertansiyon arasındaki ilişkileri tanımlamak için kullanmıştır (18). Bir sonraki yıl Gerald Phillips, miyokard enfarktüsü için yalnızca kalp hastalığına yatkınlık sağlamakla kalmayıp aynı zamanda obezite ve diğer klinik durumlar için de artmış riskle ilişkili olan bir dizi risk faktörünün bir arada bulunduğu kavramını ortaya atmıştır. Bu risk faktörlerinin varlığını "anormallikler kümesi" olarak tanımlamış ve glikoz intoleransı, hiperinsülinemi ve yüksek trigliserit, glikoz, kolesterol ve insülin seviyelerini içermiştir. Phillips, bu risk faktörlerinin bir arada bulunmasının altında yatan bir faktörün bulunabileceğini ve bu faktörün tespit edilmesi halinde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine yardımcı olmak üzere araştırılabileceğini varsaymıştır (Gupta, A., & Gupta, V. (2010). Metabolic syndrome: what are the risks for humans?. *Bioscience trends*, *4*(5).). 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) metabolik sendrom tanısının koyulabilmesi için beş kriterden birinin abdominal obezite olması gerektiği bildirilmiştir (19). Metabolik sendromun tanımlanma kronolojik sırası Tablo 2.3'de verilmiştir

Tablo 2.3: Metabolik sendromun kısa kronolojik tablosu

1956	Abdominal obezite diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlık oluşturabilir.
1981	Hiperinsülinemisi olan metabolik olarak obez fakat normal kilolu (MONW) bireyler olarak tanımlamıştır.
1987	Viseral yağ obezitesi: viseral yağ bölgesi/deri altı yağ bölgesi>0.40
1987	Esansiyel hipertansiyonda insülin direnci
1988	Sendrom X: insülin direnci etrafında kümelenme
1989	Ölümcül dörtlü: abdominal obezite, diyabet, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi
1944	Viseral yağ sendromu: Japon erkeklerinde viseral yağ alanı C127 cm^2
1999	DSÖ: MetS'nin insülin direncine dayalı ilk kriterleri
2001	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) MetS Kriterleri: Aşağıdaki 5 bileşenden 3 veya daha fazlasının kümelenmesi: abdominal obezite, yüksek tansiyon, bozulmuş açlık glikozu, hipertrigliseridemi ve hipoHDL kolesterolemi.
2005	Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) MetS Kriterleri: Abdominal obezite 5 bileşen arasında gereklidir
2007	IDF/AHA/NHLBI/Dünya Kalp Federasyonu/Uluslararası Ateroskleroz Derneği/Uluslararası Obezite Çalışması Birliği: Revize edilmiş NCEP Kriterleri, herhangi bir etnik grup için bel çevresi kesme noktaları belirlenememiş olsa da, dünya çapında MetS kriterlerini uyumlu hale getirmek için benimsenmiştir.
2010	WHO Uzman Danışma raporu: MetS, klinik yönetim veya epidemiyolojik çalışma için bir araç olarak sınırlı kullanıma sahiptir.

2.1.2. Metabolik Sendrom Kriterleri

MetS, bir dizi tıbbi durumla karakterize edilen polimorfik bir hastalıktır. Yıllar boyunca, çeşitli gruplar tarafından MetS için tanı kriterlerini oluşturmak için birçok girişimde bulunulmuştur (20). Literatürde en çok kullanılan tanı kriterleri Tablo 2.4'de verilmiştir.

Tablo 2.4: Metabolik sendrom tanı kriterleri

WHO*	**NCEP-ATP III****	**IDF*****	**TEMD********
-DM -İnsülin direnci - Bozulmuş açlık glukozu - Bozulmuş glukoz toleransı	-AKŞ ≥ 100 mg/dl -DM tedavisi görüyor olmak	-AKŞ ≥ 100 mg/dl -DM tedavisi görüyor olmak	-Diabetes mellitus -Bozulmuş glukoz toleransı -İnsülin direnci
KB ≥ 140/90 mmHg	KB ≥ 140/90 mmHg veya BP ≥ 130/85 mmHg	KB≥ 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı	KB≥ 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
Abdominal obezite: Bel/kalça oranı: erkek > 0.9, kadın> 0.85 veya VKİ > 30 kg/m^2	Bel çevresi ≥ 102 cm (erkek) ≥ 88 cm (kadın)	BKİ > 30 kg/m^2	BKİ > 30 kg/m^2 veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda 80 cm
Trigliseritler ≥ 150 mg/dl veya tedavi görüyor olması	Trigliseritler ≥ 150 mg/dl veya tedavi görüyor olması	Trigliseritler ≥ 150 mg/dl veya tedavi görüyor olması	Trigliseritler ≥ 150 mg/dl veya tedavi görüyor olması

Tablo 2.4 (devam)

HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)	HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)	HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) veya tedavi görüyor olması	HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
İdrar albümin atılım hızı ≥ 20 µg/dk veya idrar albümini/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g			

*-DM, insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransına en az 2 kriterin eşlik etmesi MetS tanısı konulmasını mümkün kılar.
** En az 3 kriterin mevcudiyeti MetS tanısı konulmasını mümkün kılar.
*** AKŞ ≥ 100 mg/dl, Bel çevresi ölçüsünün referans aralığın üstünde olması veya DM tedavisine en az 2 kriterin eşlik etmesi MetS tanısı konulmasını mümkün kılar.
****Diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direncine en az 2 kriterin eşlik etmesi MetS tanısı konulmasını mümkün kılar.
KB: Kan Basıncı
BKİ:Beden Kitle İndeksi
AKŞ:Açlık Kan Şekeri
DM: Diabetus melitus

Tablo 2.4'de verilen risk faktörleri abdominal obezite, glukoz intoleransı veya insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonu içerir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından MetS tanı kriterleri tanımlanmıştır. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), İnsülün direnci, diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, veya bozulmuş açlık glukozu ile birlikte hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite veya mikroalbuminüriden en az ikisinin MetS tanısı için gerekli olduğunu bildirmiştir (21). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 yılında, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, abdominal obezite, düşük HDL, hiperglisemi kriterlerinden 3 veya fazlasının birlikte bulunması durumunda MetS tanısı için gerekli olduğunu belirtimiştir (22). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında, santral obezite ile birlikle hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL, hipergilisemiden en az ikisinin eşlik etmesi durumunda MetS tanısı konulacağını açıklamıştır. Bu kılavuzda farklı olarak etnik grupların bel çevresi eşik değerleri Tablo 2.4.'de tanımlanmıştır (23). Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, MetS tanı kriterlerinde insülin direnci içermesi sebebiyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve sıkı

metabolik eşik değerler içeren Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III)'den esinlenerek yeni tanı kılavuzu yayınlamıştır. Bu kılavuza göre; DM, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon veya hipertansif kullanmak, hiperlipidemi veya düşük HDL, abdominal obezite veya yüksek bel kalınlığının en az ikisinin eşlik ediyor olması gerekmektedir (24).

MetS tanısı koyarken bel çevresi risk değerleri etnik köken ve cinsiteye bağlı değişlik göstermektedir (Tablo 2.5) (25).

Tablo 2. 5: Etnik köken ve cinsiyete bağlı bel çevresi değerleri

Etnisite	Erkek(cm)	Kadın(cm)
Avrupa	≥ 94	≥80
Güney Asya	≥90	≥80
Japonya	≥90	≥80
Çin	≥90	≥80

2.1.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

2012 yılında dünya çapında toplam 56 milyon ölüm meydana gelmiştir. Bunların 38 milyonu başta kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıklardan (BOH) kaynaklanmaktadır (26). 2030 yılına kadar bulaşıcı olmayan hastalıklarından ölümlerinin yıllık toplam sayısının 52 milyona çıkması beklenmektedir (27,28).

2012'de tahminen 17,5 milyon insan KVH'den ölmüştür. Bu tüm küresel ölümlerin %31'ini temsil etmektedir. Bu ölümlerin tahminen 7,4 milyonu koroner kalp hastalığından ve 6,7 milyonu inme olduğu bildirilmiştir. KVH ölümlerinin dörtte üçünden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir (29). Kalp krizi ve felç nedenleri genellikle tütün kullanımı, sağlıksız beslenme ve obezite, sedanter yaşam ve alkol kullanımıdır (30).

Metabolik sendromun insidansı genellikle obezite insidansı ve tip 2 diyabet ile paralel seyretmektedir. NHANES verilerine göre, 1988–2010 yılları arasında ABD'de ortalama BKİ, hem erkek hem de kadınlarda yılda %0,37 arttığı bildirilmiştir. 2017 yılında yayınlanan CDC (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri) verilerine göre, 18 yaş ve üzeri yaklaşık 30,2 milyon kişinin tip 2 diyabet olduğu ve bu kişilerin dörtte birinin (%23,8) diyabet olduğunun farkında olmadığı açıklanmıştır (31).

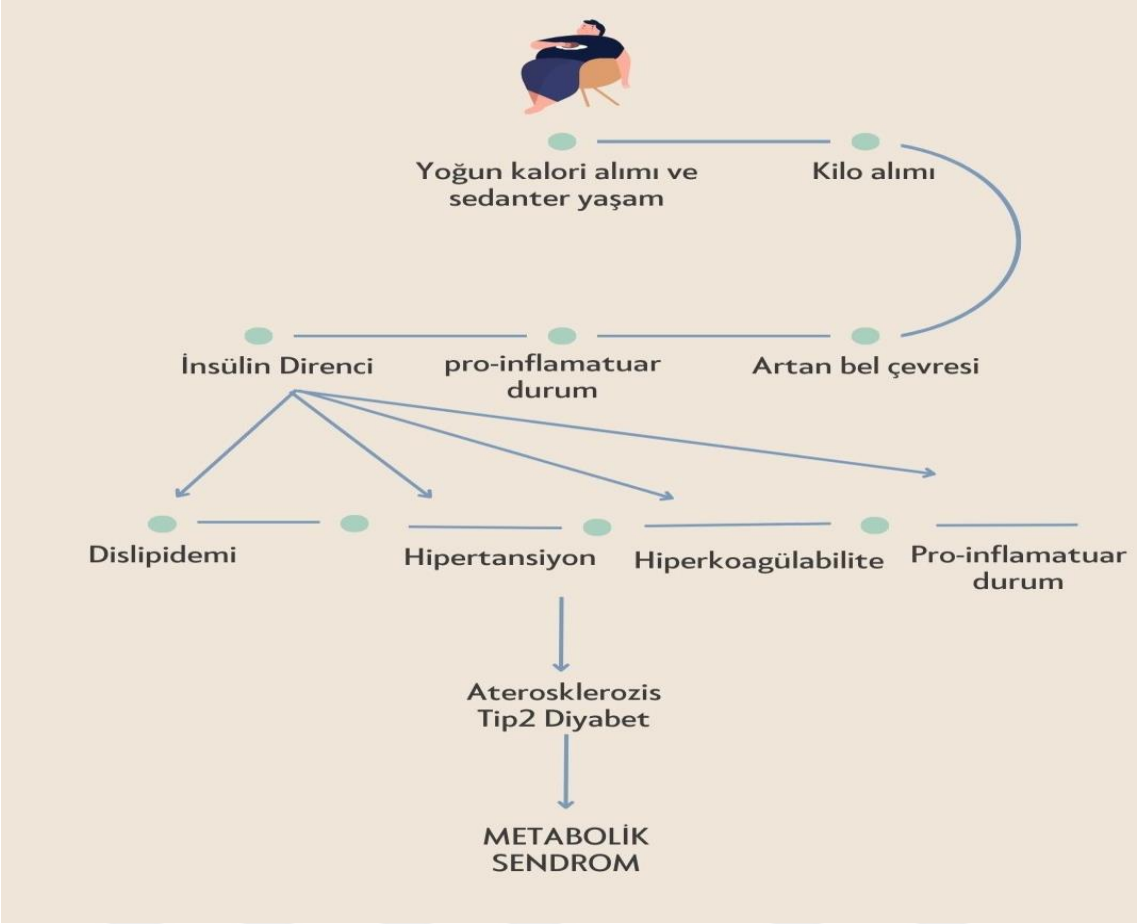
Avrupa, Doğu Akdeniz Bölgeleri ve Amerika'da, kadınların %50'den fazlası fazla kiloludur ve her üç bölgede de kilolu kadınların yaklaşık yarısı obezdir (Avrupa %25, Doğu Akdeniz ülkeleri %24, Amerika %30). Tüm DSÖ bölgelerinde kadınların obezite prevelansı erkeklerden yüksektir. Afrika, Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz ülkelerinde kadınlar obezite oranı, erkeklerin iki katı kadardır (32).

1992 ve 2002 yılları arasında Çin'de, DSÖ kriterine obezite prevalansı %14,6'dan %21,8'e çıkmıştır. MetS insidansı kentsel bölgelerde %8'den %10,6'ya, kırsal bölgelerde ise %4,9'dan %5,3'e yükselmiştir (33).

2015 yılında 195 ülkede yapılan küresel obezite anketine göre 604 milyon yetişkin ve 108 milyon çocuk obez olduğu rapor edilmiştir. 1980'den beri obezite prevalansı 73 ülkede ikiye katlanmış ve diğer birçok ülkede artış göstermiştir (34).

2.1.4. Metabolik Sendrom Patogenezi

Yüksek enerjili beslenme, sedanter yaşam ve diğer obezojenik sosyoekonomik ortam, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bir obezite pandemisini beraberinde getirmiştir. Obezite ve pro-inflamatuar reaksiyonlara genetik yatkınlık, MetS gelişimine katkıda bulunabilir (19). MetS patogenizin açıklayacak tek bir faktör tanımlanamamıştır. Obezite, yağ dokusu metabolizmasında bozukluk, insülin direnci ve bağımsız faktörler başlığı altında incelenebilmektedir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1: Metabolik sendrom patogenezi

Yağ dokusu, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a), leptin, adiponektin, resistin, visfatin, monosit kemoatraktan protein-1, retinol bağlayıcı protein-4 ve adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı protein gibi birçok hümoral madde salgılar. Obezite, yalnızca antropometrik bir şişmanlıktan ziyade, insülin direnciyle yakından ilişkili bir endokrin ve inflamatuar bozukluk olarak kabul edilmiştir. MetS mekanizması Tablo 2.6.'da verilmiştir (19). Hotamışlıgil ve ark., TNF-a'nın yağ ekspresyonunun obeziteye bağlı insülin direncinde doğrudan bir rol oynadığını bildirmiştir (35). Federici ve ark., insülin reseptörü-haploins yetersiz farelerde doku metaloproteinaz 3 eksikliğinin, artan TNF-a yoluyla diyabet ve vasküler inflamasyonu desteklediğini bildirdi (36). Katagiri ve ark., MetS'nin altında yatan mekanizmalar olarak otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve leptin direncini vurgulamışlardır (37). Dandona ve ark., MetS'nin temel bir mekanizması olarak insülin direnci ve inflamasyon arasındaki karşılıklı ilişkiyi belirtmişlerdir (38). Tablo 2.6'da MetS oluşum mekanizması verilmiştir.

Tablo 2.6: Metabolik sendrom mekanizması

1	-Yüksek enerjili, fast food beslenme tarzı -Sedanter yaşam -Obezojenik çevre -Stres
2	Obezite ve proinflamatuar reaksiyonlara genetik yatkınlık
3	Obezite ve yağlı karaciğer
4	Yüksek enerji nedeniyle hücre stresi
5	Adipoz doku inflamasyonu
6	Leptin ve adiponektin düzensizliği
7	İnsülin direnci veya selektif insülin direnci
8	İnsülin ve anjiyotensin sinyal sistemleri arasındaki çakışma
9	Leptin direnci veya selektif leptin direnci
10	Hipofiz-adrenal eksende nörohormonal düzensizlik
11	Otonom sinir sisteminde fonksiyon bozukluğu
12	Endotel disfonksiyon ve oksidatif stres
13	Düşük dereceli sistemik inflamasyon

Temelini yüksek enerjili ve yüksek karbonhidratlı beslenme, sedanter yaşamın oluşturduğu metabolik sendrom, başta KVH olmak üzere bir çok hastalığın öncüsü olmaktadır.

2.1.5. Metabolik Sendrom Tedavisi

2.1.5.1. Primer koruma: Metabolik sendromda primer koruma, risk faktörlerinin gelişmeden tespit edilmesidir. Yüksek kalorili beslenme, sedanter yaşam, BKİ>25.0 kg/m² olanlar, genetik yatkınlık, aile öyküsü (tip II diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkalar vb.) gibi risk faktörleri bulunan bireyler koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında takip edilerek, yeterli ve dengeli beslenme, egzersiz ve diğer faktörlerin çözümü konusunda önlem ve önerilerin yapılması gerekmektedir (39).

2.1.5.2. Sekonder koruma: Metabolik sendrom risk faktörleri bulunan bireylerde, tanının konulması, kardiyovasküler hastalık gelişimini ve Tip II diyabeti önleyecek önlemlerin alınması, yeterli ve dengeli beslenme planı, fiziksel aktivitenin artttırılması ve gerektiğinde farmokolojik ve cerrahi tedavilerin uygulanması sekonder korumayı kapsamaktadır. Sekonder tedavi yöntemleri;

- Davranış değişikliği, psikolojik yaklaşım,
- Fiziksel aktitive arttırılması, egzersiz planlarının oluşturulması,
- Yeterli, dengeli ve sürdürülebilir beslenme planının oluşturulması,

- Farmakolojik tedavi,
- Cerrahi yöntemler ile tedavi olarak sıralanabilir (39).

2.1.5.3. Ağırlık kaybı ve yaşam tarzı değişikliği: MetS tedavisinde, yaşam şeklinin değiştirilmesi, yeterli ve dengeli beslenme ile kilo kaybı sağlanarak, abdominal obezite, diyabet ve KVH risk faktörlerini önlemek amaçlanmaktadır. Kişinin 6-12 aylık sürede ağırlığında %7-10'luk bir kayıp ve bunu yaşam stili haline getirebileceği bir beslenme planı ile sağlanabileceği belirtilmektedir (40). MetS hastalarında doymuş yağlardan kısıtlı, lifli ve kompleks karbonhidrattan zengin, tuz ve tuzlu ürünlerden kısıtlı geleneksel akdeniz diyeti beslenme modeli önerilmektedir (41). Geleneksel akdeniz diyeti modelinde bulunan zeytinyağı, balık, sebze ve meyve, kurubaklagilin KVH riskini azalttığı epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Glisemik indeksi düşük diyetler, lipid metabolizması ve insülin direncinde olumlu etki göstermekte ve MetS tedavisinde uygulanması önerilmektedir (42).

Bir çalışmada, 4.522 obez denek (Beden kitle indeksi [BKİ]>31 kg/m2), bozulmuş glikoz toleransı (IGT)'lı bir müdahale grubu (beslenme planı, kilo vermeyi ve fiziksel aktiviteyi artırmayı amaçlayan bireyselleştirilmiş danışmanlık) ve bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Deneklerin takip süresi ortalama 3 yıl sürmüştür. 2. yılın sonunda ortalama (± SD) kilo kaybı müdahale grubunda 3.5 ±5.5 kg ve kontrol grubunda 0.8 ±4.4 kg olmuştur. Ayrıca Diyabet, kümülatif insidansı %58 oranında azalmıştır. Bu azalma, yaşam tarzındaki değişikliklerle doğrudan ilişkilendirilmiştir (43).

Daha kapsamlı bir çalışmada IGT olan 3.234 kişi, plasebo, metformin (günde iki kez 850 mg) veya yaşam tarzı değişikliği (kilo kaybı ve artan fiziksel aktivite) olarak üç grup oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan kişilerin BKİ ortalaması 34 kg/m^2'dir. Ortalama takip süresi 2.8 yıl olan çalışmada, plaseboya kıyasla yaşam tarzı müdahalesi DM insidansını %58, metforminde ise %31 azalttığı bildirilmiştir (44).

Beslenme planı değişikliğine, uygun egzersiz planı ekleyerek insülin duyarlılığını attırmak, KVH riskini azaltmak ve MetS gelişme riskini önlemek mümkündür. Yapılan çalışmalar, haftalık 150-300 dakikalık orta şiddetli egzersiz ile MetS'un, kan yağ profilinin ve glukoz intolerasyonu üzerinde olumlu etki gösterdiğini bildirmektedir (44).

MetS hastalarında beslenme önerileri Tablo 2.7'de verilmiştir (45).

Tablo 2.7: Metabolik Senderom hastarında beslenme önerileri

	Beslenme ve Fiziksel Aktivite	**Öneriler**
Abdominal obezite	*Kilo kaybı *Fiziksel Aktivite	Kalori kısıtlaması Küçük porsiyon 30 dk/gün orta şiddetli egzersiz
Hipertirigliseridemi	*Kilo kaybı *Fiziksel aktivite arttırılır *Düşük glisemik indeksli gıdaların alımı arttırılır. *Karbonhidrat alımı azaltılır. *Omega-3 yağlarının alımı arttırılır *Alkol alımı kısıtlanır.	*Kalori alımını azaltmak için porsiyonlar küçültülür. *Orta şiddette egzersizler 30 dk/gün yapılır. *Rafine karbonhidratların (patates, makarna, beyaz ekmek) yerini tam tahıl ürünleri, kurubaklagiller ve tekli doymamış yağlar (zeytinyağı, kanolayağı, fındık yağı) alır. *Su ve diyet içecekleri, soda ve meşrubatların yerine tercih edilir. *Haftada en az bir kez balık tüketilir. * Günde erkeklerde en az iki, kadınlarda bir kadeh alkol tüketilebilir
Düşük HDL kolesterol düzeyi	*Kilo kaybı *Fiziksel aktivite arttırılır *Tekli doymamış yağların tüketimi arttırılır. * Sigara içimi bırakılır	*Kalori alımını azaltmak için porsiyonlar küçültülür. *Orta şiddette egzersizler 30 dk/gün yapılır. *Balık, fındık ve avakado yenmeli ve yemekleri hazırlama ve pişirmede kanola ve zeytinyağı kullanılır. * Sigara içmeyi bıraktıran programlara katılmaya teşvik edilir
Yüksek kan basıncı	*Kilo kaybı *Fiziksel aktivite arttırılır *Doymuş yağ alımı azaltılır *Tuz alımı azaltılır *Sebze ve meyve tüketimi arttırılır *Yağdan fakir olan gıdaların alımı arttırılır. *Alkol tüketimi azaltılır.	*Kalori alımını azaltmak için porsiyonlar küçültülür. *30 dak. orta yoğunluktaki egzersizler yapılır. *Kırmızı et, tereyağı ve çok yağlı ürünlerin tüketimi azaltılır, Yağ oranı düşük ürünler seçilmelidir. *Günlük sodyum alımı 2.4 g dan az alınır *>5 porsiyon /gün sebze meyve tüketimi *Günde erkeklerde en az iki, kadınlarda bir kadeh alkol tüketilebilir.
Yükselmiş kan glikoz düzeyi	*Kilo kaybı *Fiziksel aktivite arttırılır *Karbonhidrat alımı azaltılır. *Diyet posası arttırılır	*Kalori alımını azaltmak için porsiyonlar küçültülür *30 dak. orta yoğunluktaki egzersizler yapılır. *Rafine karbonhidratların (patates, makarna, beyaz ekmek) yerini tam tahıl ürünleri, kurubaklagiller ve tekli doymamış yağlar (zeytinyağı, kanolayağı, fındık yağı) alır. *Çözünür posa kaynağı meyve ve kurubaklagiller diyete eklenir

MetS tedavisinde ilk olarak hastalarının hayatlarını olumlu ve kalıcı olarak değiştirmek amaçlanmaktadır. MetS tedavisinde hedef, tıbbi beslenme tadavisi ve fiziksel aktivite ile kilo kaybı, diyabet ve hipertansiyon kontrolü sağlanmasıdır. Kişiye özel hazırlanan beslenme planında alınması gereken enerjiden 500-1000 kcal kısıtlama yapılır. 6-12 aylık tedavi sürecinde ağırlık kaybının, mevcut ağırlığın %7-10'u kadar olması gerekmektedir. Tıbbi beslenme tedavisinde günlük alınması gereken enerjinin %50-60'i karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan ve %15'i proteinden oluşmalıdır. Alınan yağlarda çoklu doymamış yağ oranı toplam enerjinin %10'unu, tekli doymamış yağ oranı %20'yi ve doymuş yağ oranı %7'yi geçmemelidir. Diyet ile alınan kolesterol miktarı <200 mg/gün, çözünür posa 15-20 gram/gün olmalıdır.

MetS'in önlenmesi için ulusal ve bireysel ölçüde korunma programları uygulanmalıdır. Bireylerin yeterli ve dengeli beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve rutin sağlık konrtollerinin yapılması MetS'in oluşturduğu sağlık yükünü azaltacaktır. MetS tedavisinde ise ağırlık kaybı, egzersiz ve liften zengin beslenme gibi bireysel sorumlulukları mevcuttur. MetS'li bireylerde korunma ve bireysel bakım önerileri Tablo 2.8.'de verilmiştir (45).

Tablo 2. 8: Metabolik sendromlu bireylerde korunma ve bireysel bakım

Korunma	**Bireysel Bakım (self –care)**
Sağlıklı diyet önerilerini yerine getirme	Kilo verme
Hareketli bir yaşam	Egzersiz yapma
Düzenli kontrollere gitme	Sigara içmeyi bırakma
	Liften zengin gıdaları tüketme

2.1.5.4. Farmakolojik tedavi: Farmakolojik tedavi, yaşam tarzı değişikliklerinin terapötik hedeflere ulaşılmadığı durumlarda metabolik sendromlu hastaların yönetiminde kritik bir adımdır. Metabolik sendrom tedavisi bireysel bileşenlerinin tedavisinden oluşmalıdır ve en etkili tedavi kilo kaybıdır. Kilo kaybı sağlanan yaşam tarzı müdahalesi, MetS tedavisinde dikkate değer klinik faydalar sağlayabilir. Fakat yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı ve kaybedilen kilonun korunması çoğunlukla uzun sürmemektedir. Obezite tedavisi için Ulusal Sağlık Enstitüleri kılavuzları, BKİ>30 kg/m^2 olan veya BKİ>27 kg/m^2 olan ve aşırı kilo ile ilişkili komorbiditeleri olan kişilerde kilo kaybı için farmakolojik tedavinin değerlendirilmesini önermektedir. MetS kriterlerini karşılayan hastaların çoğu genellikle farmakolojik kilo verme tedavisini değerlendirme kriterlerini karşılamaktadır (46).

Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneğinin 2019'da yayınladığı Obezite ve Tanı ve Tedavi Kılavuzunda; Obezite tedavisinde farmakoterapinin, yaşam değişikli tedavisine eklenmesi gerektiğini, endikasyonlara ve kısıtlamara uygun (Tablo 2.9), altı ayın sonunda komormid hastalıkla iyileşme ve %5-15 kg kaybı hedeflenmesi gerektiği bildirilmiştir (47).

Tablo 2.9: Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları

1. BKİ ≥30 kg/m^2 olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular
2. BKİ 27-29,9 kg/m^2 düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) olan hastalar.

Obezite tedavisinde sınırlı sayıda ajan kullanılmakta olup, doz, etki mekanizmaları, yan etki ve kontendrike durumlar belirtilmiştir. Belirtilen ilaçlardan yalnızca orlistat ve liraglutid ülkemizde kullanılmaktadır (47).

Yapılan bir çalışmada, 106 obez hasta 360mg/gün orlistat ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 1 yıl boyunca takip edilen Orlistat grubu, BKİ, vücut yağ yüzdesi (% BF), bel çevresi ve insülin direnci, leptin ve adiponektin düzeylerinde kontrollere göre anlamlı sonuçlar vermiştir. Orlistat'ın obezite ile ilişkili komorbiditeleri, özellikle insülin direnci ve ateroskleroz riskini etkin bir şekilde yönetebildiği belirtilmiştir. Bu nedenle orlistat, anti-diyabetik ve anti-aterojenik özelliklere sahip gibi görünmektedir ve aşırı kilolu kişilerde MetS'in önlenmesine yardımcı olabilir (48).

ORACARDIA çalışmasında, MetS kriterlerine sahip 126 denek, 94 orlistat+hipokalorik diyet ve 34 yalnızca hipokalorik diyet olarak iki grup oluşturulmuştur. 360mg/gün orlistat ile 6 ay takibi yapılan hastaların çalışma sonunda; orlistat+hiperkalorik grubun %65'inin MetS, %45'inin dört veya beş MetS kriteri taşıdığı, yalnızca hiperkalorik diyet alan grubun %91'inin MetS, %53'ünün dört veya beş MetS kriterin taşıdığı belirtilmiştir (49).

XENDOS, yüksek risk altındaki hastalarda tip 2 diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişiklikleri ile birlite orlistatın faydalarını bildirmiştir (46). Orlistat, MetS hastalarında insülin, trigliserid ve LDL seviyesinde anlamlı düşüş, HDL seviyesinde anlamlı artış göstermiştir (50-52). Onaylanmış maksimum ortlistat kullanım süresi 2 yıldır (52).

Rimonabant, kannabinoid tip 1 reseptörlerini seçici olarak antagonize eden yeni bir ilaç sınıfına aittir (CB1) (51). Bu yeni ilaç sınıfının, vücut ağırlığındaki azalma ile birlikte bel çevresinde paralel bir azalma ve metabolik profilin iyileştirilmesinde faydalı olduğu rapor edilmiştir (53).

RIO-Europe çalışmasında, BKİ >30 kg/m^2 veya BKİ >27 kg/m^2 ile birlikte dislipidemi, hipertansiyon veya her ikisi birden olan 1507 hasta, plasebo, 5 mg/gün rimonabant ve 20 mg/gün rimonabant olarak randomize üç grup oluşturulmuştur. Kilo kaybı, kontrollere kıyasla rimonabant gruplarında anlamlı sonuçlar alınmıştır. Günde 20 mg ilaç kullananlar ayrıca bel çevresi, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliseritler, insülin direnci ve MetS'in prevalansında plasebodan önemli ölçüde daha fazla iyileşme göstermiştir. Rimonabant'ın kilo kaybı üzerindeki etkilerinin yanı sıra lipid parametreleri üzerinde ağırlıktan bağımsız önemli bir etkiye sahip olduğu da gözlemlenmiştir. Rimonabant ayrıca açlık insülin düzeylerini, glikozu ve CRP'yi de azalttığı bildirilmiştir (54).

Liraglutid, Tip2 DM ve obezite tedavisinde kullanılan uzun etkili GLP-1 reseptör agonistidir. Saxenda® ve Victoza® isimleri pazarlanmaktadır. Victoza®, ilk olarak 2010 yılında FDA(Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından tip 2 diyabet tedavisinde günlük 1.8 mg deri altı uygulanarak, diyet ve egzersize ek bir tedavi olarak onaylanmıştır (55). Amerika ve Avrupa'da günlük 3 mg tek doz ile obezite tedavisinde kullanılmaktadır. Tedaviye 0,6 mg doz olarak başlanır, yan etki durumuna göre doz arttırımı yapılarak 3 mg hedefine ulaşılır (47).

2.1.5.5. Cerrahi müdahele: Birçok ülkede obezite tedavisi için liposakşın veya bariatrik cerrahi yöntemleri kullanılmaktadır. Randomize bir liposakşın çalışmasında, önemli kilo kaybına rağmen, lipid profili veya metabolik sendromun diğer parametreleri üzerinde hiçbir etki olmadığı bildirilmiştir (56).

Klein ve arkadaşları, 15 obez kadın üzerinde çalışmış ve liposakşın prosedüründen 10-12 hafta önce ve 10-12 hafta sonra karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunun yanı sıra inflamatuar mediatörler ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin insülin duyarlılığını değerlendirmiştir. Liposakşın, subkutan karın yağ dokusunun hacmini %28-44 oranında azalma ve 9-10 kg yağ kaybı görülmüştür. Ancak liposakşın, kas, karaciğer ve yağ dokusunun insülin duyarlılığını, plazma CRP, interlökin-6, TNF-

alfa konsantrasyonlarını değiştirmediği ve lipid seviyeleri, kan basıncı gibi diğer koroner risk faktörlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği sonucuna varılmıştır (57).

Bariatrik cerrahi uygulanan 22094 morbid obez hastanın meta-analizinde obez hastaların %86.0'ında ve T2DM %76.8'inde iyileşme olduğu bildirilmiştir (58). Metabolik profildeki iyileşmeler de, esas olarak adipozitenin yeniden dağılımına bağlı olduğu düşünülmektedir (59). İsveç Obez Denekler çalışmasından elde edilen on yıllık takip verileri (N = 4047 obez), kontrol grubuna kıyasla ameliyat olan hastalarda KVH ve T2DM'ye bağlı mortalitede genel bir azalma olduğunu göstermiştir (60).

Bariatrik cerrahinin, hipertansiyon, T2DM, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, kardiyopulmoner yetmezlik, KVH, artrit, polikistik over sendromu, dislipidemi, hiperürisemi ve infertilete dahil olmak üzere obezite ile ilişkili çoklu komorbiditelerin iyileştirilmesi ve/veya çözülmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MetS'li ileri derecede obez hastalarda geçerli bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (61).

2.2. OKSIDATIF STRES VE SERBEST RADİKALLER

Oksidatif stres kavramı, 1985 yılında redoks biyolojisi ve tıp araştırmaları için, 'Oksidatif Stres' başlıklı bir kitabın giriş bölümünde tanıtılmıştır (62). Oksidatif Stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik, redoks sinyallemesinin ve kontrolünün bozulmasına veya moleküler hasara yol açması" olarak tanımlanmaktadır (63). "Oksidatif stres" terimi, Web of Science'da 2022 ilk yarısında yaklaşık 11.000 yeni ekleme ile 455.000'den fazla sonuç vermektedir.

2.2.1. Serbest Radikaller ve Oksidan Moleküller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu olan, oldukça reaktif atomlar veya moleküllerdir (64). Birçok radikal oldukça reaktiftir (65).

Bu radikaller normal metabolik sonuç olarak veya hücrede enerji üretim reaksiyonları sonucu üretilebilmektedir. Serbest radikaller; kovalent bağlı bir molekülün homolitik bölünmesi, normal moleküle elektron eklenmesi veya eksilmesi ile meydana gelmektedir. Serbest redikaller, hücre membran lipitleri, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlerin yapı ve fonksiyonlarında değişiliklere yol açtığı için hücresel hasar

oluşturmaktadır (66). Başta oksijen olmak üzere azot, fosfor, karbon ve kükürt serbest radikal oluşturabilirler. Serbest radikaller; oksijen kaynaklı olanlar ROS (Reaktif Oksijen Türleri), azot kaynaklı olanlar RNS (Reaktif Nitrojen Türleri) olarak adlandırılmaktadır (67).

Son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulundurmayan bazı oksidan türleri serbest radikal olarak adlandırılmamaktadır. Fakat bazı moleküller canlı organizmalarda serbest radikal oluşturabildikleri için serbest olmayan radikaller veya oksidan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bunlara hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl), ozon (O_3), singlet oksijen ($^1O_2$), peroksinitrit ($ONOO^-$), nitröz asit (HNO_2), dinitrojen trioksit (N_2O_3), lipit hidroperoksit (LOOH) örnek gösterilebilir (Tablo 2.10) (68).

Tablo 2.10: Serbest radikaller ve serbest olmayan radikaller

Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	**Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)**	**Diğerleri**
Süperoksit ($O2^{\cdot-}$)	Nitritoksit radikali ($NO^{\cdot}$)	Karbon merkezli ($CCl_3^{\cdot}$)
Hidroksil ($OH^{\cdot}$)	Nitrojen dioksit (NO_2)	Tiyil radikali ($RS^{\cdot}$)
Peroksil ($ROO^{\cdot}$)	Radikal olmayanlar reaktif azot türleri	Atomik hidrojen ($H^{\cdot}$)
Alkoksil (RO.)		Atomik sadyum ($Na^{\cdot}$)
Hidroperoksil ($HO_2^{\cdot}$)		
Lipid Peroksil ($LOO^{\cdot}$)		
Serbest olmayan radikaller		
Oksiken Kaynaklı	Nitrojen Kaynaklı	
Hidrojen peroksit ($O_2^{\cdot}$)	Nitröz asit (HNO_2)	
Singlet oksijen ($^1O_2$)	Peroksinitrit ($NO_2^{\cdot}$)	
Ozon (O_3)	Dinitrojen trioksit (N_2O_3)	
Lipid Hidroperoksit (LOOH)	Nitril klorür (NO_2Cl)	
Hipokloröz asit(HOCl)	Nitröz oksit (N_2O)	
Hipobromik asit (HOBr)	Nitrosonyum katyonu ($NO^{\cdot}$)	
Organik peroksit (ROOH)	Nitroksil anyonu ($NO^{\cdot}$)	

2.2.2. Serbest Radikaller ve Oksidan Moleküllerin Üretimi

ROS ve RNS hücrelerde enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar olmak üzere iki şekilde sürekli olarak meydana gelir (69). Serbest radikal kaynağı olarak görev yapan enzimatik reaksiyonlar, solunum zincirinde, fagositozda, prostaglandin sentezinde ve sitokrom P-450 sisteminde yer alan reaksiyonları içerir. Örneğin, süperoksit anyon radikali, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidazlar gibi çeşitli hücresel oksidaz sistemleri aracılığıyla üretilir (70).

Serbest radikaller, oksijenin organik bileşiklerle enzimatik olmayan reaksiyonlarında ve iyonlaştırıcı reaksiyonlarla da oluşabilir (71,72).

Serbest radikaller, organizmada metabolik süreçler sırasında(endojen) veya dış etkenlere bağlı olarak(ekzojen) meydana gelebilmektedir. Endojen serbest radikaller, bağışıklık hücresi aktivasyonu, enflamasyon, stres, aşırı egzersiz, iskemi, kanser, yaşlanma ile açığa çıkabilir (65).

Ekzojen serbest radikaller, hava kirliliği, su kirliliği, sigara dumanı, alkol, ağır veya geçiş metalleri (Cd, Hg, Pb, Fe, As), bazı ilaçlar (siklosporin, takrolimus, gentamisin, bleomisin), endüstriyel çözücüler, pişirme şekilleri (füme et, kullanılmış yağ, yağ) ve radyasyon ile açığa çıkabilir (68,73). Vücuda farklı yollardan nüfuz ettikten sonra, bu ekzojen bileşikler ayrışır veya serbest radikallere metabolize edilir. Biyolojik serbest radikaller bu nedenle lipidler, proteinler, deoksiribonükleik asit (DNA) gibi çeşitli organik substratlarla reaksiyona girecek elektronlara sahip oldukça kararsız moleküllerdir (74).

2.2.3. Serbest Radikallerin ve Oksidanların Zararlı Etkileri

Serbest radikaller ve oksidanlar, hücre zarlarını ve proteinler, lipitler, lipoproteinler ve DNA gibi diğer yapıları ciddi şekilde değiştirebilen zararlı bir süreç olan oksidatif stres adı verilen bir fenomen oluşturur. Oksidatif stres, hücreler oluşan serbest radikallerin fazlalığını yeterince yok edemediğinde ortaya çıkabilir. Oksidatif stres, ROS/RNS oluşumu ve nötralizasyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Örneğin, aşırı miktarda hidroksil radikali ve peroksinitrit, lipid peroksidasyonu ile hücre zarlarına ve lipoproteinlere zarar verebilir. Bu reaksiyon, sitotoksik ve mutajenik olan malondialdehit (MDA) ve konjuge dien (KD) bileşiklerinin oluşumuna yol açar. Lipid peroksidasyonu bir radikal zincir reaksiyonu ile meydana gelir, yani bir kez başladığında hızla yayılır ve çok sayıda lipid molekülünü etkiler (74).

Proteinler ayrıca ROS/RNS tarafından hasar görebilir ve bu da yapısal değişikliklere ve enzim aktivitesinin kaybına neden olabilir (67,74). DNA'daki oksidatif hasar, mutasyonlara neden olabilen farklı oksidatif DNA lezyonlarının oluşumuna yol açar. Vücudun, DNA onarım enzimleri ve antioksidanlar kullanarak bu saldırılara karşı koymak için çeşitli mekanizmaları vardır (70,74). Oksidatif stres, çeşitli kronik ve dejeneratif hastalıkların yanı sıra yaşlanma sürecini ve bazı akut patolojileri (travma, felç) tetikleyebilir (67). Oksidatif stresin artık tüm inflamatuar hastalıklara (artrit, vaskülit, glomerülonefrit, lupus eritematöz, yetişkin solunum yolu hastalıkları sendromu), iskemik hastalıklar (kalp hastalıkları, felç, bağırsak iskemi), hemokromatoz, edinilmiş immün

yetmezlik sendromu, amfizem, organ nakli, mide ülseri, hipertansiyon ve preeklampsi, nörolojik bozukluk (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, kas distrofisi), alkolizm, sigaraya bağlı hastalıkları tetiklediği bildirilmektedir (75). Serbest radikaller ve tanımları Tablo 2.11'de verilmiştir (63,75,76).

Tablo 2.11: Serbest radikaller

Serbest radikaller	**Tanımlar**
O_2 -, süperoksit anyonu	Birçok otooksidasyon reaksiyonunda ve elektron taşıma zinciri tarafından oluşturulan O_2'nin tek elektronlu indirgeme durumudur. Demir-kükürt proteinlerinden ve ferritinden Fe2+ salabilir. Kendiliğinden veya enzimatik kataliz yoluyla H_2O_2 oluşturmak üzere dismutasyona uğrar ve metal katalizli OH oluşumu için bir öncüdür.
H_2O_2, hidrojen peroksit	O_2'nin dismutasyonu veya O_2'nin doğrudan indirgenmesi ile oluşturulan iki elektronlu indirgeme durumudur. Yağda çözünür ve bu nedenle membranlar arasında yayılabilir.
OH, hidroksil radikali	Fenton reaksiyonu ve peroksinitritin ayrışmasıyla oluşan üç elektronlu indirgeme durumudur. Son derece reaktif, çoğu hücresel bileşende hasar oluşturmaktadır.
ROOH, organik hidroperoksit	Lipidler ve nükleobazlar gibi hücresel bileşenlerle radikal reaksiyonlar sonucu oluşur.
RO alkoksi, ROO, peroksi radikalleri	Oksijen merkezli organik radikallerdir. Lipid formları lipid peroksidasyon reaksiyonlarına katılır. Oksijen varlığında çift bağlara radikal ekleme veya hidrojen soyutlama ile üretilir.
HOCl, hipokloröz asit	H_2O_2'den miyeloperoksidaz tarafından oluşturulur. Yağda çözünür ve oldukça reaktiftir. Tiyol grupları, amino grupları ve metionin dahil olmak üzere protein bileşenlerini kolayca okside eder.
ONOO-, peroksinitrit	O2- ve NO arasında hızlı bir reaksiyonla oluşur. Yağda çözünür ve hipokloröz aside tepkime açısından benzerdir. Protonasyon, hidroksil radikali ve nitrojen dioksit oluşturmak üzere homolitik bölünmeye uğrayabilen peroksinitröz asit oluşturur.

2.2.4. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler oksidatif olarak üç şekilde modifiye edilebilir: spesifik amino asidin oksidatif modifikasyonu, serbest radikal aracılı peptit bölünmesi ve lipid peroksidasyon ürünleri ile reaksiyona bağlı olarak protein çapraz bağ oluşumu. Metiyonin, sistein, arginin ve histidin gibi amino asitleri içeren proteinler oksidasyona karşı daha savunmasızdırlar (77).

ROS, metionin sülfoksit ve protein karbonillerinin oluşumu dahil olmak üzere karboniller ve diğer amino asit modifikasyonlarını ve metionin sülfoksit ve protein peroksit oluşumunu içeren diğer amino asit modifikasyonlarını üretebilir. Protein oksidasyonu, yaşlanmaya yol açan sinyal iletim mekanizmasının, enzim aktivitesinin, ısı stabilitesinin ve proteoliz duyarlılığının değişimini etkiler. Bu durumlarda protein mekanizması bozulur ve organizmada hasar meydana gelir (78).

2.2.5. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri

Oksidatif stres ve biyomoleküllerin oksidatif modifikasyonu, yaşlanma, ateroskleroz, inflamasyon ve karsinojenez ve ilaç toksisitesi gibi bir dizi fizyolojik ve patofizyolojik süreçte yer alır. Lipid peroksidasyonu, ayrıca ikinci haberci olarak hareket edebilen veya diğer biyomoleküllerle doğrudan reaksiyona girerek biyokimyasal lezyonları artıran ikincil bir serbest radikal kaynağını içeren bir serbest radikal sürecidir. Lipid peroksidasyonu hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinde meydana gelir ve radikal zincir reaksiyonu ile devam eder. Hidroksil radikalinin ROS'u başlattığı ve hidrojen atomunu uzaklaştırdığı, böylece lipit radikali ürettiği ve ayrıca dien konjugatına dönüştürüldüğü düşünülmektedir. Ayrıca oksijen ilavesiyle peroksil radikali oluşturur; bu son derece reaktif radikal, lipid hidroperoksit (LOOH) oluşturan başka bir yağ asidine ve yeni bir radikale saldırır. Böylece lipid peroksidasyonu yayılır. Lipid peroksidasyonu nedeniyle, örneğin alkanlar, malanoaldehit ve izoprotanlar gibi bir dizi bileşik oluşur. Bu bileşikler lipid peroksidasyon tahlilinde belirteçler olarak kullanılır ve nörojeneratif hastalıklar, iskemik reperfüzyon hasarı ve diyabet gibi birçok hastalıkta doğrulanmıştır (79).

2.2.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri

Pek çok deney açıkça DNA ve RNA'nın oksidatif hasara duyarlı olduğuna dair kanıtlar sağlar. Özellikle yaşlanma ve kanserde DNA'nın ana hedef olarak kabul edildiği

bildirilmiştir (80). Hidroksil redikali hücre içinde deoksiriboz be bazlarla etkileşime girerek DNA şeridinde kırılma meydana gelir. Hücre membranını kolayca geçen hidrojen peroksit, hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına neden olur. Meydana gelen hasar ile hücre disfonksiyonu ve hücre ölümü gerçekleşir. UV radyasyonu ve serbest radikallerin DNA hasarı esnasında, glikol ve 8-hidroksi 2-deoksiguanozinin arttığı bulunmuştur. 8-hidroksi-2-deoksiguanozinin oksidatif stres için biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Mitokondriyal DNA'nın kanser dahil birçok hastalıkta rolü olan oksidatif hasara daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (81).

2.2.7. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Peroksitler ve okzoaldehitler, monosakkaritlerin otooksidasyonu ile oluşmaktadır. Bu serbest radikaller; diyabet, kanser, sigara içiminin bünyesinde bulunan patolojik olaylar üzerinde etkilidir. Glioksalinin, karbonhidrat ve doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşur. Hücre bölünmesini inhibe ettiği bildirilmiştir. DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanan okzalaldehitler, antimitotik etki ile kanser ve yaşlanma sürecini hızlandırır (82,83).

2.2.8. Serbest Radikallerin İnsan Sağlığına Etkileri

Serbest radikaller ve oksidanların artması durumunda oksidatif stres olarak bilinen bir fenomen oluşur. Bu durum; hücre zarı, lipidler, proteinler, lipoproteinler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi çeşitli hücresel yapıları olumsuz yönde etkileyebilen zararlı bir süreçtir (68,70,72,84-86). Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile hücrelerin onları temizleme yeteneği arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Bu dengesizlik sonucu ortaya çıkan hastalıklar, osidatif stres kaynaklı hastlalıklar olarak isimlendirilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Oksidatif stres kaynaklı hastalıklar

2.2.8.1. Kanser: İnsanlarda kanser başlangıcı, endojen ve/veya eksojen tetikleyicilerin aracılık ettiği hem hücresel hem de moleküler değişiklikleri gerektiren karmaşık bir süreçtir. Oksidatif DNA hasarının kanser gelişiminden sorumlu uyaranlardan biri olduğu zaten iyi bilinmektedir (87). Kanser, oksidatif stres tarafından belirlenen kromozomal anormallikler ve onkogen aktivasyonu tarafından tetiklenebilir. Tütün tüketimi, çevresel kirleticiler ve kronik inflamasyon, tümör başlangıcına katkıda bulunabilecek oksidatif DNA hasarı kaynaklarıdır (88). Yoğun yağ tüketimi (organizmayı daha fazla lipid peroksidasyonu riskine maruz bırakan bir faktör) ile farklı kanser türlerinden ölüm oranları arasındaki güçlü korelasyon olduğu gibi, yaşam tarzı nedenlerinden kaynaklanan oksidatif stres de kanser gelişiminde önemli bir rol oynayabilir.

2.2.8.2. Kardiyovasküler hastalıklar: Genellikle çok fazla risk faktörü ile ilişkili, çok faktörlü bir etiyolojiye sahip klinik antitelerdir. Bunların en yaygın olarak tanınanları şunlardır: hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara alışkanlığı, diyabet, dengesiz beslenme, stres ve hareketsiz yaşam (89,90). Son yıllarda araştırma verileri, oksidatif stresin birçok KVH için birincil veya ikincil risk faktörü olarak düşünülmesi gerektiğine işaret etmektedir (85). Oksidatif stres, esas olarak aterosklerozun bir

tetikleyicisi olduğu bildirilmektedir. Ateromatöz plak oluşumunun erken endotelyal inflamasyondan kaynaklandığı ve bunun da in situ olarak toplanan makrofajlar tarafından ROS oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Dolaşımda bulunan LDL, daha sonra reaktif oksijen türleri tarafından oksitlenir. Böylece köpük hücre oluşumuna ve lipid birikimine yol açar. Bu olayların sonucu aterosklerotik plak oluşur. Hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar ateroskleroz, iskemi, hipertansiyon, kardiyomiyopati, kardiyak hipertrofi ve konjestif kalp yetmezliğinde oksidatif stresin rolünü destekleyen kanıtlar sağlamıştır (89,90).

2.2.8.3. Nörolojik hastalıkalar: Oksidatif stres, parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral skleroz (ALS), multipl skleroz, depresyon ve hafıza kaybı gibi çeşitli nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (91-93). Alzheimer hastalığında çeşitli deneysel ve klinik araştırmalar, oksidatif hasarın nöron kaybında ve bunamanın ilerlemede çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Alzheimer hastalığında beyninde sıklıkla bulunan toksik bir peptit olan β-amiloid, serbest radikal etkisiyle üretilir. Alzheimer hastalığı başlangıcı ve ilerlemesi sırasında gözlenen nörodejenerasyondan en azından kısmen sorumlu olduğu bilinmektedir (91).

2.2.8.4. Solunum hastalıkları: Birkaç araştırma, sistemik ve lokal kronik inflamasyon tarafından belirlenen astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi akciğer hastalıklarının oksidatif stres ile bağlantılı olduğuna işaret etmektedir (94-97). Birkaç araştırma, sistemik ve lokal kronik inflamasyon tarafından belirlenen astım ve KOAH gibi akciğer hastalıklarının oksidatif stres ile bağlantılı olduğuna işaret etmiştir. Oksidanların, NF-kappa B ve AP-1 gibi yolları ve transkripsiyon faktörlerini içeren farklı kinazların aktivasyonu yoluyla inflamasyonu arttırdığı bilinmektedir (96,97).

2.2.8.5. Romatoid artrit: Romatoid artrit, makrofajlar ve aktive T hücre infiltrasyonu ile karakterize eklemleri ve çevre dokuları etkileyen kronik inflamatuar bir hastalıktır (98,99). Etkilenen hastaların sinovyal sıvısındaki artan izoprostan ve prostaglandin düzeylerinin gösterdiği gibi, inflamasyon bölgesindeki serbest radikaller bu sendromun hem başlamasında hem de ilerlemesinde önemli bir rol oynar (98).

2.2.8.6. Böbrek hastalıkları: Oksidatif stres, glomerulus ve tübül-interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği, proteinüri ve üremi gibi böbreği etkileyen çok sayıda hastalıkta rol oynar. Ağır metaller (Cd, Hg, Pb, As) ve geçiş metalleri (Fe, Cu, Co, Cr) kaynaklı

farklı nefropati ve kanserojenlik formları vücutta güçlü serbest radikal indükleyicileridir (64,87).

2.2.8.7. Göz inflamasyonu: Oksidatif stres, gözdeki çeşitli hücre tiplerini fotokimyasal veya fotokimyasal olmayan olarak değiştirerek yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve katarakt ile ilişkilendirilir (100). Serbest radikallerin etkisi altında, lensteki kristal proteinler çapraz bağlanabilir ve toplanarak katarakt oluşumuna yol açabilir (101). Retinanın uzun süreli radyasyona maruz kalması durumunda, retina pigment epitelinde ve koroidlerde mitozu inhibe edebilir, fotoreseptör dış segmentlerine zarar verebilir. Bu durum lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirilmiştir (102).

2.2.8.8. Fetüs ve oksidatif stres: Oksidatif stres, doğum öncesi tıpta fetal büyüme kısıtlaması ve preeklampsinin gelişiminde birçok mekanizmada yer almaktadır (103-106). Bazı raporlar, lipid peroksidasyon ürünlerinin (F2-izoprostanlar, MDA) kan düzeylerinin preeklamptik gebelikte ve intrauterin gelişme geriliğinde yükseldiğini göstermekte ve bu hastalıkların etiyolojisinde ROS/RNS'nin rol oynadığı öne sürülmektedir (103-105). Preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde, plasentadaki başlıca enzimatik süperoksit kaynakları olan NADPH oksidaz 1 ve 5 izoformlarının ekspresyonunda artış görülmüştür (104).

2.2.8.9. Gastrointestinal sistem: ROS, gastrointestinal sistemde (GIS) üretilir, ancak patofizyoloji ve hastalık patogenezindeki rolleri iyi çalışılmamıştır. Mukoza tarafından sağlanan koruyucu bariyere rağmen, yutulan materyaller ve mikrobiyal patojenler, epitel ve immün/inflamatuar hücreleri içeren oksidatif hasarı ve GIS inflamatuar yanıtlarını indükleyebilir. Peptik ülserler, gastrointestinal kanserler ve inflamatuar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli GIS hastalıklarının patogenezi kısmen oksidatif strese bağlıdır (107).

2.2.9. Serbest Radikallerin ve Oksidanların Faydalı Aktiviteleri

Düşük veya orta konsantrasyonlarda ROS ve RNS, hücresel yapıların olgunlaşma süreci ve konak savunma sistemi için gereklidir. Fagositler (nötrofiller, makrofajlar, monositler), vücudun hastalığa karşı savunma mekanizmasının bir parçası olarak patojenik mikroorganizmaları yok etmek için serbest radikaller salgılar (72,86).

Bağışıklık sistemi tarafından ROS üretiminin önemi, granülomatöz hastalığı olan hastalarda açık bir şekilde örneklendirilmektedir. Bu hastalarda kusurlu membrana bağlı NADPH oksidaz sistemi vardır. Bu da onları süperoksit anyon radikalini ($O_2 \bullet^-$) üretemez hale gelerek, çoklu ve kalıcı enfeksiyona neden olur (86,108).

ROS ve RNS'nin, bir dizi hücresel sinyalizasyon sisteminin işlevindeki fizyolojik faydalı rolleri de vardır (68,84,85). Fagositik olmayan NADPH oksidaz izoformları, fibroblastlar, endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve tiroid dokusu dahil olmak üzere çeşitli fagositik olmayan hücre tiplerinde hücreiçi sinyal kaskadlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Nitrik oksit (NO), kan akışını, trombozu ve nöral aktiviteyi modüle eden hücreler arası bir habercidir. NO, spesifik olmayan konak savunması ve hücre içi patojenleri ve tümörleri yok etmek için de önemlidir. Serbest radikallerin bir başka yararlı aktivitesi, bir mitojenik tepkinin indüklenmesidir (68,85). Kısaca, düşük veya orta düzeylerde ROS/RNS insan sağlığı için hayati öneme sahiptir.

2.3. ANTİOKSİDANLAR

Antioksidanların temel rolü, serbest radikallerin fazlalığını nötralize etmek, hücreleri toksik etkilerine karşı korumak ve hastalıkların önlenmesine katkıda bulunmaktır. Vücutta olarak üretilen (endojen antioksidanlar) veya dışarıdan gıdalar yoluyla sağlanan (eksojen antioksidanlar) antioksidanların, oksidatif strese karşı koymak için çeşitli mekanizmaları vardır. Hücrelerdeki endojen bileşikler, enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir. ROS ve RNS'nin nötralizasyonunda doğrudan rol oynayan başlıca antioksidan enzimler şunlardır: süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx) (68,70,84,85,109).

Serbest radikallere karşı ilk savunma hattı olan SOD, süperoksit anyon radikalinin ($O_2\bullet^-$) indirgenerek hidrojen peroksite (H_2O_2) dismutasyonunu katalize eder. Oluşan oksidan (H_2O_2) katalaz (CAT) veya glutatyon peroksidaz (GPx) tarafından su ve oksijene (O_2) dönüştürülür. Selenoprotein GPx enzimi, indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksitlenmiş glutatyona (GSSG) oksitlemek için kullanarak H_2O_2'yi uzaklaştırır. Bir flavoprotein enzimi olan glutatyon redüktaz, indirgeme gücü kaynağı olarak NADPH ile GSSG'den GSH'yi yeniden üretir. Hidrojen peroksitin yanı sıra GPx, glutatyonu (GSH) oksitlerken lipit veya lipit olmayan hidroperoksitleri de azaltır (69,85,87,109).

Enzimatik olmayan antioksidanlar da metabolik antioksidanlar ve besin kaynaklı antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Lipoid asit, glutatyon, L-arijinin, koenzim Q10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal şelatlayıcı proteinler, transferrin gibi endojen antioksidanlara ait metabolik antioksidanlar vücutta metabolizma ile üretilir (69,70). Ekzojen antioksidanlara ait besin kaynaklı antioksidanlar; E vitamini, C vitamini, karotenoidler, eser metaller (selenyum, manganez, çinko), flavonoidler, omega- 3 ve omega-6 yağ asitleri vb. örneklendirilebilir. Bu antioksidanlar vücutta üretilemeyen, gıdalar veya takviyeler yoluyla sağlanması gereken bileşiklerdir.

2.3.1. Antioksidanların Etki Mekanizması

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile etkinlik gösterir.

Süpürme (Scavenging) etkisi: Enzimler tarafından oksidanlar daha zayıf moleküle çevrilir.

Baskılama (Quencher) etkisi: Vitamin ve flavonoidler, oksidanlara hidrojen aktararak etkisiz hale getiririler.

Onarma etkisi: Lipit, protein ve DNA'da oluşan moleküler hasarlar onarılır.

Zincir koparma etkisi: Hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini, oksidanları bağlayarak fonsiyonlarını engellemektedir (110).

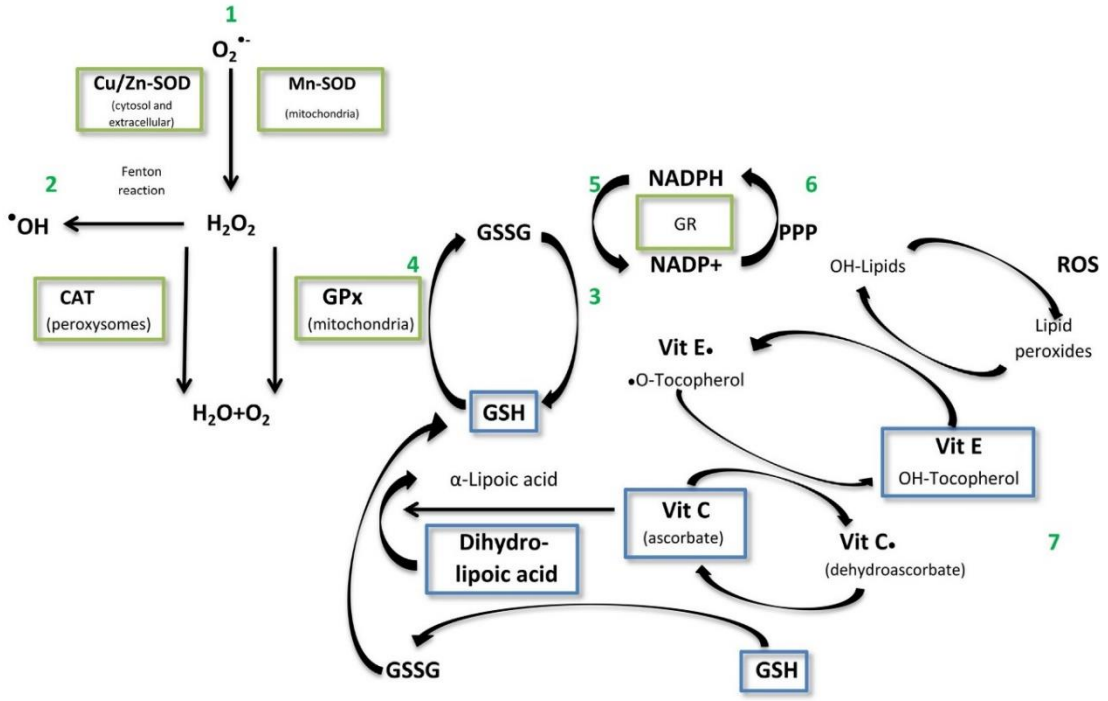
2.3.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar sentetik ve doğal olmak üzere iki temel gruba ayrılabilir. Ayrıca antioksidanlar kaynaklarına göre endojen veya eksojen, etkilerine göre enzimatik veya enzimatik olmayan, suda çözünür veya çözünürlüğe göre lipid çözünür, etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma, örnekleriyle birlikte Tablo 2.12.'de verilmiştir (111).

Tablo 2.12: Antioksidanların sınıflandırılması

A. Doğalarına Göre Sınıflandırma	
1. Enzimatik antioksidan	-Süperoksit dismutaz (SOO), -Katalaz (CAT), -Glutatyon peroksidaz(GPx) -Glulatyon redüktaz (GR).
2. Enzimatik olmayan antioksidan	**a)** Metabolik antioksidanlar: İndirgenmiş glutalyon (GSH), lipoik asit, L-arginin, koenzim Q10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal şelatlayıcı proteinler, transferrin.
Tablo 2.12 (devam)	
	b) Besin antioksidanları: E vitamini, C vitamini, karotenoidler, eser metaller (selenyum, manganez, çinko), flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri.
B. Kaynağa Göre Sınıflandırma	
1. Endojen Antioksidanlar	Bilirubin, glutalhion, lipoik asit, N-asetil sistein, NADPH ve NADH, koenzim Q10, ürik asit, enzimler (SOD, CAT, GPx, GR).
2. Ekzojen Antioksidanlar	C vitamini, E vitamini, Beta karoten ve diğer karotenoidler ve oksikarotenoidler (likopen ve lutein), polifenoller (flavonoidler, flavonlar, flavonoller ve proantosiyanidinler
3.Metal Bağlayıcı Proteinler	Albümin (bakır), seruloplazmin (bakır), metallothionein (bakır), ferritin (demir), miyoglobin (demir), transferrin (demir).
C-Etki mekanizmalarına Göre	
	Scavenging (temizleme) etkisi: enzimler tarafından oksidanlar zayıf moleküle çevrilir. Quencher (baskılama) etkisi: vitamin ve flavonoidler, oksidanlara hidrojen aktararak etkisiz hale getirirler. Onarma etkisi: lipit, protein ve DNA'da oluşan moleküler hasarlar onarılır. Zincir koparma etkisi: hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini, oksidanları bağlayarak fonsiyonlarını engellemektedir.

Antioksidanlar etki mekanizmalarına bağlı olarak oluşturudukları reaksiyonlar ile oksidanlara karşı etkinlik göstermektedir. Şekil 2.3'de şematize edilmiştir.



Şekil 2. 3: Antioksidan koruma mekanizması

Şelik 2.3'de verilen antioksidanların oksidatif strese karşı koruyucu mekanizma basamakmaları aşağıda açıklanmıştır:

1. Süperoksit anyon radikali (O_2.-), oksijenin tek elektronlu indirgenmesiyle oluşur. Süperoksit dismutaz, süperoksit anyonunun (O_2-), hidrojen perokside (H_2O_2) ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Bu olayda SOD enziminin aktif bölgesini oluşturan Zn önemli bir mineraldir. Hidrojen peroksitin suya ve oksijene daha fazla indirgenmesinde katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) yer alır.
2. Geçiş metalleri tarafından katalize edilen Fenton reaksiyonunda, hidrojen peroksit (H_2O_2), serbest radikal zincir reaksiyonlarına daha fazla katılan hidroksil radikaline ($HO^{\cdot}$) dönüştürülür.
3. Sisteinin tiyol grubunun varlığı nedeniyle indirgenmiş glutatyon (GSH), proteinlerin veya diğer makromoleküllerin serbest radikalleri ile reaksiyona girerek onları indirgenmiş forma dönüştürür.
4. Hidrojen peroksit (H_2O_2), glutatyon peroksit tarafından katalize edilen reaksiyonda indirgenmiş glutatyon ile indirgenir. Ortaya çıkan oksitlenmiş glutatyon, proteinlerin tiyollerini oksitler.

5. Glutatyon disülfür, NADP+'a oksitlenen NADPH hidrojeni kullanılarak glutatyon redüktaz (GR) tarafından indirgenir.
6. NADPH, pentoz fosfat yolunun (PPP) ilk oksidatif fazında üretilir. Bu fazda, glukoz-6-fosfat, glukoz-6 fosfat dehidrojenaz tarafından ribuloz 5-fosfata dehidrojene edilir ve aynı zamanda iki NADP+ molekülü NADPH'ye indirgenir.
7. C vitamini ve a-lipoik asit, GSSG'nin yeniden GSH'ye dönüşmesini sağlar. E vitamini, lipid peroksitleri temizler ve oksidatif zincir reaksiyonlarını sona erdirir. E vitamininin oksitlenmemiş formu, C vitamini ve glutatyon tarafından geri dönüştürülebilir (112).

2.3.2.1. Ekzojen antioksidanlar: Gıda tüketimi önemli bir eksojen antioksidan kaynağıdır ve tipik bir diyetin 25.000'den fazla biyoaktif gıda bileşeni sağladığı, bunların çoğunun farklı hastalıklarla ilgili çok sayıda süreci değiştirebileceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle bu tür doğal antioksidanların alımı serbest radikal kaynaklı hastalıklara karşı koruyucu etki sağlayabilir. Antioksidanlar sebze ve meyvelerde, tahıl gevrekleri, çaylar, baklagiller, kuruyemişler ve diğer gıda ürünlerinde bulunur. C vitamini, E vitamini, N-asetil sistein, karotenoidler, ko-enzim Q10, alfa-lipoik asit, beta karoten, likopen, selenyum, flavonoidler vb. antioksidan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Sistematik bir araştırma, farklı kültürler tarafından düzenli olarak tüketilen 3100'den fazla antioksidan gıda, içecek, baharat, bitki ve takviyeyi tanımlamıştır. Antioksidan gıda alımının azaltılması, hücre hasarına yol açabilen oksidatif stres olasılığını artırabilir. Yapılan bir araştırma, bitki bazlı gıdaların antioksidan içeriğinin hayvan bazlı ve karışık gıda ürünlerinden daha yüksek olduğunu bildirmiştir Süt ürünleri, et ve balık genellikle düşük antioksidan içeriğine sahiptir. Bu nedenle otlar, baharatlar, meyveler ve bitkisel kaynaklardan elde edilen yiyecekler, özellikle baharat ve otların düzenli olarak tüketildiği diyet kültürlerinde, antioksidan alımımıza hala önemli katkılar sağlayabilir. Besinlerden yeterli antioksidan alınmaması, çok sayıda kronik ve dejeneratif patolojinin nedenlerinden biridir. Her besin, yapısı ve antioksidan işlevi açısından benzersizdir (111,113).

E vitamini, yüksek antioksidan etkiye sahip yağda çözünen bir vitamindir. E Vitamini sekiz stereoizomerli kiral bir bileşiktir: α, β, γ, δ tokoferol ve α, β, γ, δ tokotrienol. α-tokoferol, insanlarda en biyoaktif formdur. Yağda çözünür olduğu için a-

tokoferol, hücre zarlarını serbest radikallerin zararlarına karşı korumaktadır (114). Antioksidan işlevi esas olarak lipid peroksidasyonuna karşı korumada bulunur. E vitamini; kolon, prostat ve meme kanserleri, bazı kardiyovasküler hastalıklar, iskemi, katarakt, artrit ve bazı nörolojik rahatsızlıklara karşı koruma sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (115). Çalışmalar 200 IU veya daha düşük dozların alınmasını önermektedir. Yapılan bir çalışma, günlük 400 IU veya daha fazla α-tokoferol dozlarının ölüm riskini artırabileceğini ve bundan kaçınılması gerektiğini ortaya koymuştur (116). E vitamininin diyet kaynakları; bitkisel yağlar, yağlı tohumlar, kepekli tahıllar, kuruyemişler, tahıllar, meyveler, yumurta, kümes hayvanları, ettir. Gıdalardaki doğal d-α-tokoferol miktarı, pişirme ve saklama koşullarına bağlı olarak değişmektedir (70,115).

C vitamini, askorbik asit olarak da bilinen suda çözünen bir vitamindir. Kollajen, karnitin ve nörotransmitter biyosentezi için gereklidir (117). C vitamini, antioksidan, antiaterojenik, anti kanserojen, immünomodülatördür. C vitamini serbest radikalleri karşı E vitamini ile sinerjik olarak çalışır. Ayrıca E vitamininin indirgenmiş formunu yeniden oluşturur. Bununla birlikte, yüksek dozlarda C vitamini (2000 mg veya daha fazla/gün) alımı, nihai prooksidan veya kanserojen özelliği nedeniyle tartışma konusu olmuştur (117,118). Doğal C vitamini kaynakları asitli meyveler, yeşil sebzeler, domateslerdir. Askorbik asit kararsız bir moleküldür, bu nedenle pişirme sırasında kaybolabilir (118).

Beta-karoten, provitaminler olarak kabul edilen karotenoidlerin yağda çözünen bir üyesidir. Aktif A vitaminine dönüştürülebilir. Betakaroten, görme için gerekli olan retinole dönüştürülür. Yağlı dokularda antioksidan koruma sağlar. Beta-karoten birçok meyve, tahıl, yağ ve sebzede (havuç, yeşil bitkiler, kabak, ıspanak) bulunur (70).

Bir karotenoid olan likopen, meme, prostat ve akciğer hücre hatları üzerinde yapılan hayvan ve in vitro çalışmalarda antioksidan ve antiproliferatif özelliklere sahiptir. Ancak insanlarda antikanser aktivitesi tartışmalıdır (119,120). Birkaç prospektif kohort çalışması, yüksek likopen alımı ile prostat kanseri insidansının azalması arasında ilişkiler bulmuştur. Fakat tüm çalışmalar tutarlı sonuçlar vermemiştir (119). Likopenin başlıca diyet kaynağı domatestir. Pişmiş domateslerde, domates suyunda ve domates sosunda bulunan likopen, çiğ domateslerdekinden daha fazla biyoyararlıdır (121).

Selenyum toprakta, suda, sebzelerde (sarımsak, soğan, tahıllar, fındık, soya fasulyesi), deniz ürünlerinde, et, karaciğer, mayada bulunan bir eser mineraldir (70). Glutatyon peroksidaz dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimlerin aktif bölgesini

oluşturur. Selenyumun düşük dozda alınması antioksidan, anti kanserojen ve immünomodülatör etki gösterir (122). Selenyum tiroid fonksiyonu için de gereklidir (123). Günlük 400 µg olan Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesinin (UL) aşılması, gastrointestinal rahatsızlıklar, saç ve tırnak kaybı, siroz, akciğer ödemi ve ölüm ile karakterize bir selenyum zehirlenmesi olan selenoza yol açabilir 48. Total parenteral beslenme (TPN) alan hastalarda ve gastrointestinal bozukluğu olan hastalarda selenyum eksikliği ortaya çıkabilir. Çin'in bazı bölgelerinde topraklarının selenyumdan fakir olması sebebiyle, ölümcül bir kardiyomiyopati olan Keshan hastalığı görülmektedir. Selenyumun kanseri önlemedeki rolü son zamanlarda yapılan araştırma ve tartışmaların konusu olmuştur. Özellikle akciğer, kolorektal ve prostat kanserleri olmak üzere kanserin önlenmesi ile ilgili klinik ve kohort çalışmalarından elde edilen sonuçlar tutarsızdır (86,123).

Flavonoidler, çoğu bitkide bulunan polifenolik bileşiklerdir. Kimyasal yapılarına göre 4000'den fazla flavonoid tanımlanmış ve flavanoller, flavanonlar, flavonlar, izoflavonlar, kateşinler, antosiyaninler, proantosiyanidinler olarak sınıflandırılmıştır. Flavonoidler insan sağlığı üzerinde güçlü antioksidan aktivite göstertermektedirler (124). Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, artrit, yaşlanma, katarakt, hafıza kaybı, felç, alzheimer, enfeksiyon gibi bir dizi kronik ve dejeneratif rahatsızlığı önlediği veya geciktirdiği bildirilmiştir (125). Flavonoidlerin ana doğal kaynakları arasında yeşil çay, üzüm (kırmızı şarap), elma, kakao (çikolata), ginkgo biloba, soya fasulyesi, zerdeçal, çilek, soğan, brokoli vb. bulunur. Örneğin yeşil çay, zengin bir flavonoid, özellikle flavonoller (kateşinler) ve kersetin kaynağıdır. Yeşil çayda kateşin seviyeleri siyah çaydan 4-6 kat daha fazladır. Yeşil çayın birçok sağlık yararı, antioksidan, antikanserojenik, antihiperkolesterolemik, antibakteriyel (diş çürükleri), antienflamatuar aktivitelerinde bulunur (122). Başlıca antioksidan bileşikler grubu ve bunların diyet kaynakları Tablo 2.13.'de verilmiştir (126).

Tablo 2.13: Başlıca antioksidan bileşikler grubu ve bunların diyet kaynakları

Polifenolik bileşikler	**Diyet kaynakları**
Antioksidan etkiye sahip flavonoidler: Antosiyanidinler, Auronlar, Kalkonlar, Flavanonlar (Naringenin), Flavanoller (Prosiyanidin), Flavan-3-ol (Epicatechin, Kateşin), Flavonlar (Apigenin, Luteolin), Flavonoller (Isorhamnetin, Kaempferol, Myricetin, Glisersetin, Rurcetin),	**Meyveler:** Elma, Böğürtlen, Yaban Mersini, Narenciye, Üzüm, Armut, Nar, Ahududu, Çilek **Sebzeler:** Pancar, Brinjal, Brokoli, Kereviz, Hindiba, Pırasa, Marul, Soğan (beyaz ve kırmızı), Biber, Ispanak, Domates **Baklagiller:** Horsegram, Greengram, Acı

Tablo 2.13 (devam)

İzoflavonoidler (Anisol, Cumestrol, Daidzein, Genistein) Sinnamik asit, Kumarin, Yoğunlaştırılmış tanenler, Hidroksibenzoik asit (Gallik yardım, Protokateşik asit, Vanillik asit), Hidroksisinnamik asit (Kafeik asit, Kaftarik asit, Klorojenik asit, Kumarik asit, Ferulik asit, Sinapik asit), Proantosiyanidinler	bakla, Soya fasulyesi, Beyaz ve Siyah Fasulye **Baharatlar:** Kakule, Tarçın, Karanfil, Kişniş, Kimyon **İçecekler:** Kakao, Çay, Şarap (Kırmızı ve Beyaz Şaraplar, Sherry) **Yağ:** Zeytinyağı **Çikolatalar**
Antioksidan etkiye sahip karotenoidler: Astaksantin, Biksin, Kantaksantin, Kapsorubin, α-Karoten, β-Karoten, γ-Karoten, Krosin, β-Kriptoksantin, Lutein, Likopen, Zeaksantin **Vitaminler:** Vitamin C, Vitamin E (α Tokoferoller, Tocotreinoller), Nikotinamid. **Diğer bileşikler:** Kurkumin, Kafein, Klorofilin, Sesaminol, Zingerone	**Meyveler:** Elma, Kayısı, Muz, Böğürtlen, Yaban Mersini, Kiraz, Greyfurt, Üzüm, Jack meyvesi, Kivi, Limon, Mango, Kavun, Portakal, Papaya, Şeftali, Armut, Ananas, Erik, Çilek, Karpuz. **Sebzeler**: Amaranthus, Kuşkonmaz, Pancar Pancarı, Brinjal, Brokoli, Brüksel lahanası, Lahana, Karnabahar, Salatalık Havuç, Kereviz, Marul, Mantar, Soğan Biber, Domates, Patates, Kabak, Ispanak, Bahar yeşillikleri, Taze soğan. **Tahıllar:** Mısır/Mısır. **Baklagiller:** Fasulye (Geniş, Yeşil, Koşucu, Böbrek), Fasulye filizi, Bezelye. Baharatlar: Biber, Safran Yağ: Kırmızı palmiye yağı Süt ürünleri: Tereyağı, Peynir, Margarin, Süt, Yoğurt. Yumurtalar: Bütün ve yumurta sarısı, Mayonez Amla (Hint bektaşi üzümü), Limon, Portakal, Yağ: Yerfıstığı yağı, Zeytinyağı, Palm yağı, Kaju fıstığı, Çimlendirilmiş bakliyat, Kuru üzüm Kahve, Kakao, Kola, Yeşil sebzeler, Çay, Zerdeçal, Zinger, Gıda renklendiricileri Soya proteini, balık yağı yağ asitleri, bengal gram, amla, acı kabak, til, kanatlı fasulye, guar, *Arthrospira platensis* (mavi yeşil alg), ayçiçeği, börülce, keten tohumu, yer fıstığı, kenaf, aspir, kolza tohumu, at gramı, pirinç kepek, inci darı, buğday otu, sorgum, soya fasulyesi, Amaranthus, sarmaşık, lahana, manyok, tatlı patates ve tatlı patates

2.3.2.2. Endojen (doğal) antioksidanlar: Vücudun metabolizmasının ürünleri olan endojen antioksidanlar enzimatik veya enzimatik olmayan olarak iki gruba ayrılır. Birinci savunma hattında önemli rol oynayan enzimatik antioksidanlardan biri süperoksit dismutazdır (SOD). SOD, süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve moleküler oksijene

orantısızlaşma reaksiyonunu katalize eder. Birinci savunma hattındaki diğer önemli enzimatik antioksidanlar arasında katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve peroksiredoksinler (Prxs) bulunur. Bu enzimler hidrojen peroksiti nötralize ederek su (katalaz glutatyon peroksidaz) ve oksijen molekülü (katalaz) oluşturur. Endojen antioksidanlar Tablo 2.14'de verilmiştir (127).

Tablo 2. 14: Endojen (doğal) antioksidanlar

Enzim olan endojen antioksidanlar	**Enzim olmayan endojen antioksidanlar**
• Süperoksit Dismutaz (SOD) • Katalaz (CAT) • Selenyum bağımlı Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) • Glutatyon –S- Transferaz (GST) • Glutatyon Redüktaz (GR) • Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi • Hidroperoksidaz	•Melatonin • Seruloplazmin • Transferrin • Miyoglobin • Hemoglobin • Ferritin • Bilirubin • Glutatyon • Sistein • Metiyonin • Ürat • Laktoferrin • Albumin

2.3.2.3. Enzim olan endojen antioksidanlar

2.3.2.3.1. Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksite parçalanmasını katalize eden ve lipit peroksidasyonu inhibe eder (128). SOD enzimleri hemen hemen tüm aerobik hücrelerde ve hücre dışı sıvılarda bulunur (129). Süperoksit dismutaz, Cu/Zn (hem bakır hem çinkoyu bağlar), Fe ve Mn türleri (demir veya manganez bağlar) ve son olarak nikeli bağlayan Ni tipi olmak üzere üç farklı kofaktöre göre sınıflandırılır (130). Bitkilerde, SOD izozimleri farklı hücre bölgelerinde lokalize olmuştur. Mn-SOD mitokondri ve peroksizomlarda bulunur. Fe-SOD ise sadece prokaryotlarda ve bazı bitkilerin kloroplastlarında bulunmaktadır. Ancak peroksizomlarda da tespit edilmiştir. CuZn-SOD sitozol, kloroplastlar, peroksizomlar ve apoplastta lokalize olmuştur. İnsanlarda (diğer tüm memelilerde), üç çeşit süperoksit dismutaz mevcuttur. SOD1 sitoplazmada, SOD2 mitokondride, SOD3 hücre dışında bulunur. Birincisi dimer yapıda, diğerleri ise tetramerlerdir. SOD1 ve SOD3 bakır ve çinko içerirken SOD2'nin reaktif merkezinde manganez bulunur (130,131).

2.3.2.3.2. Katalaz: Hidrojen peroksitin su ve oksijene ayrışmasını katalize etme işlevi görmektedir. Oksijene maruz kalan hemen hemen tüm canlı organizmalarda bulunan yaygın bir enzimdir (132). Hidrojen peroksit, birçok normal metabolik sürecin zararlı bir yan ürünüdür. Hasarı önlemek için hızla diğer, daha az tehlikeli maddelere dönüştürülmelidir. Bu amaçla, katalaz sıklıkla hücreler tarafından hidrojen peroksitin daha az reaktif gaz halindeki oksijen ve su moleküllerine ayrışmasını hızla katalize etmek için kullanılır (133). Özellikle karaciğerde yoğun olarak hayvanların tüm organlarında katalaz kullanır (134).

2.3.2.3.3. Glutatyon sistemler: Glutatyon, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidazlar ve glutatyon S-transferazları içerir (135). Bu sistem hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunur. Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin parçalanmasını katalize eden dört selenyumkofaktör içeren bir enzimdir. Hayvanlarda en az dört farklı glutatyon peroksidaz izozimi vardır. Glutatyon peroksidaz 1 en çok ve en etkili bir hidrojen peroksit temizleyicisidir (136). Glutatyon peroksidaz 4 ise lipid hidroperoksitlerle en aktif olanıdır. Glutatyon S-transferazları, lipid peroksitlerle yüksek aktivite gösterir. Bu enzimler özellikle karaciğerde yüksek seviyelerde bulunur ve detoksifikasyon metabolizmasında görev alır (137).

2.3.2.4. Enzim olmayan endojen antioksidanlar

2.3.2.4.1. Glutatyon: Aerobik yaşamın çoğu formunda bulunan sistein, glutamik asit ve glisin içeren bir peptittir (135). Hücre içi nükleus, mitokondri ve sitozolde, tiyol ve okside glutatyon (GSSG) formunda bulunur. Aminoasitlerden hücre içinde sentezlendiği için diyetle alınması elzem değildir. Glutatyon, hidroksil ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen türlerine karşı temizleyici etki gösterir. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek oksidatif hasara karşı koruma sağlar. Yüksek konsantrasyonu ve hücrenin redoks durumunu korumadaki merkezi rolü nedeniyle, glutatyon en önemli hücresel antioksidanlardan biridir (138).

2.3.2.4.2. Melatonin: Kimyasal olarak N-asetil-5-metoksitriptamin olarak da bilinen melatonin, hayvanlarda ve algler dahil diğer bazı canlı organizmalarda bulunan doğal olarak oluşan bir hormondur (139,140). Melatonin, en zararlı oksidan olan hidroksil serbest radikalini etkisiz hale getiren güçlü bir antioksidandır. Diğer antioksidanların aksine melatonin, bir molekülün tekrarlanan indirgeme ve oksidasyona uğrama yeteneği olan redoks döngüsüne girmez. Melatonin, serbest radikallerle reaksiyona girerek birkaç

kararlı son ürün oluşturduğu için eski haline indirgenemez. Bu nedenle, terminal bir antioksidan olarak tanımlanır (141).

2.4. BESİN TAKVİYELERİ VE OKSİDATİF STRES

2.4.1. Üzüm Çekirdeği

Üzüm, yılda 50 milyon tonu aşan üretim oranlarıyla dünyanın önde gelen meyve mahsullerinden biridir (142). Şarap ve üzüm suyu endüstrilerinin yan ürünleri olan üzüm çekirdekleri, 25-30 derece gölgede 1 hafta kurutularak toz haline getirilir. Toz haline getirilen çekirdekler %70 etanole yatırılarak 3 gün yumuşaması için beklenir ve filtre edilir. Elde edilen filtre daha sonra buhar damıtma veya soğuk presleme ile toz haline getirilir (143). Elde edilen üzüm çekirdeği ekstratı gallik asit, kateşin, epikateşin, gallokateşin, epigallokateşin gibi fenolik bileşikleri yoğun miktarlarda içermektedir (144). Üzüm çekirdeği önemli düzeyde mineral (kalsiyum, potasyum, sodyum, demir) ve vitaminler (A, B1, B2, C ve niasin) içermektedir. Üzüm çekirdeği, karaciğer hasarını önleyen yüksek miktarda E vitamini içermektedir. Üzüm çekirdeği yağındaki ß-glukan ve antioksidan, kardiyovasküler hastalık ve kolorektal kansere karşı savunma sağlamaktadır. Üzüm çekirdeği yağı, insan metabolizması için esansiyel yağ asitleri olan oleik asit ve linoleik asit bakımından zengindir. Üzüm çekirdeği ekstresinin (GSE) antioksidan, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, nöroprotektif, antiinflamatuar, antidiyabetik, antikanserojenik ve yaşlanma karşıtı etkileri içeren birçok farmakolojik ve sağlık yararına sahip olduğu bildirilmektedir (145-147). Son yıllarda üzüm çekirdeği ekstresi özellikle Avustralya, Kore, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde besin takviyesi olarak piyasada giderek daha popüler hale gelmiştir (148). Üzüm meyvesinin işlenmesiyle atık ürün olan üzüm çekirdeği, sentetik antioksidanlar yerine pratik ve ekonomik güçlü doğal antioksidanlar kaynağı olarak kullanılabilmektedir. Üzüm çekirdeği ekstresi ile yapılan çalışmalar Tablo 2.15.'de örneklenmiştir (149).

Tablo 2.15: Üzüm çekirdeği ekstresi ile çalışmalar

Referans, Toplam örneklem, Yıl	Çalışma tasarımı	Çalışma popülasyonu	Dışlama kriterleri	Temel değerler	Takip süresi	Günlük doz	Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri	Jadad skoru[a]
(150), n:35, 2010	Çift kör, çapraz	Sağlıklı erkek 18-45 yaş aralığı	Metabolik bozukluklar, gastrointestinal bozukluklar, kardiyovasküler hastalık, vücut kitle indeksi <18 veya >32, anormal kan belirteçleri, karaciğer enzimleri, tansiyon,	TC: 186 mg/dl TGd: 89 mg/dl HDL: 54 mg/dl LDL: 124 mg/dl SBP: 123 mmHg DBP: 73 mmHg HR: 63 CRP: NR	2	800 mg/gün üzüm çekirdeği	Test gününden bir gün önce vitamin takviyesinden kaçınmaları, meyve, meyve suyu, alkollü içecekler ve çikolatadan zengin içecekler tüketmemeleri ve çay alımını sınırlamaları istendi.	4 (1,2,1)
(151), n:32, 2009	Çift kör, çapraz	Diyet yapan veya oral antidiabetik ilaçlar alan tip 2 diyabetli yetişkinler	<18 veya >70 yaş kalp-damar hastalığı, kronik inflamatuar hastalık, antioksidanların birlikte kullanımı, sigara ve insülin tedavisi alıyor olmak.	TC: 174, 170 mg/dl TG: 168, 151 mg/dl HDL: 46, 46 mg/dl LDL: NR, NR SBP: NR, NR DBP: NR, NR HR: NR, NR CRP: 3.2, 2.6	4	600 mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı	Yaşam tarzı değişikliği not edilmedi	2 (1,1,0)
(152), n:27, 2009	Çift kör, paralel	Metabolik sendromlu yetişkinler	Sigara, koroner arter pulmoner, mide-bağırsak, ve böbrek hastalığı reçeteli ilaç tüketimi vitamin takviyesi alıyor olmak.	TC: 216, 194, 199 TG: 176, 178, 179 HDL: 51, 44, 51 LDL: 147, 126, 125 SBP: 134, 127, 123 DBP: 83, 78, 74 HR: NR, NR, NR CRP: NR, NR, NR	4	150-300 mg/gün üzüm çekirdeğiği ekstratı	Olağan diyet ve egzersizi sürdürmeleri talimatı verildi	2 (1,1,0)

Tablo 2.15 (devam)

(153), n: 66, 2006	Çift kör, paralel	Meme kanseri sonrası radyasyona bağlı meme sertliği olan yetişkinler	Dışlama kriteri yok	TC: 217,217 TG: NR, NR HDL: NR, NR LDL: NR, NR SBP: NR, NR DBP: NR, NR HR: NR, NR CRP: NR, NR	24	300 mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı	Yaşam tarzı değişikliği not edilmedi	4 (2,1,1)
(154), n: 61, 2007	Tek kör, paralel	LDL değeri 100-180 mg/dl, 30-70 yaş aralığı yetişkinler	Antihipertansif veya kolesterol düşürücü ilaç kullanmak diyabet karaciğer fonksiyon bozukluğu, ailesel hiperlipidemi; hamilelik veya emziren anneler	TC: 225, 225, 224 TG: 116, 119, 135 HDL: 63, 65, 58 LDL: 134, 133, 133 SBP: 126, 126, 123 DBP: 78, 78, 77 HR: 71, 73, 68 CRP: NR, NR, NR	12	200-400 mg/gün proantosiyanidin	Yaşam tarzı değişikliği not edilmedi	2 (1,0,1)
(155), n:69, 2005	Çift kör, paralel	Bir veya daha fazla antihipertansif ilaç alan hipertansif hastalar	koroner veya serebrovasküler öykü kalp yetmezliği menopoz öncesi nitratların veya oral kontraseptiflerin kullanımı vücut kitle indeksi >35 diyabet yüksek kreatinin seviyeleri	TC: NR, NR TG: NR, NR HDL: NR, NR LDL: NR, NR SBP: 134, 134 DBP: 80, 78 HR: NR, NR CRP: NR, NR	6	1000 mg/gün üzüm çekirdeiği	Çalışmadan 3 hafta önce vitamin, balık yağı veya antioksidan takviyelerinin kesilmesi, çay ve kahve alımının sınırlandırılması ve kırmızı şarap ve ticari meyve suyunun kesilmesi dışında hiçbir yaşam tarzı değişikliği kaydedilmedi.	5 (2,2,1)

Tablo 2.15 (devam)

(156), n: 36, 2004	Çift kör, çapraz	Sigara, yüksek kolesterol veya hipertansiyon nedeniyle ortalamanın üzerinde vasküler riski olan yetişkinler	Vücut kitle indeksi 35; diyabet, tedavi edilmemiş metabolik bozukluklar; koroner hastalık	TC: 254 TG: 159 HDL: 46 LDL: 177 SBP: 127 DBP: 74 HR: 58 CRP: NR	4	2,000 mg/gün üzüm çekirdieği ekstratı	Çay, kahve, elma, kırmızı şarap ve soğan alımının kısıtlanması dışında hiçbir yaşam tarzı değişikliği kaydedilmedi	3 (1,1,1)
(157), n:24, 2003	Çift kör, çapraz	Yoğun sigara kullanan erkekler yaş >50	Dışlama kriteri yok	TC: 228, 236 TG: 147, 169 HDL: 43, 42 LDL: 156, 160 SBP: 127k DBP: 83k HR: 73k CRP: NR, NR	4	300 mg/gün üzüm çekirdiği ekstratı	Şarap, portakal, meyve suyu, çay veya vitamin alımında kısıtlama dışında diyette değişiklik yok	4 (1,2,1)
(158), n:40, 2000	Çift kör, paralel	Hiperkolesterolemili yetişkinler (TC 210-300 mg/dL arasında)	Dışlama kriteri yok	TC: 245, 251 TG: NR, NR HDL: 48, 55 LDL: 160, 160 SBP: NR, NR DBP: NR, NR HR: NR, NR CRP: NR, NR	8	200 mg/gün üzüm çekirdiği ekstratı	2 aylık müdahale sırasında yaşam tarzını değiştirmemesi talimatı verildi	4 (1,2,1)

Tablo 2.15 (devam)

[a]Jadad skoru 0 ile 5 puan arasında değişmektedir. Jadad puanı <2 olan araştırma düşük bir çalışma kalitesini gösterirken, 2 veya daha yüksek puan yüksek kaliteli çalışmayı belirtir.

TC: toplam kolesterol
TG: trigliserit.
HDL: yüksek yoğunluklu liporotein.
LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein.
SBP: sistolik kan basıncı.
DBP: diyastolik kan basıncı.
HR: kalp hızı.
CRP: C-reaktif protein. NR: bildirilmedi.

2.4.2. *Arthrospira Platensis*

Arthrospira platensis (eski adıyla *Arthrospira platensis platensis*), proteinler, vitaminler, esansiyel amino asitler, mineraller ve esansiyel yağ asitleri açısından zengin olan ve vejetaryen B12 vitamininin birkaç doğal gıda kaynağından birini sağlayan mikroskobik filamentli mavi-yeşil bir algdir (fotosentez yapan siyanobakteri). Ticari olarak üretilmekte ve tüm dünyada gıda takviyesi olarak satılmaktadır. Yakın zamana kadar *Arthrospira platensis*'ya esas ilgi zengin makro besin içeriğinden gelmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar ek farmakolojik özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Birçok çalışma ile kolesterol ve kanser riskini azalttığı, bağışıklık sistemini güçlendirdiği, bağırsak laktobasillerini arttırdığı, ağır metaller ve ilaçlar tarafından nefrotoksisiteni azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca *Arthrospira platensis*'nın belirli alerjiler, anemi, kanser, hepatotoksisite, viral ve kardiyovasküler hastalıklar, hiperglisemi, hiperlipidemi, immün yetmezlik ve inflamatuar süreçlerin tedavisinde etkili olduğu in vivo ve in vitro deneysel olarak kanıtlanmıştır. *Arthrospira platensis*, ağırlık ve kol çevresi, boy, albümin, prealbümin, protein ve hemoglobin gibi diğer parametreler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (159-163). *Arthrospira platensis* bileşenleri Tablo 2.16.'da verilmiştir (164).

Tablo 2.16: *Arthrospira platensis* bileşenleri

***Arthrospira platensis*'nın Genel Bileşimi (%)**		**Vitaminler (mg / 100g)**	
Protein	60 - 69	B1 Vitamini (Tiamin)	0.1,5 – 0,30
Karbonhidratlar	16 - 20	B2 Vitamini (Riboflavin)	4.0 – 7.0
Lipitler	5 - 7	B3 Vitamini (Niasin)	10.0 – 25.0
Mineraller	6 - 9	B6 Vitamini(Piridoksin)	0,5 – 1,5
Nem	2,5 - 6,0	B12 Vitamini (Analog)	0.10 – 0.30
Fitopigmentler (mg / 100g)		Folik asit	0.05 – 0.30
Toplam Karotenoidler	400 – 650	İnositol	70 – 90
Beta Karoten	150 – 250	K Vitamini	0.90 – 1.05
Ksantofiller	250 – 470	**Mineraller (mg / 100g)**	
Klorofil	1300 – 1700	Kalsiyum	333

Tablo 2.16 (devam)

Zeaksantin	125 – 200	Demir	217
Fikosiyanin	15000 –19000	Fosfor	1100
		İyot (µg)	500
		Sodyum	1000

Tablo 2.16'da besin bileşenleri verilen *Arthrospira platensis*'in diğer besinlere göre besin profili ise şöyledir;

- Tam yağlı sütten %180 daha fazla kalsiyum,
- tofudan %670 daha fazla protein,
- havuçtan %3100 daha fazla beta karoten,
- ıspanaktan %5100 daha fazla demir içermektedir.

3 g spirulina, beş porsiyon meyve ve sebzeden daha fazla antioksidan ve anti-inflamatuar aktivite göstermektedir (165).

Spirulina, makro besin takviyesi olarak kullanılabilir. Ancak aynı zamanda bağışıklık sistemi üzerinde spesifik etkileri olduğu da kabul edilir. Sağlıklı insanlarda yapılan ön çalışmalar, *Arthrospira platensis*'nın sitokinler, tümör nekroz faktörü, interlökin (IL)-2 ve interferon üretimini arttırdığını ve CD4+ T-helper hücre çoğalmasına neden olduğunu göstermektedir (166,167). Çeşitli hayvan çalışmaları, *Arthrospira platensis*'nın kardiyotoksisite, nefrotoksisite, hepatotoksisite gibi çeşitli sitotoksik ajanlarla ilgili toksisiteye karşı koruyucu bir etkiye sahip olma potansiyelini araştırmıştır (168). *Arthrospira platensis'in* ana bileşenlerinin biyolojik özelliklerinin ve spesifik etkileri Tablo 2.17'de verilmiştir.

Çalışmalarda *Arthrospira platensis*'in antioksidan ve antiinflamatuar etkilere ek olarak diğer potansiyel sağlık uygulamalarının; karaciğer ve böbreklerin korunması, kan kalitesinin iyileştirilmesi, aneminin önlenmesi, glukoz seviyesinin regülasyonu, kan basıncında azalma, ağır metallerin vücuttan atılması, radyoaktif koruma, karaciğer ve böbrek toksisitesinin önlenmesi olduğu rapor edilmiştir (169).

Arthrospira platensis'in çok iyi bir doğal antioksidan kaynağı olduğu çalışmalara konu olmuştur. İçerdiği antioksidanlar prooksidanlar haline gelebilir ve vücudu oksidatif stresten koruyabilir. 16 hafta boyunca *Arthrospira platensis* uygulanan geriatrik hastalar, bu bireylerin plazmalarındaki artan antioksidan durum seviyeleri ile ölçülmüş ve antioksidan potansiyelinde kayda değer bir gelişme görülmüştür (170). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışm, egzersiz sonrası bireylerin *Arthrospira platensis* ile desteklendiğinde kreatin kinaz miktarının azaldığını (kas yıkımının bir göstergesi) göstermiştir. Ayrıca koşu bandı egzersizindeki yorgunluk süresinin 52 saniye arttığı rapor edilmiştir. Bu, *Arthrospira platensis*'in antioksidan potansiyeli ile açıklanabilir (171).

Tablo 2.17: *Arthrospira platensis*'in ana bileşenlerinin biyolojik özelliklerinin ve spesifik etkileri

Bileşen	**Biyolojik Özellikler**	**Etkileri**	**Referans**
Fikosiyanin	Antioksidan, antikanser, antienflamatuvar	Peroksil radikallerinde, lipid peroksidasyonunda Toplam kolesterol (CHOL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), COX-2, iNOS, ROS, MDA, TNF-α, IL-6 ve IL-1 seviyelerinde düşüş	(172-174)
β-karoten	Antioksidan, antikanser, immünomodülatör, anti-inflamatuar	NF-κB nükleer translokasyonunun inhibisyonu, singlet oksijen aracılı lipid peroksidasyonuna karşı koruma ve ROS'un hücre içi birikimi, inflamatuar genlerin ekspresyonunun inhibisyonu.	(175-178)
Sülfatlanmış polisakkarit	Antioksidan, antikoagülan, antikanser, antiinflamatuar, immünomodülatör, anti-viral, antinosiseptif, anti-hiperlipidemik, anti-hepatotoksik	DNA hasar onarımı, hipoksi hasarına karşı koruma, oksidatif streste azalma (süperoksit ve hidroksil radikalleri temizleme etkileri, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu), iNOS, TNF-α, IL-6, IL-8, plazma triaçilgliserol (TG), toplam kolesterol (TC), plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri.	(179-182)
Linolenik asit (GLA)	Antibakteriyel, antioksidan, antiinflamatuar,	β-sekretaz (BACE1) inhibisyonu, tümör hücrelerinin antioksidan	(183,184)

Tablo 2.17
(devam)

	antikanser, antifibrotik, anti-anjiyojenik	içeriğinde azalma ve onkogen Ras ve Bcl-2 ekspresyonu, serbest radikal oluşumunu tetikleyerek tümör hücresi apoptozunun indüklenmesi, lipid peroksidasyonu ve kaspaz-3 aktivasyonu	
Sülfolipidler	Anti-viral, antikanser, anti-inflamatuar, anti-proliferatif	DNA polimeraz aktivitesinin inhibisyonu, fosfor talebinde azalma, süperoksit anyon üretiminin inhibisyonu	(184-186)

Kanıtlanmış proinflamatuar ve antioksidan etkileri olan *Arthrospira platensis*, bir dizi hastalığın patogenezini önleme potansiyelini göstermiş ve böylece sağlıklı bir diyetin önemli bir parçası haline gelmiştir. Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, kardiyovasküler hastalık ve kanser, nutrasötiklerin kullanıldığı tedaviler içinde alternatif olmaktadır. Besin değeriyle ilgili veriler, *Arthrospira platensis* ile diyetlerin formüle edilmesi ve yetersiz beslenmeyle mücadele iyi bir kaynak olduğunu göstermektedir. *Arthrospira platensis*nın metabolizma üzerindeki etkilerini araştırmak için bir dizi çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların birkaçı Tablo 2.18 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.18: *Arthrospira platensis*'in metabolizma üzerindeki etkileri

Besin takviyesi	**Deneysel model**	**Çalışılan etki**	**Referans**
A. platensis	Rat	Kolesterol düşürücü etki.	(187)
A. platensis	Rat	Kan glukoz seviyesi düşürücü etki.	(188)
A. platensis	İnsan	Kilo kaybı.	(189)
A. platensis	Rat	Lipaz aktivitesinde artış.	(190)
A. platensis	Rat	Maltaz ve sukrazın inhibisyonu.	(191)
A. fusiformis	Fare	Kanserojen metabolik enzimlerin modülasyonu.	(170)
A. fusiformis	Fare	Kurşun toksisitesinin modülasyonu.	(192)
A. platensis	Rat	Hamilelik ve emzirme döneminde artan demir ihtiyacı.	(193)
A. fusiformis	İnsan	Tütün kaynaklı ağız kanseri tedavi süreci üzerine etki.	(194)
A. platensis	Fare	IgE'nin orantılı azalması, IgA'nın artması.	(195)
A. platensis	Fare	Artan fagositik aktivite, dalak hücresi proliferasyonu, antikor üretimi.	(196)
A. platensis	Tavuk	Artan fagositik aktivite, artan NK hücre aracılı anti-tümör aktivitesi ve antikor üretimi.	(197)
A. platensis	*İn vitro*	Artan fagositik aktivite.	(198)
A. platensis	rat	Mast hücrelerinin inhibisyonu. Lokal alerjik reaksiyonda azalma. Serum histamin seviyelerinde azalma. Alerji kaynaklı ölüm.	(199,200)

2.4.3. Probiyotikler

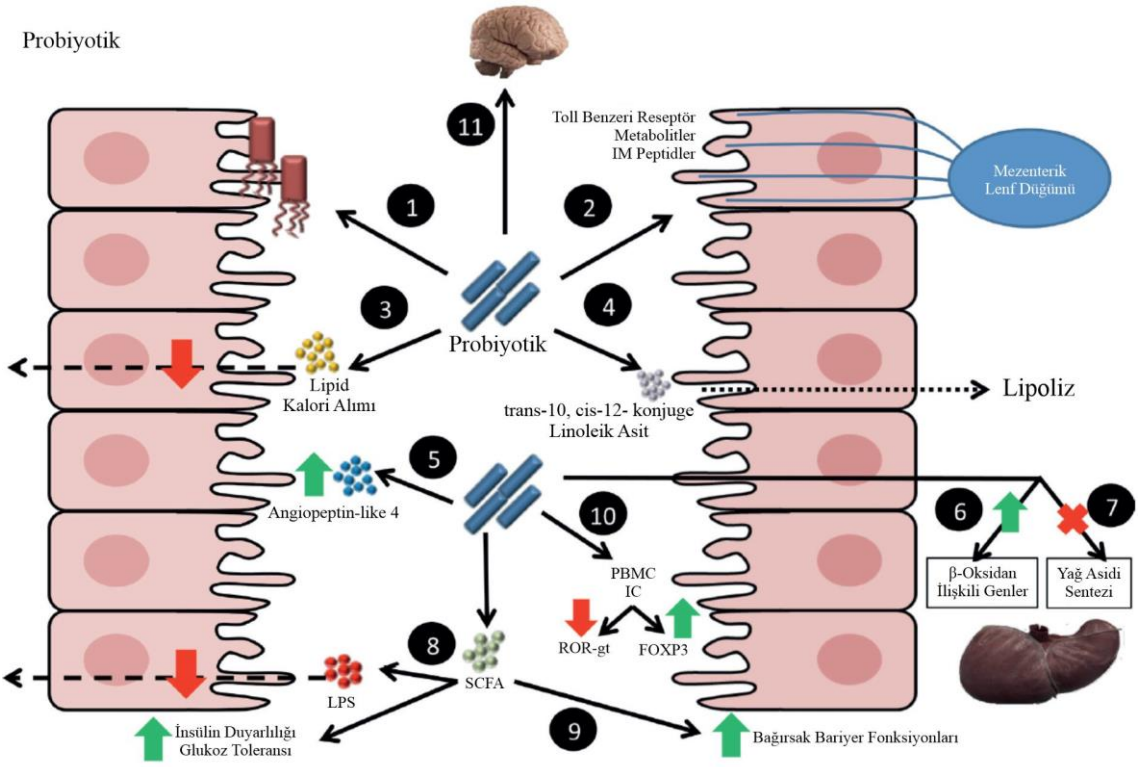
Probiyotik terimi, Yunanca "yaşam için" anlamına gelen bir kelimeden türetilmiştir. FDA ve DSÖ probiyotikleri “vücuda yeterli miktarlarda alındığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır” olarak tanımlamışlardır (201). Popüler olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmalardan bazıları, *Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri, bifidobacteria* ve bazı *Lactobacillus casei* suşları, *Lactobacillus acidophilus-group, Bacillus coagulans, Escherichia coli suşu Nissle 1917,* bazı enterokoklar özellikle *Enterococcus faeciumSF68 ve Saccharomyces boulardii* mayasıdır.

Probiyotik tüketiminin yararlı etkilerinden bazıları; mikrobiyotanın düzenlenmesi, bağışıklık sisteminin uyarılması ve geliştirilmesi yoluyla bağırsak sağlığının iyileştirilmesi, besinlerin biyoyararlanımının sentezlenmesi ve arttırılması, laktoz intoleransı semptomlarının azaltılması ve diğer bazı hastalıkların riskinin azaltılmasıdır (202-204). Çeşitli çalışmalar, belirli bakterilerin metabolik sendromun özellikleri üzerindeki yararlı etkilerini tanımlamıştır. Bağırsak mikrobiyotası, obez ve tip 2 diyabetik hastaların metabolik profillerini iyileştirmek özelliğine sahiptir. Probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri Şekil 2.4’de verilmiştir.



Şekil 2.4: Probiyotiklerin sağlık üzerine etkisi

Probiyotiklerin uygulanmasındaki birincil klinik ilgi, gastrointestinal enfeksiyonların ve hastalıkların önlenmesi ve tedavisi olmuştur (205). Bunun yanısıra, antibiyotiğe dirençli patojenik suşların hızla ortaya çıkması ve antibiyotik tedavilerinin enfeksiyon riskini artıran koruyucu flora üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, bakteriyel replasmana dayalı adjuvan veya alternatif tedavilerin geliştirilmesi önem kazanmıştır (206). Ayrıca hayvan ve insan çalışmaları, bağırsak florasının vücut ağırlığı ve insülin direncini arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Obezite ve diyabetin bağırsak florası aracılı patolojisi ile ilişkili mekanizmalar; artan enerji metabolizması, artan kan lipaz seviyesi (endotoksemi) ve düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilendirlmektedir. Bu nedenle bağırsak florasının modülasyonu, obezite ve diyabete karşı tedavi için potansiyel bir hedef olarak kabul edilmiştir (204,206,207).



Şekil 2.5: Probiyotiklerin sağlık üzerindeki etkilerinin biyolojik mekanizmalar (205).

Probiyotiklerin sağlık üzerindeki etki mekanizmaları Şekil 2.5'de verilmiştir. Etki mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır:

1. Proinflamatuar mikroorganizmlarla mukoza ve epitele rekabetçi yapışma.
2. Bağırsak hücre modeli tanıma reseptörleri, metabolitlerin veya immünomodülatör peptitlerin salınması yoluyla bağırsakla ilişkili lenfoid bağışıklık sisteminin düzenlenmesi.
3. Bazı laktobasil suşları tarafından safra asidi dekonjugasyonu ile lipit emilimi ve kalori alımının azaltılması
4. Trans-10, cis-12-konjuge linoleik asit üretimi yoluyla lipoliz indüksiyonu ile sempatik sinir aktivitesinde artış.
5. Dolaşımdaki bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan anjiyopoietin like 4'ün artan ekspresyonu yoluyla yağ birikiminin baskılanması.
6. Karaciğer ve kasta, yağ asidi β-oksidasyonu ile ilişkili genlerin transkripsiyonel aktivasyonunun uyarılması.

7. Karaciğerde yağ asidi sentaz transkripsiyonunun inhibisyonu.
8. SCFA (kısa zincirli yap asidi) üretimi ve LPS (lipaz) translokasyonunun azaltılması yoluyla insülin duyarlılığını ve glikoz toleransının iyileştirilmesi.
9. SCFA üretimi ve bağırsak bağışıklık hücrelerinin immünomodülasyonu yoluyla bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi.
10. ROR-gt (aşağı regüle edilmiş) ve FOXP3 (yukarı regüle edilmiş) transkripsiyon faktörlerinin periferik kan mononükleer hücrelerinde ve bağırsak bağışıklık hücrelerinde gen ekspresyon profilini modüle ederek iltihabı azaltır ve immünomodülasyonu destekler.
11. İştahın düzenlenmesi (208).

İnsanların dışarıdan probiyotik alımı; gıdalar, probiyotik takviyeler ve probiyotik eklenmiş fonksiyoneller besinler ile mümkündür. Tablo 2.19'da potansiyel probiyotik kaynakları olarak bilinen gıdalar listelenmiştir.

Tablo 2. 19: Probiyotik mikroorganizma içeren fonksiyonel besinler

Bakteri türü	**Probiyotik kaynağı**	
Lactobacillus	Meyveler ve fermente gıdalar	(209)
Lactobacillus, Lactococcus, Leuconostoc ve Enterococcus genera	Artizan yumuşak peynir	(210)
L. paracasei	İnsan sütü	(211)
L. plantarum	Üzüm, elma, çilek, domates, salatalık, karnabahar.	(212)
L. plantarum ve L. paracasei	Yenilebilir çiftlik salyangozu Kudüs enginarından çıkarılan inülin	(213)
L. plantarum, Enterococcus faecalis, L. Paraplantarum ve Weissella paramesenteroides	Tahıl bitki yaprakları	(214)
L. rhamnosus ve Weissella cibaria	Kimchi	(215)
L. brevis, L. curvatus, L. fermentum, ve Pediococcus pentosaceu	Harbin kuru sosis	(216)
L. acidophilus, and BB. animalis subsp. Lactis	Simbiyotik gıda takviyesi	(217)
Bacillus spp	Çiftlik su ürünleri	(218)
B. subtilis	Orfoz balığı gastrointestinal sistemi	(219)
B. methylotrophicus, B. amyloliquefaciens ve B. licheniformis	Labeo rahita (rohu balığı)	(220)
Maya suşları	Geleneksel kefir taneleri	(221)

Tablo 2.19 (devam)

	Geleneksel fermente ürünler	
Yağ kaynaklı maya türleri	Sızma zeytinyağı	(222)
Candida adriatica, C. diddensiae, Nakazawaea molendini-olei, N. wickerhamii, Wickerhamomyces anomalus ve *Vamadazyma terventina*	Sızma zeytinyağı	(223)
Pediococcus acidilactici	Çiğ deve sütü	(224)

Son yıllarda yayınlanan çalışmalar, mikrobiyotayı sistematik hastalıkların merkezine oturtmaktadır. MetS'nin altında yatan mekanizmaların flora bozukluğundan kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir. Toplumlarda metabalik sendromun önlenmesinde öncelikli hedef primer korumadır. Metabolik sendrom risk faktörleri bulunan bireylerde ise; davranış değişikliği, fiziksel aktivite, yeterli ve dengeli beslenme, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedaviler ile sekonder koruma yöntemleri uygulanır. Ayrıca mikrobiyotanın önemi ile birlikte probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik beslenme, besin takviyesi ve fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ile koruma ve tedavi çalışmalArı yürütülmektedir.

Bu nedenle, günümüzde, mikrobiyal ajanları ve iç içe geçmiş mikrobiyotayı modüle edebilen fekal mikrobiyota transplantasyonunu (FMT) içeren mikrobiyal terapi, yararlı etkilerine dair hem hayvan hem de insan çalışmalarında yakın zamanda yayınlanan gözlemler nedeniyle MetS tedavisinin yeni adayı olarak yavaş yavaş ortaya çıkmıştır.

2.5. OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ

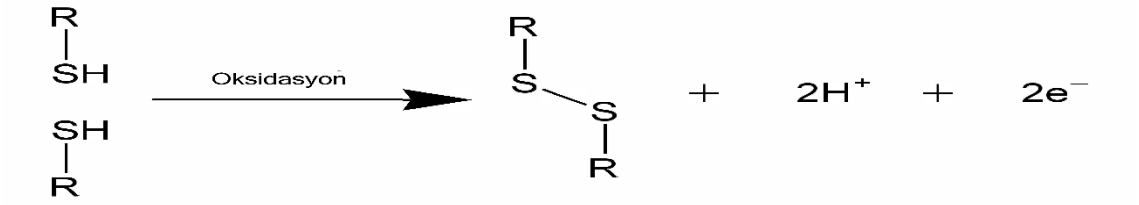
Oksidatif stres; lipid peroksidasyonu, protein oksadasyonu, antioksidan enzimlerin tayini ile ölçülmektedir. MDA, 8-OHdG, SOD, GPx, CAT, GST, GR, alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon, ubikinon, sistein ölçümü yapılır. Belli başlı kullanılan oksidatif stres tayin yöntemleri Tablo 2.20'de verilmiştir (225).

Tablo 2.20: Oksadatif stres biyobelirteçleri

	Parametreler
Radikallerin ölçümü	**Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi**
Oksidatif hasar biyobelirteçleri	Lipid peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi Malondialdehit(MDA) Aldehitler Protein hasarının belirlenmesi DNA hasarının belirlenmesi 8-OHdG
Antioksidan savunma sistemlerinin ölçümü	Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi SOD GPx CAT GST GR Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA) Alfa-tokoferol Askorbit asit Glutatyon Melatonin
Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se, Fe elementleri

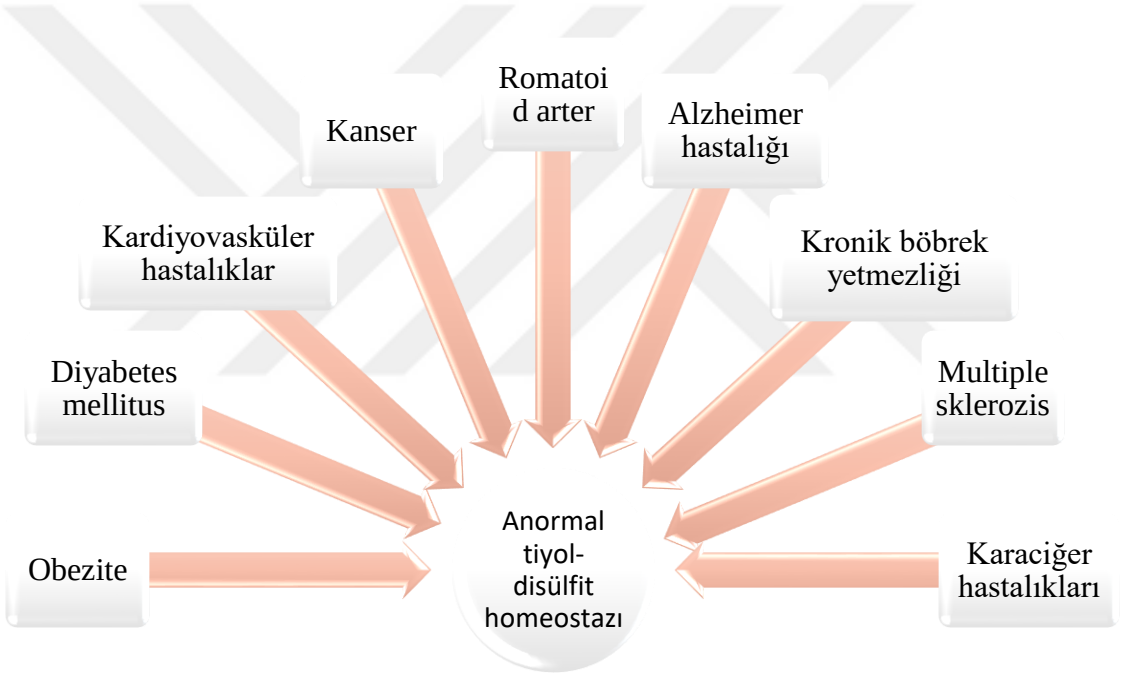
2.5.1. Tiyol Disülfit Homeostazı

Merkaptanlar olarak adlandırılan tiyoller, fonksiyonel bir sülfhidril (-SH) grubu olan bir kükürt hidrojen bağı içerir. Tiyoller, -SH grupları nedeniyle oksidasyona karşı yüksek hassasiyete sahiptir (226). Plazma tiyol havuzu temel olarak albümin ve proteinlerden, az miktarda düşük molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinglisin, glutatyon, homosistein, γ-glutamilsistein) oluşturur (227). Hücre içi tiyol havuzunu ise büyük oranda antioksidan molekül olan GSH oluşturur (84). Aerobik metabolizma ile oluşan reaktif oksijen türleri fazla elektronlarını tiyollere vererek oluşan oksidasyon tepkimelerinde disülfit (RSSR) bağları oluşur (Şekil 2.6). Antioksidan-oksidan dengeye bağlı olarak disülfit bağları, tiyollere indirgenebilir. Oluşan bu homeostas dinamik bir yapıya sahiptir (227).



Şekil 2.6: Disülfid bağı oluşumu

Dinamik tiyol-disülfit homeostazı, antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücresel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Anormal tiyol-disülfit homeostası Şekil 2.7'de listelenen hastaların patogenezinde rol almaktadır (227).



Şekil 2.7: Anormal tiyol-disülfit homeostazı hastalık patogenezi (227).

Klinik tiyol-disülfit homeostazı değerledirildiğinde; Doğal tiyol, dnamik disülfit, toplam tiyol, disülfit/toplam Tiyol, disülfit/Doğal Tiyol, doğal tiyol/toplam Tiyol parametreleri ve oranları incelenir. Doğal Tiyol, Dinamik Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit değerleri, tiyol-disülfit homeostazı parametrelerinde kullanılan değerlerdir. Doğal tiyol indirgenmiş tiyolleri, indirgenmiş tiyol ise indirgenmiş ve oksitlenmiş tiyolleri ifade etmektedir. Disülfit/Toplam Tiyol, Disülfit/Doğal Tiyol oranlarındaki artış ve Doğal Tiyol/ Toplam Tiyol oranındaki azalma dengenin disülfit tarafına kaydığını ve oksidatif stresin meydana geldiğini ifade eder (228).

Tiyol-disülfit homeostazının tayininde Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yöntem; kolay, ucuz, pratik, tam otomatik, her iki değişkenin bireysel ve bütünsel değerlendirilebilme kolaylığı sağlamaktadır (227).

2.5.2. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Antioksidan bileşiklerin, doğal ve ticari ürünlerin serbest radikal yakalama kapasitesinin tayin edilebilmesi için çok sayıda yöntem önerilmiş ve uygulanmıştır. Plazma, idrar ve seminal sıvı gibi biyolojik sıvılar ve doğal ürünler üzerinde çalışılmıştır (229). Plazmada tüm antioksidanlar etkileşim içerisinde birbirleri arasında bir denge söz konusudur. Sülfidril grupları, C vitamini, Evitamini, ürik asit, bilurubin seruloplazmin, transferrin gibi antioksidan seviye parametrelerinin tek tek ölçümü zaman ve maliyet oluşturmaktadır. Antioksidan kapasiteyi toplamda ölçmek için "toplam antioksidan kapasite (TAC)" ve "antioksidan kapasite (AOC)" gibi parametreler literatüre kazandırılmıştır. Total antioksidan ölçümü ile daha kolay ve net sonuçlara ulaşmak mümkün hale gelmiştir (230).

2.5.3. Total Oksidan Seviye (TOS)

Farklı oksidan türlerinin serum veya plazmada konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Ancak ölçümler zaman alan, maliyetli ve karmaşık teknikler gerektirir. Oksidan moküller arasında antioksidanlar gibi etkileşim olduğu için ayrı ayrı ölçüm yapmak sağlıklı sonuçlar vermeyebilir. Bu sebeplerden dolayı total oksidan seviye tercih edilmektedir (230).

2.5.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak kabul edilmektedir. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)= TOS (mmol H_2O_2 ekivalent/ L)/ TAS (TroxEqv. /L) olarak formül edilmiştir OSİ Referans Aralığı: 0-3 AU'dur (231).

2.10. OKSİDATİF STRESİN METABOLİK STRES İLE İLİŞKİSİ

Son yıllarda oksidatif stresin, metabolik sendromdaki potansiyel rolü üzerinde çalışmalar yürütülmektedir (232). Yürütülen çalışmalar, artan oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon ve tip2 diyabet dahil olmak üzere metabolik sendromla ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceği desteklemektedir. Ayrıca oksidatif stresin

metabolik sendrom hastalarında adipozite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (233,234). Bu durum oksidatif stresin, kronik hastalıkların patolojisinde yalnızca bir sonuç değil, aynı zamanda erken tanı parametresi olabileceğini göstermektedir. Metabolik sendrom hastalarında, düşük serum c vitamini, tokoferol konsantrasyonları ve azalmış süperoksit dismutaz aktivitesi; artan lipid peroksidasyonu malondialdehit seviyeleri, protein karbonilleri ve ksantin oksidaz aktivitesi ile oksidatif hasar meydana gelmektedir (235,236). Çalışmalar toplam vücut yağı ve bel çevresinin oksidatif stres aracılı endotel disfonksiyonu ile pozitif ilişkili olduğu göstermiştir (6). Hayvan modellerinde oksidatif stresin varlığı ile artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) arasında pozitif bir korelasyon kurulmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE TASARIMI

Bu çalışma 21.07.2022 tarihli Sağlık Bilimleri Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran metabolik sendrom tanısı almış hastalarla Ekim 2022- Şubat 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya dahiliye polikliniğinde metabolik sendrom tanısı almış ve diyetisyene yönlendirilmiş 60 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm metabolik sendrom hastalarından iyi klinik uygulamalar (İKU) kapsamında bilgilendirilmiş olur onamı alınmıştır (EK-2).

3.2. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

Çalışmanın örneklemi Ekim 2022- Şubat 2023 tarihleri arasında Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi dahiliye polikliniğinden diyetisyene yönlendirilen çalışmanın dahil edilme kriterlerini taşıyan metabolik sendrom hastaları oluşturmuştur.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalardan ATP-III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Onam formunu imzalayarak, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş olmak.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1. Karaciğer, böbrek ve immün yetmezliğe sahip olmak
2. Kronik gastrointestinal sistem hastalığına sahip olmak
3. Kanser hastası olmak
4. Gebe ve emzikli olmak
5. Tip 1 diyabeti olmak

6. Kan şekerini düzenleyici veya lipit profilini düzenleyici ilaç kullanmak
7. Metabolik parametreleri etkileyebilecek besin desteği kullanmak (prebiyotik, omega-3 vb.)
8. Çalışma öncesindeki 1 aylık sürede antibiyotik tedavisi almış olmak
9. Ağırlık kaybı ya da herhangi bir hastalığa yönelik diyet tedavisi uygulamak

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

1. Çalışma besin desteğini düzenli tüketmemek (%80'den az tüketilmesi)
2. Çalışma sürecinde antibiyotik kullanmak
3. Çalışmaya alınmama kriterlerine neden olacak bir durumun gelişmesi
4. Kendi isteği ile çalışmadan ayrılmak olmak.

3.3. ÇALIŞMANIN TASARLANMASI

Deneysel tipte olan bu araştırma randomize, paralel, kontrollü, klinik bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylere 4 hafta süre ile fonksiyonel besin desteği verilerek, fiziksel ve biyokimyasal bulguları ile antropometrik ölçümlerindeki değişimler değerlendirilmiştir.

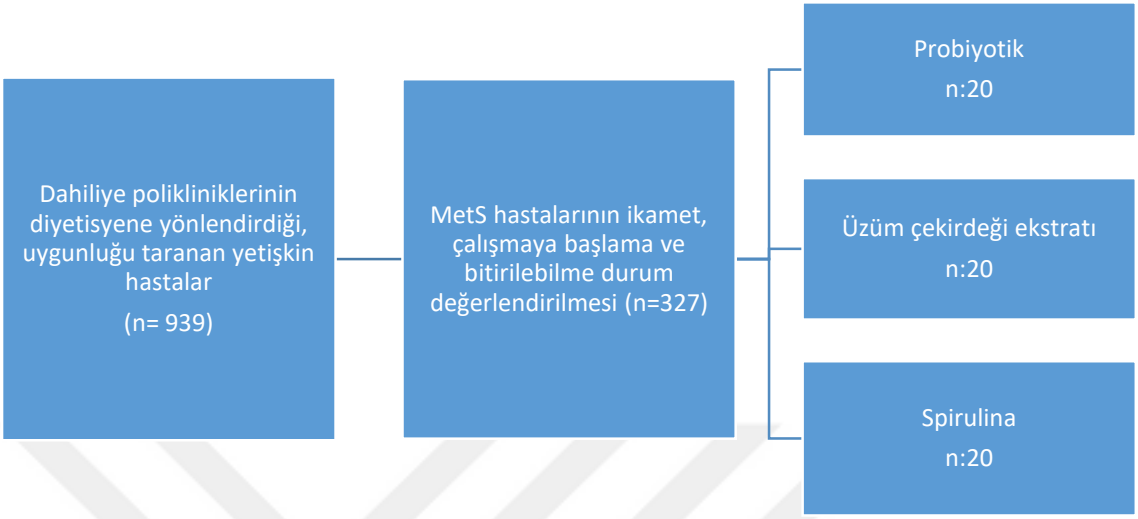
Uzman doktor tarafından fizik muayeneleri yapılan ve araştırma kriterlerine uygun bulunan gönüllü bireyler çalışmanın örneklemini oluşturmuştur. Metabolik sendromun belirlenmesinde ATP III kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterlere göre serum TG düzeyi 150 mg/dL ve üzerinde, açlık kan glikozu 110 mg/dL ve üzerinde, serum HDL-K düzeyi 40 mg/dL ve altında olan bireyler ile kan basıncı 130/80 mmHg ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Diğer bir MetS kriteri olan abdominal obezite ölçütü olarak erkekte 102 cm, kadında 88 cm ve üzerinde bel çevresine sahip bireyler seçilmiştir. Bu 5 kriterden 3 veya daha fazlasının varlığı halinde MetS tanısı konularak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin genel özellikleri, tıbbi öyküleri ve beslenme alışkanlıkları, 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları ve fiziksel aktivite kayıtları alınmıştır. Araştırma her birey için 4 hafta sürmüştür. Birinci gruba günde dört tablet

toplam 1200 mg *Arthrospira platensis* besin takviyesi (Ek-9); ikinci gruba günde 3 kapsül toplam 855 mg proantosiyanidin içeren üzüm çekirdeği ekstresi kapsülü (Ek-10); üçüncü gruba ise 1 kapsül $10x10^9$miktarıda çeşiti probiyotik mikroorganizma içeren besin takviyesi (Ek-11) verilmiştir. Başlangıç ve dört haftanın sonunda biriylerin antropometrik ölçümleri ve kan örnekleri alınarak biyokimyasal parametrelere bakılmıştır.

Tablo 3. 1: Katılımcılar ile görüşmede uygulanan işlemler

Gerçekleştirilen işlem/ölçüm	**(Başlangıç)**	**(2. hafta)**	**(4. hafta)**
Bireylerin çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onaylarının alınması	√		
Bireylerin genel özellikleri,tıbbi öyküleri, aile öyküleri ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi	√		
Bireylerin fiziksel aktivite durumlarının sorgulanması	√		
Çalışma sürecine ilişkin kuralların aktarılması, fonksiyonel besin takviyesi kullanımı hakkında bilgi verilmesi	√		
24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtlarının alınması	√		√
Biyokimyasal analizler	√		√
Oksidatif stress analizleri	√		√
Kan basıncının ölçülmesi	√		√
Antropometrik ölçümlerin yapılması	√		√
Fonksiyonel besin takvilere uyumun sorgulanması		√	√
Mevcut yan etki/şikâyetlerin sorgulanması		√	√



Şekil 3.1: Katılımcıların gruplara yerleştirme akış diyagramı

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Bu çalışma için 21.07.2022 tarih 22/10 karar sayılı Sağlık Bilimleri Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-1). İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. E-66175679-514.13.02-895521 sayılı 22.10.2022 tarihli Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu kararı ile çalışma izni alınmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü hastaneden yazılı izin alışmıştır (EK-3).

3.5. VERİ TOPLAMA GEREÇLER

Bireylere genel bir soru kâğıdı formu (anket) uygulanmış ve bu formda bireylerin demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite kayıtları ve probiyotik/prebiyotik besinleri tüketim sıklıkları sorgulanmıştır. Bireylerin antropometrik ölçümleri araştırmacı tarafından yapılmış, biyokimyasal bulguları alınmış ve tüm veriler kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya katılan bireylere demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları ve sağlık durumlarının kayıt altına alındığı soru kağıdı formu (anket) uygulanmıştır.

3.5.1. Soru Kağıdı Formu (Anket)

Çalışmaya katılan bireylere toplam üç ana bölümden oluşan anket formu uygulanmıştır. Uygulanan üç bölüm; genel bilgiler (cinsiyet, yaş, medeni durum), sağlık bilgileri (kronik hastalık durumu, diyet geçmişi, diyet uygulama süresi, sigara ve alkol tüketim sıklığı) ve beslenme alışkanlığı (yeterli ve dengeli beslenme durumu, ana öğün sayısı, ara öğün sayısı, dışarda yemek yeme sıklığı) başlıklarından oluşmaktadır. Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular 4 haftalik süreçte olgu formunda kayıt altına alınmıştır.

3.5.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin vücut ağırlığı, boy, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, BKİ ölçüm ve hesaplamaları araştırmacı tarafından uyulnamış ve kayıt altına alınmıştır. Bireylerin ölçümleri ilk hafta ve 4. hafta sonunda olmak üzere iki kere tekrar edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerini kilo alçümü Tanita BC-601, boy ölçümü ise Mesilife PT-810a boy ölçer ile ölçülmüştür. Boy ölçümü esnasında bireylerin ayakları birleşik ve frankfor düzlenme ölçülmüştür. DSÖ tarafından belirlenmiş BKİ sınıflandırılması ile değerlendirme yapılmıştır (Tablo 3.2) (222).

Bireylerin bel çevrelerinin ölçümü iç çamaşırı üzerinden, birey ayakta ve karın gevşek pozisyonda, kollar iki yanda sarkıtılmış ve bacaklar bitişik olacak şekilde gerçekleştirildi. Ölçüm için bireyin karşısında durularak en alt kaburga kemiği ile krista iliak arasındaki orta nokta belirlendi. Bu noktadan sıkıştırma ya da baskı uygulanmadan bireyin normal soluk vermesinin sonunda, 0,1 cm hassasiyetindeki esnemeyen mezura ile cm cinsinden ölçüm alındı. Çalışmaya katılan bireylerin bel çevresi ve bel/kalça oranı sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü referans değerleri baz alınmıştır. ATP III kriterleri kullanıldığı için bel çevresinin kadınlarda bel çevresinin ≥80 cm olması riskli, ≥88 cm olması yüksek riskli; erkeklerde ≥94 cm riskli, ≥102 cm olması yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır. Bel/kalça oranı bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle hesaplanır. Kadınlarda bu değerin ≥0,85, erkeklerde ≥1.0 olması risk olarak kabul edilmiştir (Tablo 3.2) (237).

Tablo 3. 2: Dünya Sağlık Örgütü bel çevresi ve bel/kalça oranı risk sınıflandırması (237)

	Normal (cm)	**Artmış Risk (cm)**	**Yüksek Risk (cm)**
Erkek	<94	94-101	>102
Kadın	<80	80-87	>88
Dünya Sağlık Örgütü bel/kalça oranı risk değerlendirme kriteri			
Sınıflama	**Erkek**	**Kadın**	
Normal	<90	<0.85	
Yüksek	≥ 90	≥0.85	

Bireylerin sistolik ve diastolik kan basınçları "Omron M2 intellisense" marka otomatik kan basıncı ölçüm cihazı ile bireylerin kliniğe gelişini takiben en az 10 dakikalık dinlenme sonrası, oturma pozisyonunda sağ koldan ölçülmüştür. Kan basıncının değerlendirilmesinde ATPIII kriterleri baz alınarak, ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçlarının 130/85 mmHg ve üzerinde olması kan basıncı yüksekliği olarak kabul edilmiştir.

Bireylerin BKİ hesaplamalarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) tarafından önerilen formül olan "Bireylerin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle" hesaplanmıştır. Buna göre BKİ değeri <18 kg/m^2 olanlar zayıf, ≥18-24.9 kg/m^2 olanlar normal ağırlıklı, ≥25-29,9 kg/m^2 olanlar hafif şişman, ≥30-34,9 kg/m^2 olanlar 1. derece şişman, ≥ 35-39,9 kg/m^2 olanlar 2. derece şişman, ≥ 40 kg/m^2 olan bireyler 3. Derece şişman olarak tanımlanmıştır (Tablo 3.3) (238).

Tablo 3. 3: BKİ (kg/m^2) sınıflandırılması (238).

Gruplar	VKİ (kg/m^2)
Zayıf	<18.5
Normal	18.50-24.99
Hafif şişman	25.00-29.99
Şişman	≥30.00
1.Derece şişman	30.00-34.99
2. derece şişman	35.00-39.99
3. derece şişman	≥40.00

3.5.3. Numunelerin Toplanmasi ve Analizi

Bireylerin tüm kan örnekleri 8-10 saatlik açlığın ardından, kan alma ünitesinde alınmıştır.

3.5.3.1. Biyokimya Analizi

Açlık kan glukozu (mg/dL), insülin (mU/l), total kolesterol (mg/dL), HDL kolesterol (mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), trigliserit (mg/dL) değerleri hastane laboratuvarında rutin yöntemlerle analiz edilecek ve bu laboratuvarın standartları referans alıcaktır (Tablo 3.5). Tüm parametreler, Roche/Cobas marka analizör serisi ile analiz edilmiştir.

Tablo 3. 4: Biyokimyasal bulguların risk sınıflandırılması

Biyokimyasal bulgular	Referans Aralıklar
Açlık Kan Glukozu(mg/dL)	
Normal	65-105
Yüksek	≥106
LDL kolesterol (mg/dL)	
Normal	≤100
Yüksek	>100
HDL kolesterol (mg/dL)	
Düşük	Kadın: <40, Erkek: <40
Normal	Kadın: ≥50; Erkek: ≥40
Trigliserid (mg/dL)	
Normal	≤150
Yüksek	>150
Total Kolesterol (mg/dL)	
Normal	0-200
Yüksek	≥200

Tablo 3. 5: Biyokimyasal kan parametrelerinin referans değerleri
(Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi Laboratuvar Bulguları)

Parametreler	**Referans Değerler**
Açlık kan glukozu (mg/dL)	65-105
Total Kolesterol (mg/dL)	0-200
Trigliserid (mg/dL)	50-150
HDL kolesterol (mg/dL)	40-80
LDL kolesterol (mg/dL)	60-130

3.5.3.2.Tiyol/Difülsid Homeostası Analizi

Deney gruplarında tiyol-disülfit dengesi (doğal tiyol (-SH) – disülfit (-S-S-) değişimi) için Erel & Neselioglu tarafından bulunan otomatik ölçüm yöntemi olan spektrofotometrik metod (Rel Assay Diagnostics, Baran Medikal, Ankara, Türkiye) kullanılarak ölçüm yapılacaktır. Bu ölçümlerden doğal tiyol/total tiyol, disülfit/total tiyol ve disülfit/doğal tiyol oranları hesaplanmıştır.

Bu ölçüm metodu öncelikle örneklerdeki disülfit bağlarının sodyum borohidrit (NaBH4) tarafından fonksiyonel tiyol gruplarına dönüştürülmesi, sonra kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrid, 5,5'- ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin (DTNB) azalmasını önlemek için formaldehit ile tüketilerek çıkarılması temeline dayanmaktadır. Böylece ileride oluşabilecek disülfit bağlarının önüne geçilmiş olunmaktadır. DTNB ile reaksiyondan sonra indirgenmiş ve "disülfit", "doğal tiyol" ve "total tiyol" grupları dahil tüm tiyol grupları belirlenecek, sülfit miktarları doğal tiyol/total tiyol, disülfit/total tiyol, disülfit/doğal tiyol yüzde oranları şeklinde hesaplanmıştır.

3.5.3.3.Total Antioksidan Seviye(TAS), Total Oksidan Stres(TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi Analizi

Total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS); Çalışma günü-80°C de bekletilen serum örnekleri oda ısısında çözdürülmüştür. Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi Laboratuvarında bulunan Abbott Architect C16000 (Japan) cihazında, RelAssay Diagnonostics marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra kolorometrik yöntemle analiz edilmiştir.

Oksidatif Stresin bir belirteci olarak tanımlanan Oksidatif Stres İndeksi (OSİ); TOS ile TAS oranının yüzde olarak tanımlanmasıdır. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplamasında TAS μmol birimine dönüştürülür. OSİ'nin birimi Arbutrary Units (AU)'dir.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS (μmol } H_2O_2 \text{ Equiv. / L.)}}{\text{TAS (mmol trolox Equiv. / L.)}} \times 100$$

Tiyol ve Disülfid ölçümünde kullanılacak venöz kan örneği ise 1500 xg'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında ayrıştırılmış olan serum örneklerinden yaklaşık 1,5 ml'lik örnekler eppendorf tüpüne aktarılmış ve tüpler çalışma gününe kadar -80 C'de saklanmıştır. Bu kan örnekleri total antioksidan seviye (TAS), total oksidatif seviye (TOS), tiyol ve disülfid düzeylerinin çalışılması amacıyla uygun şartlar altında Baran Medikal. A.Ş. Çankaya/ANKARA'dan temin edilen kitler ile çalışılmıştır.

3.5.4. Üç Faktörlü Beslenme Anketi

Üç Faktörlü Beslenme Anketi, Stunkard ve Messick tarafından geliştirilen, 2000 yılında İşveç Obezite Çalışma Grubu tarafından revize edilen bir beslenme davranışı

tarama aracıdır. Yetişkin bireylerin, bilinçli yemek yeme, kontrolsiz yemek yeme ve duygusal yemek yeme derecelerini ölçmektedir. 18 sorundan oluşmaktadır. Türkçe geçerlik güvenirliği 2015'de Kıraç ve ark. Tarafından yapılmıştır (239). Ölçekte 1,4,5,7,8,9, 13, 14 ve 17 numaralı sorular kontrolsüz yemek yeme, 3,6,10 numaralı sorular duygusal yemek yeme, 2, 11, 12, 15, 16 ve 18. Soru biliçli yeme kısıtlamasını ölçmektedir. Likert tipi ankette ilk 17 soruda 4'lü likert, 18. Soruda 1-8 arasında derecelendirme tanımlanmıştır. Ilk 13 soruda puanlama aşağıdan yukarıya doğru 1'den 4'e kadar; 14.,15.,16.,17. sorularda ise yukarıdan aşağıya doğru 1'den 4'e kadar derecelendirme tanımlanmıştır. 18. soruda 1. ve 2. seçenek 1 puan, 3 ve 4. seçenek 2 puan, 5 ve 6. seçenek 3 puan, 7 ve 8. seçenek 4 puan olarak tanımlanmıştır. Araştırmada kullanılmak üzere ölçek kullanım izni alınmıştır (Ek-1).

3.5.5. Fiziksel Aktivite Formu

IPAQ-SF (Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu), yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek için pratik ve uygun bir yöntem oalrak önerilmektedir. Bu çalışmada bireylerin fiziksel aktivite durumlarını değerlendirmek için çalışmanın başında IPAQ-SF uygulanmıştır. IPAQ-SF'in Türkiye'de geçerlilik ve güvenirliği Sağlam ve ark. tarafından 2010 yılında yapılmıştır. Metabolik sendrom hastalarında fiziksel aktivite durumu önleyici ve tedavi sürecinde önemli bir faktördür. Çalışma sürecinde kullanılan besin takviyelerinin etkiliğinin gözlenebilmesi için hastalara mevcut fiziksel aktivite durumlarının değiştirmemeleri bildirilmiştir. MET (metabolik eş değeri, metabolic equivalent units) değerleri yürüme, orta ve ağır şiddetli fiziksel aktivite olarak 3 katagoride değerlendirilmektedir. Bu aktivitelerin standart MET değeri Tablo 3.6.'da verilmiştir.

Tablo 3. 6: Fiziksel aktivitelerin standart MET değerleri

Oturma	1.5 MET
Yürüme	3.3 MET
Orta Şiddetli Fiziksel Aktivite	4.0 MET
Şiddetli Fiziksel Aktivite	8.0 MET

Tablo 3. 7: Fiziksel aktivite hesaplama formülleri

Yürüme MET-dk/hafta	3.3 X yürüme dakikası X yürüme gün sayısı
Orta şiddetli MET-dk/hafta	4.0 X orta şiddetli aktivite dakikası X orta şiddetli aktivite yapılan gün sayısı
Şiddetli MET-dk/hafta	8.0 X şiddetli aktivite dakikası X şiddetli aktivite yapılan gün sayısı
Toplam, MET-dk/hafta	(yürüme + orta şiddetli+ şiddetli + oturma) MET-dk/hafta

Örnek: 4 gün, 45 dakika yürüyen bir kişinin yürüme MET-dk /hafta skoru:

3.3 X 4 X 45 = 594 MET-dk/hafta olarak hesaplanmaktadır.

Bu elde edilen sayısal verilere göre aktivite seviyesi sınıflandırması yapılabilmektedir.

3 aktivite seviyesi vardır. Bunlar;

1. İnaktif (Kategori 1) : En alt fiziksel aktivite seviyesidir. Kategori 2 ve 3 içine dâhil edilemeyen durumlar inaktif olarak düşünülür.

2. Minimal Aktif (Kategori 2): Aşağıdaki kriterlerden herhangi birine girenler minimal aktiftir.

a) 3 veya daha fazla gün en az 20 dakika şiddetli aktivite yapmak

b) 5 veya daha fazla gün orta şiddetli aktivite veya yürümenin günde en az 30 dakika yapılması

c) Minimum 600 MET-dk/haftayı sağlayan 5 veya daha fazla gün yürüme ve orta şiddetli aktivitenin birleşimi

3. Çok Aktif (Kategori 3): Bu ölçüm yaklaşık olarak en az günde bir saat veya daha fazla olan orta şiddetli bir aktiviteye eşittir. Bu kategori, sağlıkla ilgili yararların sağlanmasında gereken düzeydir.

a) Minimum 1500 MET-dk/haftayı sağlayan en az 3 gün şiddetli aktivite veya daha fazla gün

b) Minimum 3000 MET-dk/haftayı sağlayan 7 veya daha fazla gün yürüme, orta şiddetli veya şiddetli aktivitenin kombinasyonu (240).

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Bu çalışmada elde edilen veriler lisanlı SPSS 24 paket programı ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak, normal dağılan veriler ortalama standart hata, normal dağılmayan veriler medyan (minimum-maksimum) değerler şeklinde sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak kontrol edilmiştir. Bağımsız gruplar için normal dağılımlı değişkenleri karşılaştırmak için Tek Yönlü ANOVA ve bağımlı gruplar için eşleştirilmiş örnekler t-testi kullanılmıştır. Bu değişkenler için ortalama ± standart sapma rapor edilmiştir. Bağımsız gruplar arasında normal dağılmayan değişkenleri karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanılırken, bağımlı gruplar için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Bu değişkenler için ortanca değerler rapor edilmiştir. Sürekli parametrelere ait kesim noktaları ROC analizinden yararlanılarak elde edilmiştir. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p<0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p>0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

3.7. NUMUNELERİN İMHASI

Kan numuneleri 9 Ekim 2013 tarihli Resmî Gazete Sayı: 28790 MADDE 29 – (1) Tıbbi laboratuvara ait tıbbi atıkların yönetimi, 25 Ağustos 2011 tarihli Resmî Gazete Sayı: 28036 MADDE 33 – (1) Laboratuvara ait tıbbi atıklar ile ilgili işlemler, 22/7/2005 tarihli ve 25883 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbî Atıkların Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak, tıbbi atık şeklinde bertaraf edildi

4. BULGULAR

4.1. BİREYLERE İLİŞKİN TANIMLAYICI BİLGİLER

Çalışmaya katılan bireylerin yaş cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu ve çalışma durumuna ilişkin veriler Tablo 4.1.'de verilmiştir. Örneklemin %65'ini kadınlar, %35'ini erkekler oluşturmakta olup, her grupta kadın çoğunluktadır (p=0,657). Gruplar arasında istatiksel fark olmadığı saptanmıştır (p=0,298).

Çalışmaya katılan bireylerin büyük çoğunluğu evli olup, medeni durum açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,150). Bireylerin eğitim durumu incelendiğinde örneklemin büyük çoğunluğunu ilkokul (%31,7) ve ortaokul (%30,0) mezunlarının oluşturduğu saptanmıştır. Meslek dağılımları incelendiğinde %21,67'sinin çalışmadığı, %6,67' sinin memur, %36,67' sinin işçi, %23,33' ünün ev hanımı, %5' inin emekli ve %6,67' sinin serbest meslek sahibi olduğu görülmüştür. Probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* grupları ile meslek durumları arasında anlamlı istatiksel bir fark bulunmamıştır (p=0,260) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1: Katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin frekans dağılımları

Gruplar	**Probiyotik (n=20)**		**Üzüm Çekirdeği Ekstresi (n=20)**		***Arthrospira platensis* (n=20)**		**Toplam (n=60)**		p
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet									
Kadın	14	70,0	11	55,0	14	70,0	39	65,0	0,657*
Erkek	6	30,0	9	45,0	6	30,0	21	35,0	
Medeni Durum									
Bekar	1	5,0	6	30,0	4	20,0	11	18,3	0,150**
Evli	19	95,0	14	70,0	16	80,0	49	81,7	
Eğitim Durumu									
Okur-yazar değil	5	25,0	1	5,0	2	10,0	8	13,3	0,298**
İlkokul	5	25,0	6	30,0	8	40,0	19	31,7	
Ortaokul	5	25,0	5	25,0	8	40,0	18	30,0	
Lise	2	10,0	6	30,0	1	5,0	9	15,0	
Lisans	3	15,0	2	10,0	1	5,0	6	10,0	

Tablo 4.1
(devam)

Çalışma Durumu									
Çalışmıyor	6	30,0	2	10,0	5	25,0	13	21,7	
Memur	3	15,0	1	5,0	0	0,0	4	6,7	
İşçi	7	35,0	8	40,0	7	35,0	22	36,7	
Ev hanımı	4	20,0	7	35,0	3	15,0	14	23,3	0,260**
Emekli	0	0,0	1	5,0	2	10,0	3	5,0	
Serbest Meslek	0	0,0	1	5,0	3	15,0	4	6,7	
	$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		
Yaş	51,25±7,27 (39-63)		51,20±8,45 (32-63)		50,95±7,81 (32-62)		51,13±7,72 (32-63)		0,992***

**p değeri Pearson ki-kare testi ile hesaplanmıştır.*
*** p değeri Fisher's Exact testi ile hesaplanmıştır.*
**** p değeri One-Way ANOVA testi ile hesaplanmıştır.*

Çalışmaya katılan bireyler 32-63 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 51,13±7,72 yıldır. Probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 51,25±7,27 yıl, 51,20±8,48 yıl, 50,95±7,81yıl olup, gruplar arasında istatiksel fark olmadığı saptanmıştır(p=0,992).

Çalışmaya katılım sağlayanların diyet geçmişleri incelendiğinde, hastaların %65'inin hasta daha önce herhangi bir sebeple ile diyetisyen destekli diyet yaptığı, uygulanan diyetlerin ortalama 3,69±2,15 ay sürdüğü görülmektedir. En kısa diyet süresi 1 ay, en uzun diyet süresi ise 12 ay olarak bildirilmiştir. Örneklemi oluşturan probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* grupları arasında diyet geçmişi ve diyet uygulama süreleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2: Katılımcıların diyet uygulama geçmişi

Gruplar	***Probiyotik (n=20)***	***Üzüm çekirdeği ekstratı (n=20)***	***Arthrospira platensis (n=20)***	***Toplam (n=20)***	
	$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	***p***
Diyet geçmişi					
Evet	11	14	14	39	0,657*
Hayır	9	6	6	21	
Diyet Uygulama Süresi (ay)	3,00±1,79 (1-6)	3,86±2,80 (1-12)	4,07±1,64 (1-6)	3,69±2,15 (1-12)	0,254**

**p değeri Pearson ki-kare testi ile hesaplanmıştır.*
*** p değeri Kruskall Wallis testi ile hesaplanmıştır*

Bireylerin alkol ve sigara kullanımına ilişkin veriler Tablo 4.3'de verilmiştir. Bireylerin %41,7'si sigara kullandığını bildirmiştir. Gruplar arası sigara kullanım dağılımı benzerdir. Gruplar arası sigara kullanımı arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,172). Günlük sigara tüketim miktarı ortalama 18,54±6,83 olup, 10-30 adet arasında değişiklik göstermektedir (p=0,755). Alkol tüketimine ilişkin olarak, bireylerin yaklaşık üçte biri (%76,7) alkol tüketmediğini bildirmiştir (p=1,00). Aylık alkol tüketim sıklığına ilişkin olarak, aylık minimum 1 defa, maksimum 4 defa olduğu bildirilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3: Katılımcıların sigara ve alkol tüketim durumları

Gruplar	**Probiyotik**		**Üzüm çekirdeği ekstratı**		***Arthrospira platensis***		**Toplam**		**p**
	(n=20)		**(n=20)**		**(n=20)**		**(n=60)**		
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Sigara									
Evet	6	30,0	12	60,0	7	35,0	25	41,7	0,172*
Hayır	14	70,0	8	40,0	13	65,0	35	58,3	
Alkol									
Evet	4	20,0	5	25,0	5	25,0	14	23,3	1,00*
Hayır	16	80,0	15	75,0	15	75,0	46	76,7	
	$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		
Sigara Tüketim Sıklığı (Adet/gün)	16,67±5,16 (10-20)		19,55±6,50 (10-30)		18,57±9,00 (10,30)		18,54±6,83 (10-30)		0,755**
Alkol tüketim sıklığı (ayda kaç gün tükettiği soruldu)	2,75±0,96 (2-4)		1,60±0,89 (1-3)		3,20±0,84 (2-4)		2,50±1,09 (1-4)		0,043**

** p değeri Fisher's Exact testi ile hesaplanmıştır.*
*** p değeri Kruskall Wallis testi ile hesaplanmıştır.*

Çalışmaya katılan bireylerin kronik hastalık durumu sorgulandığında %88,3'ü en az bir hastalığının olduğunu bildirmiştir. Bireylerin %19,23' ünde kalp, %38,46' sında diyabet, %19,23' ünde yüksek tansiyon, %1,92' sinde insülin direnci, %3,85' inde ruhsal sorumlar, % 5,77' sinde kas iskelet sistemi problemleri ve %11,54' ünde vitamin ve

mineral yetersizliği olduğu, %73,33' ünde hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Bireylerin hastalık durumu deney grupları arasında benzer dağılım göstermektedir (p=0,372) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4: Hastalık durumuna ilişkin bilgiler

Gruplar	**Probiyotik**		**Üzüm çekirdeği ekstratı**		***Arthrospira platensis***		**Toplam**		
	(n=20)		**(n=20)**		**(n=20)**		**(n=60)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Hastalık Durumu									
Evet	18	90,0	18	90,0	17	85,0	53	88,3	1,00*
Hayır	2	10,0	2	10,0	3	15,0	7	11,7	
Hastalık									
Kalp-Damar Hastalıkları	3	16,7	4	22,2	3	17,6	10	18,9	
Diyabet	8	0,0	8	44,4	4	23,5	20	37,7	
Yüksek Kan Basıncı	3	44,4	4	22,2	3	17,6	10	18,9	
İnsülin Direnci	0	16,7	1	5,6	0	0,0	1	1,9	0,372*
Ruhsal Sorunlar	1	5,6	1	5,6	0	0,0	2	3,8	
Kas-İskelet Sistemi Problemleri	1	5,6	0	0,0	2	11,8	3	5,7	
Vitamin ve Mineral Yetersizlikleri	2	11,1	0	0,0	5	29,4	7	13,2	

** p değeri Fisher's Exact testi ile hesaplanmıştır.*

Çalışmaya katılan bireylerin %73,3'ü hipertansiyon hastası olduklarını bildirmiştir. Gruplar arası hipertansiyon dağılımı homojendir. Probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* deney gruplarında sistolik kan basıncı ortalaması sırasıyla 147,86±17,62 mmHg, 150,00±15,69 mmHg, 143±9,12 mmHg olarak bulunmuştur. Gruplar arası sistolik kan basınçlarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,573). Probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* deney gruplarında diastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla 86,79±10,12 mmHg, 87,50±8,93 mmHg, 85,00±5,77 mmHg olarak bulunmuştur. Gruplar arası diastolik kan basınçlarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,945) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5: Katılımcıların hipertansiyon ve kan basıncı ölçümlerine ilişkin bilgileri

Gruplar	**Probiyotik (n=20)**		**Üzüm çekirdeği ekstratı (n=20)**		***Arthrospira platensis* (n=20)**		**Toplam (n=20)**		
Hipertansiyon									
Var	14	70,0	14	70,0	16	80,0	44	73,3	
Yok	6	30,0	6	30,0	4	20,0	16	26,7	
	$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		***p***
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	147,86±17,62 (120-180)		150,00±15,69 (130-180)		143,13±9,12 (130-165)		146,82±14,35 (120-180)		0,573*
Diatolik Kan Basıncı (mmHg)	86,79±10,12 (75-110)		87,50±8,93 (80-100)		85,00±5,77 (75-100)		86,36±8,24 (75-110)		0,945*

** p değeri Kruskall Wallis testi ile hesaplanmıştır.*

4.1. BİREYLERİN FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Metabolik sendromlu bireyler fiziksel aktivite durumları IPAQ ölçeğine göre değerlendirildiğinde %70'inin minimum aktif, %20'si çok aktif ve %10'u inaktif grubunda yer almıştır. Gruplar arası fiziksel aktivite durumları benzer dağılım göstermektedir. Örneklemi oluşturan metabolik sendrom hastalarının ortalama fiziksel aktivite düzeyi(MET) skoru 2155,78MET olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6: IPAQ ölçeğine göre fiziksel aktivite durumlarına ilişkin verileri

Gruplar	**Probiyotik**		**Üzüm Çekirdeği Ekstresi**		***Arthrospira platensis***		**Toplam**	
Fiziksel Aktivite Kategorisi	(n=20)		(n=20)		(n=20)		(n=60)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
İnaktif	2	3,3	2	3,3	2	3,3	6	10,0
Minimum aktif	15	25	12	20	15	25	42	70,0
Çok aktif	3	5	6	10	3	5	12	20,0
Fiziksel Aktivite Düzeyi (MET)	**$\bar{X}$**		***Min.***		**Max.**		**SS**	
	2155,78		549,00		12649,50		2077,47	

4.2. BİREYLERİN BESLENME ALIŞKANLIKLARI

Bireylerin beslenme alışkanlıklarına ilişkin veriler Tablo 4.7'de verilmiştir. Yeterli ve dengeli beslenme durumları sorgulandığında bireylerin %53,3'ü bazen, %38,3'ü hayır ve %3,3'ü evet olarak cevaplamıştır, Bireyler günde ortalama 2,50±0,54 öğün tükettiklerini bildirmiştir. Öğünler günde minimum 2 öğün, maksimum 4 öğün olarak dağılım göstermiştir. Bireylerin ana öğün sayıları gruplar arası benzer dağılım göstermektedir (p=0,320). Ara öğün tüketimleri incelendiğinde ortalama 0,98±0,89 öğün/gün olduğu saptanmıştır. Ara öğün sayıları gruplar arasında benzer dağılım göstermektedir (p=0,299). Bireylerin %76,6'sı en az bir ana öğün atladığını, bunların da %50'si öğle yemeğini atladıklarını bildirmiştir. Bireylerin %85'i en az bir ara öğün atladığını, bunlarında %46,3'ü kuşluk, %29,6'sı gece ara öğünün atladığını bildirmiştir. Bireylere ara öğün atlama nedenleri sorulduğunda ise; zamanım yok (%16,6), işe geç kalıyorum (%21,6), alışkanlığım yok(%30) ve canım istemiyor/iştahsızım(%26,6) yanıtlarını vermişlerdir. Bireylerin %54,2'si ev dışında yemek yerken, %45,7'si tüm öğünleri evde tükettiğini bildirmişlerdir. Ev dışında yemek yiyenlerin %65,6'sı öğle yemeğini dışarda yediğini bildirmiştir. Bireylere dışarda yemek yeme sıklığı sorulduğunda %46,8'i her gün bir öğün yediğini bildirmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7: Katılımcıların beslenme alışkanlıklarına ilişkin frekans dağılım tablosu

Gruplar		**Probiyotik (n=20)**		**Üzüm Çekirdeği Ekstresi (n=20)**		***Arthrospira platensis* (n=20)**		**Toplam (n=60)**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Yeterli ve Dengeli Beslenme	Evet	-	-	-	-	2	100	2	3,3	0,104*
	Hayır	5	21,7	8	34,8	10	43,5	23	38,3	
	Bazen	15	42,9	12	34,3	8	22,6	35	53,3	
Ana Öğün Atlama	Evet	13	28,3	16	34,8	17	37,0	46	76,6	0,404*
	Hayır	7	50	4	28,6	3	21,4	14	23,3	
Atlanan Öğün	Kahvaltı	3	23,1	6	46,2	4	30,8	13	21,6	0,721*
	Öğle	9	30,0	10	33,3	11	36,7	30	50,0	
	Akşam	1	33,3	-	-	2	66,7	3	5	

Tablo 4.7 (devam)

Öğün Atlama Nedeni	Zamanım yok	2	20,0	3	30,0	5	50,0	10	16,6	
	İşe geç kalıyorum	3	23,1	5	38,5	5	38,5	13	21,6	
										0,837*
	Alışkanlığım yok	8	44,4	5	27,8	5	27,8	18	30	
	Canım istemiyor/ İştahsızım	6	37,5	5	31,3	5	31,3	16	26,6	
Ara Öğün Atlama	Evet	15	29,4	18	35,3	18	35,3	51	85	0,246*
	Hayır	5	55,5	2	22,2	2	22,2	9	15	
Atlanan Öğün	Kuşluk	10	40	5	20	10	40	25	46,3	
	İkindi	3	23,7	8	61,5	2	15,3	13	24	0,088*
	Gece	4	25	5	31,3	7	43,8	16	29,6	
Ev Dışı Yemek Yeme	Evet	10	31,3	11	34,4	11	34,4	32	54,2	0,946**
	Hayır	10	37	8	29,6	9	33,3	27	45,7	
Dışarda Yenilen Öğün	Kahvaltı	1	12,5	2	25	5	62,5	8	25	
	Öğle	8	38,1	8	38,1	5	23,8	21	65,6	0,373*
	Akşam	1	33,3	1	33,3	1	33,1	3	9,3	
Ev Dışı Yemek Yeme Sıklığı	Her gün	3	20	7	46,7	5	33,3	15	46,87	0,708*
	Haftada 1	-	-	-	-	1	100	1	3,1	
	Haftada 2	1	100	-	-	-	-	1	3,1	
	Haftada 3	-	-	1	50	1	50	2	6,2	
	Haftada 4	1	50	-	-	1	50	2	6,2	
	Haftada 5	2	40	2	40	1	20	5	15,6	
	Haftada 6	-	-	-	-	1	10	1	3,1	
	Ayda 1	2	66,7	1	33,3	-	-	3	9,3	
	Ayda 2	1	100	-	-	-	-	1	3,1	
	Ayda 3	-	-	-	-	1	100	1	3,1	
		$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**		
Ana Öğün Sayısı		2,55±0,51 (2-3)		2,60±0,60 (2-4)		2,35±0,50 (2-3)		2,50±0,54 (2-4)		0,320***
Ara Öğün Sayısı		1,05±1,00 (0-3)		1,15±0,88 (0-2)		0,75±0,79 (0-3)		0,98±0,89 (0-3)		0,299***

** p değeri Fisher's Exact testi ile hesaplanmıştır.*
***p değeri Pearson ki-kare testi ile hesaplanmıştır.*
**** p değeri Kruskall Wallis testi ile hesaplanmıştır.*

4.3. ÜÇ FAKTÖRLÜ BESLENME ÖLÇEĞİNE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışamaya dahil olan metabolik sendrom hastalarının Üç Faktörlü Beslenme Anketi puan ortalamaları Tablo 4.8'de verilmiştir. Ölçekte 1,4,5,7,8,9, 13, 14 ve 17 numaralı sorular kontrolsüz yemek yeme, 3,6,10 numaralı sorular duygusal yemek yeme, 2, 11, 12,15, 16 ve 18. Soru biliçli yeme kısıtlamasını ölçmektedir. Likert tipi ankette ilk 17 soruda 4'lü likert, 18. Soruda 1-8 arasında derecelendirme tanımlanmıştır. Ilk 13 soruda puanlama aşağıdan yukarıya doğru 1'den 4'e kadar; 14.,15.,16.,17. sorularda ise yukarıdan aşağıya doğru 1'den 4'e kadar derecelendirme tanımlanmıştır. 18. soruda 1. ve 2. seçenek 1 puan, 3 ve 4. seçenek 2 puan, 5 ve 6. seçenek 3 puan, 7 ve 8. seçenek 4 puan olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4. 8: Araştırma gruplarının üç faktörlü beslenme anketi puanlarının ortalama, standart sapma değerleri

Alt Skorlar	**Üç Faktörlü Beslenme Anketi Maddeleri (Ölçekteki maddeler numaraları ile gösterilmiştir)**	**Probiyotik Ort±Ss**	**Üzüm çekirdeği ekstresi Ort±Ss**	***Arthrospira platensis* Ort±Ss**	**Toplam Ort±Ss**
Kontrolsüz Yeme Skoru	1- Yeni yemek yemiş olsam bile, pişen güzel bir et kokusu aldığımda, kendimi yememek için zor tutuyorum.	2,45±1,09	2,90±1,25	2,35±0,87	2,56±1,09
	4- Bazen yemek yemeye başladığımda, duramayacakmışım gibi geliyor.	2,30±0,97	2,20±1,00	2,35±0,58	2,28±0,86
	5- Yemek yiyen bir kişi ile birlikte olmak, çoğunlukla yemek yiyecek kadar kendimi aç hissetmeme neden oluyor.	2,80±1,00	2,60±1,04	2,30±0,57	2,56±0,90
	7- Lezzetli olan bir yiyecek gördüğümde, o kadar çok acıkırım ki o an yemem gerekir.	2,40±0,75	1,85±0,36	2,25±0,71	2,16±0,66
	8- O kadar çok acıkıyorum ki doymak bilmiyorum.	1,75±0,63	2,05±0,75	2,35±0,74	2,05±0,74

Tablo 4.8 (Devam)

	9- Her zaman o kadar açım ki, tabağımdaki yemeği bitirmeden önce yemek yemeyi durdurmam benim için çok zor.	1,70±0,47	2,05±0,51	2,20±0,52	1,98±0,53
	13- Her zaman yemek yiyecek kadar açım	2,45±0,75	2,10±0,71	2,15±0,81	2,23±0,76
	14- Ne kadar sıklıkla kendinizi aç hissediyorsunuz?	2,55±0,60	2,85±0,74	2,75±0,78	2,71±0,71
	17- Aç olmadığınız halde, aşırı miktarda yemeye devam eder misiniz?	2,65±0,74	2,95±0,60	2,85±0,67	2,81±0,67
Duygusal Yeme Skoru	3- Huzursuz ve endişeli olduğumda, kendimi yemek yerken buluyorum.	2,40±1,14	3,55±0,94	3,15±0,81	3,03±1,07
	6- Üzgün olduğum zamanlarda, sıklıkla çok fazla yemek yerim.	3,25±1,11	3,55±0,82	3,50±0,76	3,43±0,90
	10- Yalnızlık hissettiğimde, kendimi yemek yerken buluyorum	3,10±1,02	3,65±0,81	3,35±0,81	3,36±0,90
Bilinçli kısıtlama	2- Kilomu kontrol altında tutmak için küçük porsiyon yemeye çalışırım.	3,20±0,83	3,05±0,88	2,55±0,82	2,93±0,88
	11- Öğünlerde kilo almamak için kendimi bilinçli bir şekilde durduruyorum.	2,75±0,91	3,00±0,72	2,55±0,68	2,76±0,78
	12- Bazı yiyecekler kilo almama neden olduğu için onları yemem.	2,50±0,94	2,95±0,68	2,60±0,68	2,68±0,79
	15- Yemeyi sevdiğiniz yiyecekleri satın almaktan kendinizi ne kadar sıklıkla durdurabiliyorsunuz?	2,35±0,48	1,95±0,60	2,35±0,67	2,21±0,61
	16- İstediğinizden daha az yemek yemeyi ne kadar ölçüde başarabiliyorsunuz?	2,65±0,48	2,40±0,50	2,55±0,88	2,53±0,62

Tablo 4.8 (Devam)

18- 1'den 8'e kadar olan bir derecelendirme yapıldığında, 1 sayısı yemek yemenizde bir kısıtlama yapılmadığını (istediğiniz zaman istediğiniz yiyeceği yemek) ve 8'de tamamıyla yemeğin kısıtlandığını (kesin olarak yemek miktarınızı sınırlamak ve porsiyonunuz bittikten sonra tekrar yememek), kendinize hangi sayıyı vereceğinizi aşağıdaki kutucuklardan size en yakın gelenini işaretleyerek belirtiniz.	4,25±1,40	3,75±1,40	4,35±1,26	4,11±1,36

Kontrolsüz yemek yeme seviyesinin 8-18 değerleri arasında 12,50±1,72 ortalama ile duygusal yemek yeme seviyesinin 3-12 değerleri arasında 9,83±2,28 ortalama ile bilinçli yemek yeme seviyesinin 14-21 değerleri arasında 17,25±1,77 ortalama ile açlığa duyarlılık seviyesinin 5-13 değerleri arasında 8,88±1,87 ortalama ve üç faktörlü yeme ölçek düzeylerinin 40-59 değerleri arasında 48,47±4,34 ortalama ile dağılım gösterdiği görülmektedir (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9: Üç faktörlü beslenme ölçek düzeylerine ilişkin frekans dağılım tablosu

	Ort.	**Min.**	**Max.**	**ss**
Kontrolsüz Yemek Yeme Seviyesi	12,50	8,00	18,00	1,72
Duygusal Yemek Yeme Seviyesi	9,83	3,00	12,00	2,28
Bilinçli Yemek Yeme Seviyesi	17,25	14,00	21,00	1,77
Açlığa Duyarlılık Seviyesi	8,88	5,00	13,00	1,87
Üç Faktörlü Yeme Ölçek	48,47	40,00	59,00	4,34

Kontrolsüz yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Duygusal yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Probiyotik besin takviye grubunda yer alanların duygusal yemek yeme seviyeleri üzüm çekirdeği ekstresi besin takviye grubunda yer alanların duygusal yemek yeme seviyelerine göre anlamlı derecede düşüktür. Bilinçli yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Açlığa duyarlılık seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10: Üç faktörlü beslenme ölçek düzeylerinin takviye gruplarına göre karşılaştırması

		Besin Takviyesi		**ANOVA**		
		Ort.	**ss**	**F**	**p**	**Fark****
Kontrolsüz Yemek Yeme Seviyesi	Probiyotik (1)	12,50	1,93	0,147	0,863	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	12,65	1,31			
	Arthrospira platensis (3)	12,35	1,93			
Duygusal Yemek Yeme Seviyesi	Probiyotik (1)	8,75	2,73	4,383	0,017*	1<2
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	10,75	1,80			
	Arthrospira platensis (3)	10,00	1,81			
Bilinçli Yemek Yeme Seviyesi	Probiyotik (1)	17,70	1,98	1,003	0,373	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	17,10	1,48			
	Arthrospira platensis (3)	16,95	1,82			
Açlığa Duyarlılık Seviyesi	Probiyotik (1)	8,55	1,93	0,597	0,554	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	8,90	1,80			
	Arthrospira platensis (3)	9,20	1,91			
Üç Faktörlü Yeme Ölçek	Probiyotik (1)	47,50	4,03	0,956	0,39	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	49,40	4,08			
	Arthrospira platensis (3)	48,50	4,87			

BKİ ön test düzeyleri ile kontrolsüz yemek yeme seviyesi, duygusal yemek yeme seviyesi, bilinçli yemek yeme seviyesi, açlığa duyarlılık seviyesi ve üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

BKİ son test düzeyleri ile kontrolsüz yemek yeme seviyesi, duygusal yemek yeme seviyesi, bilinçli yemek yeme seviyesi, açlığa duyarlılık seviyesi ve üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11: BKİ düzeyleri ile üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arası ilişki

		BKİ Ön Test	BKİ Son Test
Kontrolsüz Yemek Yeme Seviyesi	r	-0,069	-0,038
	p	0,602	0,773
Duygusal Yemek Yeme Seviyesi	r	-0,058	-0,083
	p	0,660	0,530
Bilinçli Yemek Yeme Seviyesi	r	-0,161	-0,188
	p	0,219	0,150
Açlığa Duyarlılık Seviyesi	r	-0,070	-0,060
	p	0,594	0,651
Üç Faktörlü Yeme Ölçek	r	-0,154	-0,161
	p	0,241	0,219

Müdahale öncesi, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, açlık kan glikoz seviyesi, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, total tiyol, tative tiyol, disülfit, MDA, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12: Müdahale öncesi bireylerin antropometrik, biyokimya ve oksaidatif stres parametreleri ile besin takviyesi grupları arası farklılıklar

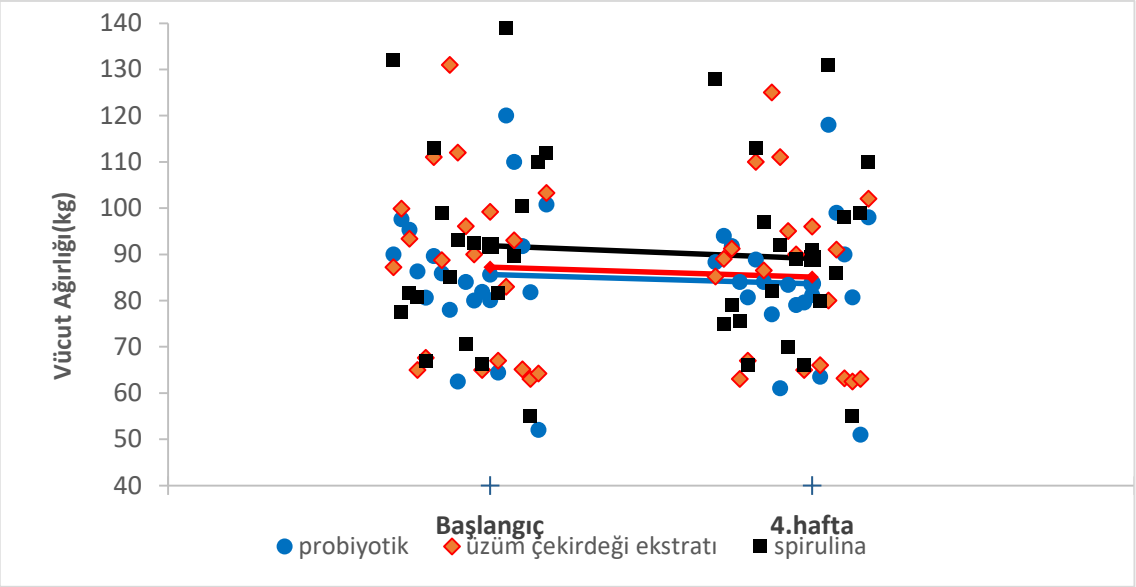
		Besin Takviyesi		ANOVA		
		Ort.	ss	F	p	Fark**
Vücut ağırlığı (kg)	Probiyotik (1)	85,63	15,58	0,471	0,627	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	87,72	17,78			
	Arthrospira platensis (3)	91,41	23,06			
Bel çevresi (cm)	Probiyotik (1)	109,85	10,31	0,268	0,766	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	112,60	11,55			
	Arthrospira platensis (3)	112,00	15,11			
Açlık kan glikozu (mg/dL)	Probiyotik (1)	131,20	56,95	2,246	0,115	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	143,75	54,00			
	Arthrospira platensis (3)	172,60	76,66			
HDL kolesterol (mg/dL)	Probiyotik (1)	52,00	13,77	0,010	0,990	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	52,00	13,22			
	Arthrospira platensis (3)	51,45	15,26			
LDL kolesterol (mg/dL)	Probiyotik (1)	120,50	34,57	2,079	0,134	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	136,25	33,61			
	Arthrospira platensis (3)	112,25	44,35			
Total kolesterol (mg/dL)	Probiyotik (1)	213,10	46,33	0,231	0,794	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	216,40	42,59			
	Arthrospira platensis (3)	207,05	43,24			
Trigliserid (mg/dL)	Probiyotik (1)	205,80	101,25	0,387	0,681	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	183,90	83,55			
	Arthrospira platensis (3)	215,55	153,31			
Total Tiyol	Probiyotik (1)	316,75	66,04	2,870	0,065	-
	Üzüm çekirdeği ekstresi (2)	327,65	51,90			

Tablo 4.12
(devam)

(µmol/L)	*Arthrospira platensis* [3]	376,55	118,95			
Doğal Tiyol (µmol/L)	Probiyotik [1]	210,10	50,45			
	Üzüm çekirdeği ekstresi [2]	242,55	71,54	3,138	0,051	-
	Arthrospira platensis [3]	261,85	73,59			
Disülfit	Probiyotik [1]	53,33	23,36			
	Üzüm çekirdeği ekstresi [2]	42,55	20,94	1,279	0,286	-
	Arthrospira platensis [3]	57,35	41,99			
MDA (nmol/L)	Probiyotik [1]	43,83	24,69			
	Üzüm çekirdeği ekstresi [2]	36,61	17,39	0,414	0,663	-
	Arthrospira platensis [3]	39,18	32,06			
TAS (mmol/L)	Probiyotik [1]	1,81	0,21			
	Üzüm çekirdeği ekstresi [2]	1,89	0,21	0,554	0,578	-
	Arthrospira platensis [3]	1,85	0,27			
TOS (µmol/L)	Probiyotik [1]	5,31	2,42			
	Üzüm çekirdeği ekstresi [2]	4,66	2,24	0,486	0,617	-
	Arthrospira platensis [3]	4,84	1,82			
OSİ (AU)	Probiyotik [1]	0,30	0,14			
	Üzüm çekirdeği ekstresi [2]	0,25	0,10	0,984	0,380	-
	Arthrospira platensis [3]	0,27	0,10			
Kalça çevresi (cm)	Probiyotik [1]	113,65	9,67			
	Üzüm çekirdeği ekstresi [2]	114,25	9,63	0,670	0,516	-
	Arthrospira platensis [3]	115,45	16,25			

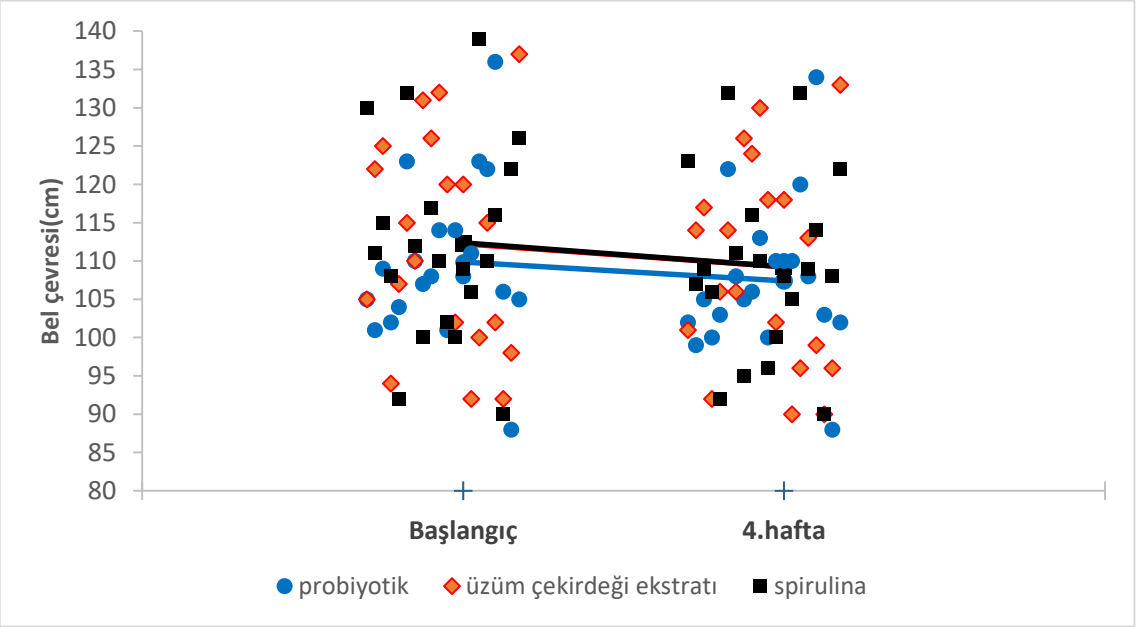
4.4. BİREYLERİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Bireylerin müdahale öncesi ve müdahale sonrası vücut ağırlığı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$) Müdahale öncesi vücut ağırlığı düzeyleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.1).



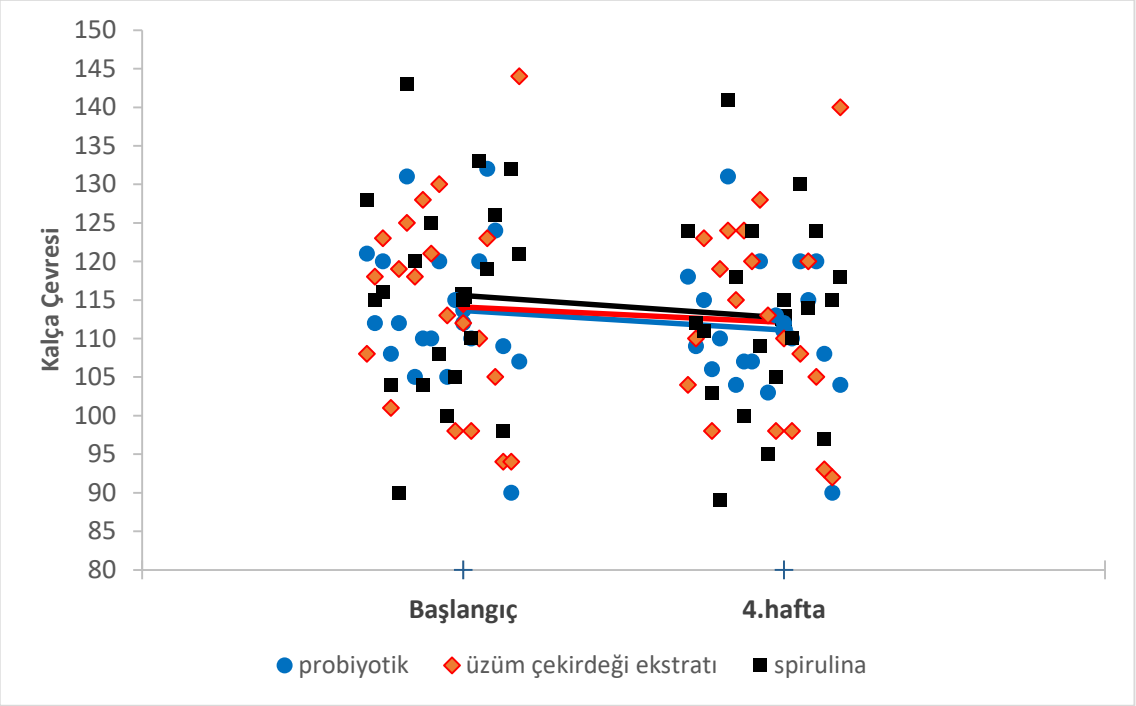
Şekil 4. 1: Bireylerin müdahale önce ve sonrası vücut ağırlığı dağılım grafiği

Bel çevresi müdahale öncesi ve sonrası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2: Bireylerin müdahale önce ve sonrası bel çevresi dağılım grafiği

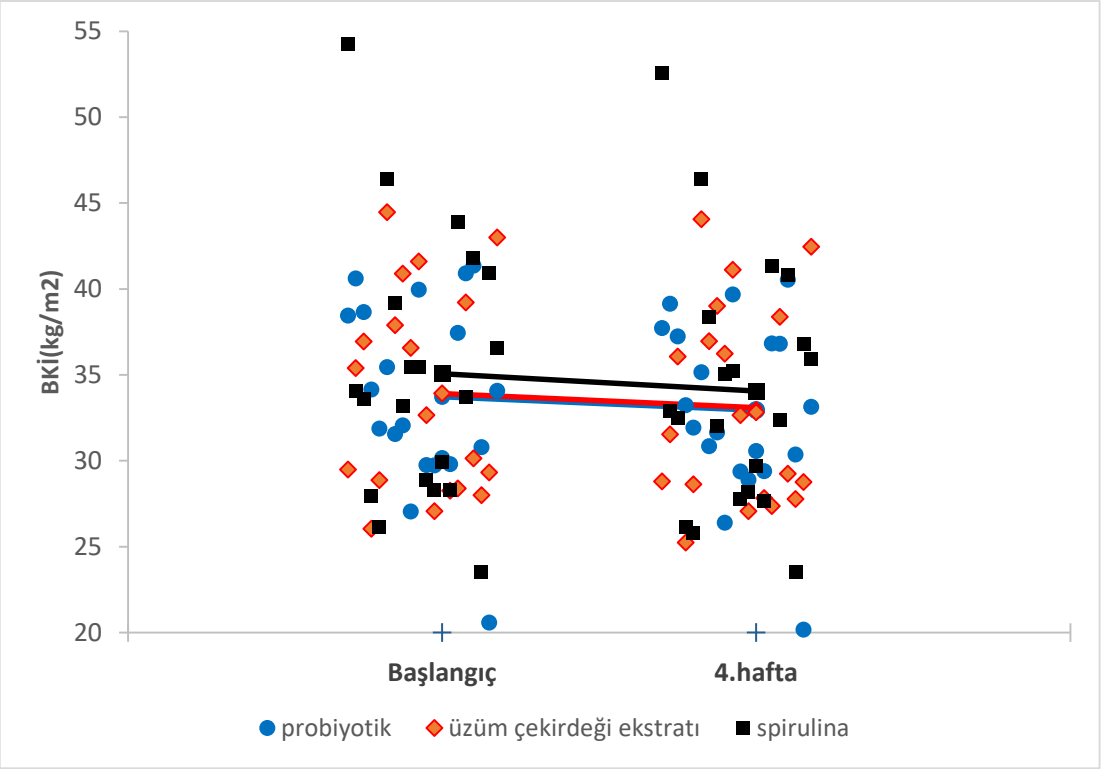
Kalça çevresi müdahale öncesi ve sonrası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kalça çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3: Bireylerin müdahale öncesi ve sonrası kalça çevresi dağılım grafiği

Bel/kalça oranı müdahale öncesi ve sonrası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel/kalça düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.

Bireylerin müdahale öncesi BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.4.).



Şekil 4. 4: Bireylerin müdahale önce ve sonrası BKİ değerlerinin dağılım grafiği

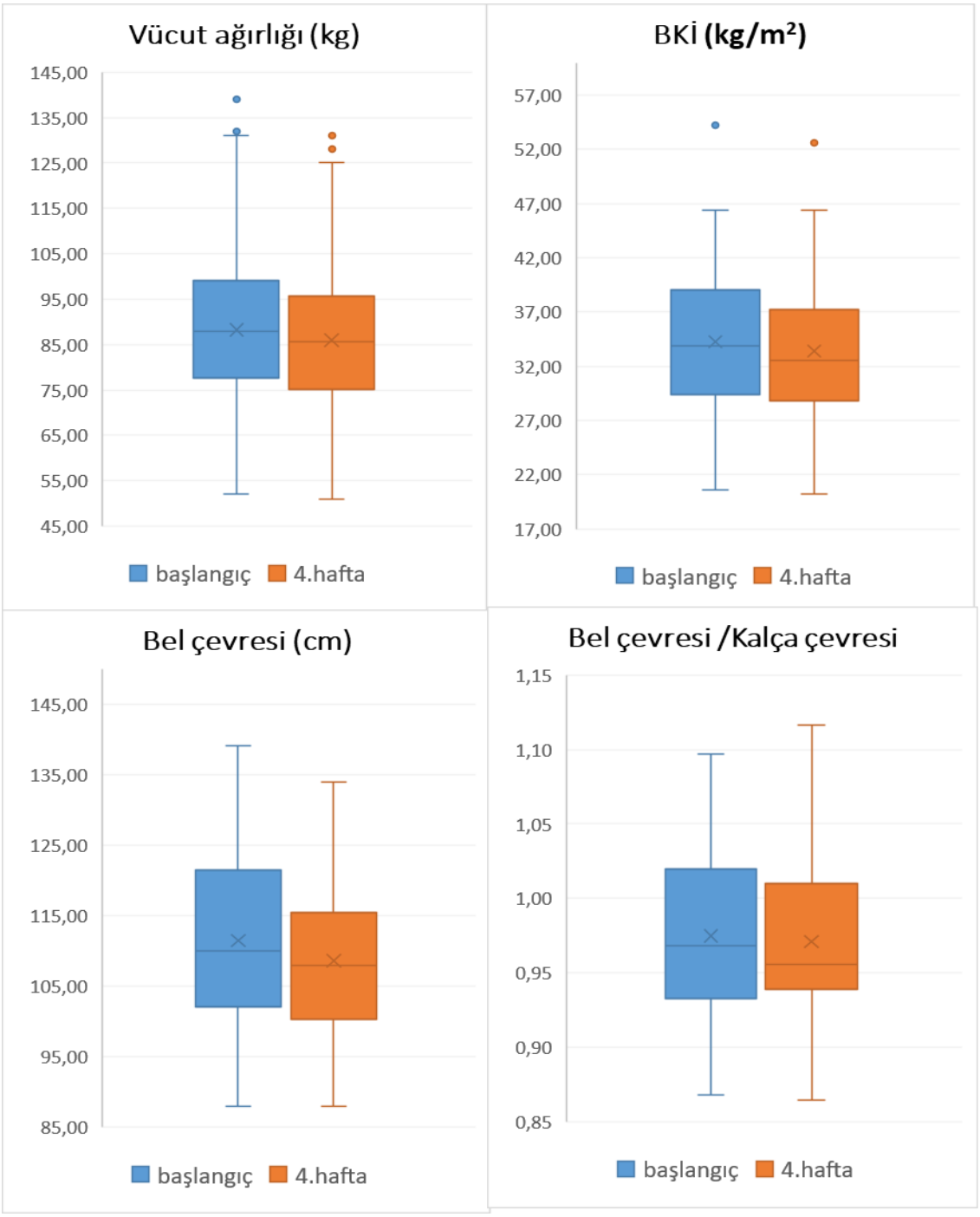
Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde probiyotik besin takviyesi grubunda, müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kilo düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası kalça çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kalça çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası bel/kalça oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.

Üzüm çekirdeği ekstresi besin takviyesi grubunda, vücut ağırlığı önce/sonra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi vücut ağırlığı düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası bel çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri anlamlı derecede

yüksektir. Müdahale önce ve sonrası kalça çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kalça çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası bel/kalça oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel /kalça oranları anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.

Arthrospira platensis besin takviyesi grubunda, müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi vücut ağırlığı düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası bel çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası kalça çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kalça çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası bel/kalça oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir (Tablo 4.13).

Çalışmaya katılan bireylerin tümünde, müdahale sonrası vücut ağırlığı anlamlı derecede yüksektir. Sonuçlar değerlendirildiğinde müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Bel çevresi, bel/kalça oranı ve BKİ düzeyleri incelendiğinde müdahale öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4. 5: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, bel çevresi, bel/kalça oranı ve BKİ dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot)

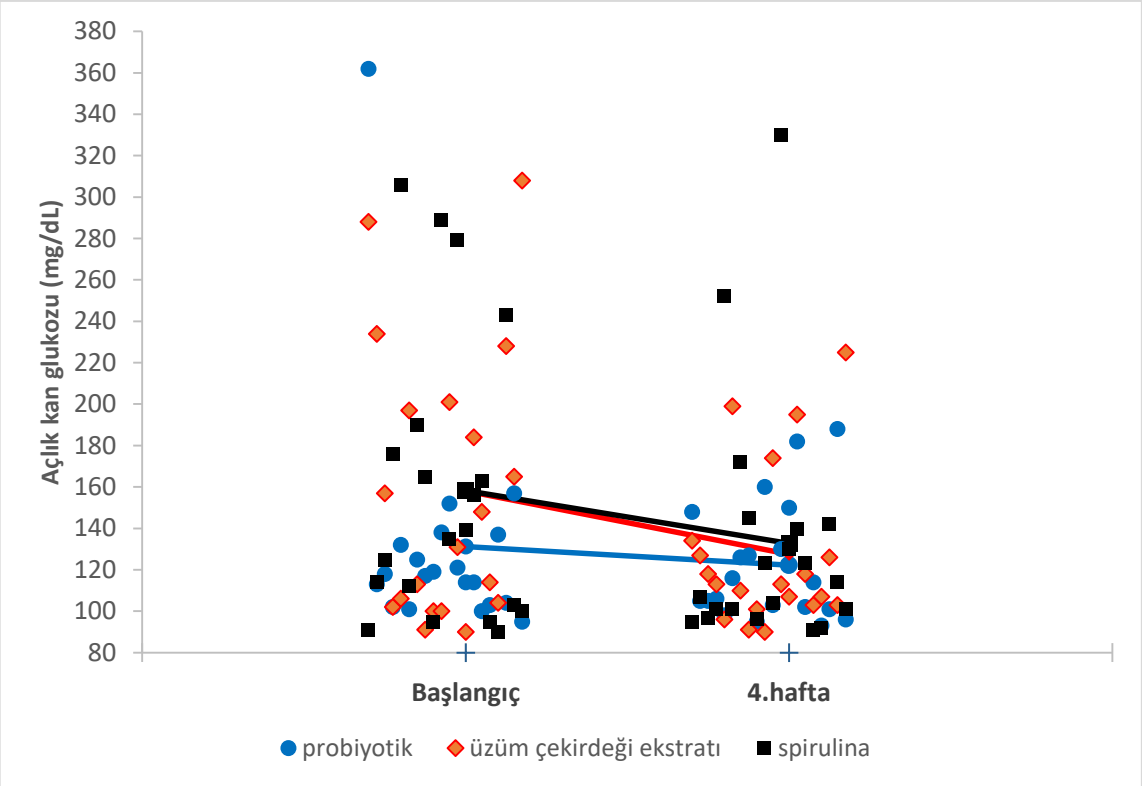
Tablo 4. 13: Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin müdahale öncesi ve müdahale sonrası sonuçları

Gruplar		Probiyotik (n=20)			Üzüm Çekirdeği Ekstresi (n=20)			*Arthrospira platensis* (n=20)			Toplam (n=60)			
		$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)	t	p*	$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)	t	p*	$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)	t	p*	$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)	t	p*	p**
Vücut ağırlığı (kg)	**Başlangıç**	85,63±15,58 (52-120)	-3,68	0,002	87,72±17,78 (65-131)	-4,57	0,000	91,41±23,06 (55-139)	-3,87	0,001	88,25±18,90 (52-139)	-7,06	0,000	0,627
	4.hafta	83,66±14,47 (51-118)			85,18±17,07 (63-125)			89,03±21,55 (55-131)			85,95±17,77 (51-131)			0,624
Bel çevresi (cm)	**Başlangıç**	109,85±10,31 (88-136)	-3,59	0,002	112,6±11,55 (92-132)	-6,53	0,000	112,00±15,11 (90-139)	-3,68	0,002	111,48±12,34 (88-139)	-7,51	0,000	0,766
	4.hafta	107,40±9,73 (88-134)			109,40±11,02 (90-130)			109,10±14,00 (90-133)			108,63±11,55 (88-134)			0,845
Kalça çevresi (cm)	**Başlangıç**	113,65±9,67 (90-132)	-3,07	0,006	114,25±9,63 (98-130)	-4,47	0,000	115,45±16,25 (90-144)	-3,33	0,004	114,45±12,07 (90-144)	-5,93	0,000	0,914
	4.hafta	111,10±8,60 (90-131)			112,15±9,34 (98-128)			112,65±15,35 (89-141)			111,97±11,32 (89-141)			0,910
Bel/kalça oranı	**Başlangıç**	0,97±0,05 (0,87-1,10)	-0,51	0,960	0,99±0,05 (0,90-1,07)	-2,75	0,013	0,97±0,05 (0,92-1,05)	-0,54	0,591	0,97±0,05 (0,87-1,10)	-2,07	0,043	0,516
	4.hafta	0,97±0,05 (0,86-1,12)			0,98±0,06 (0,89-1,07)			0,97±0,04 (0,92-1,04)			0,97±0,05 (0,86-1,12)			0,868
BKİ (kg/m^2)	**Başlangıç**	33,72±5,41 (20,57-41,35)	-3,82	0,001	33,67±5,37 (26,04-44,46)	-4,94	0,000	35,31±7,92 (23,5-54,24)	-4,02	0,001	34,23±6,29 (20,57-54,24)	-7,44	0,000	0,651
	4.hafta	32,95±5,05 (20,17-40,54)			32,72±5,34 (25,24-44,06)			34,43±7,55 (23,5-52,60)			33,37±6,03 (20,17-52,60)			0,632

**Grup içi p değeri eşleştirilmiş örneklem T testi ile hesaplanmıştır.*
***Gruplar arası p değeri One-Way ANOVA testi ile hesaplanmıştır.*

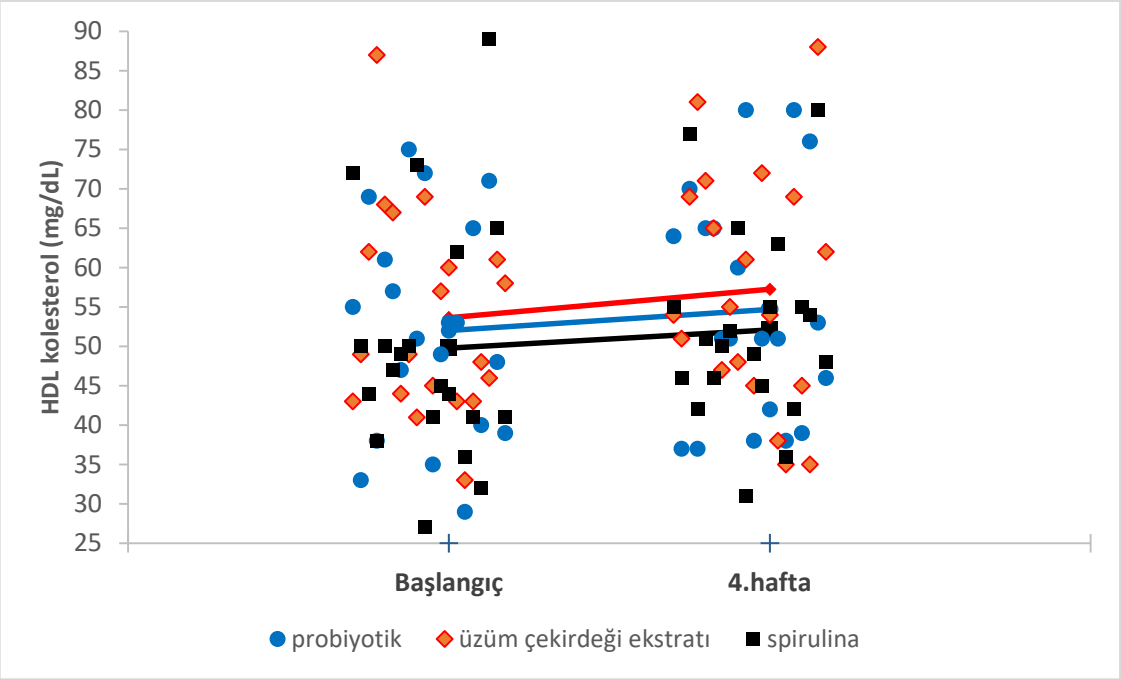
4.4. BİREYLERİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin müdahale öncesi açlık kan glikozu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi açlık kan glikoz değerleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.6).



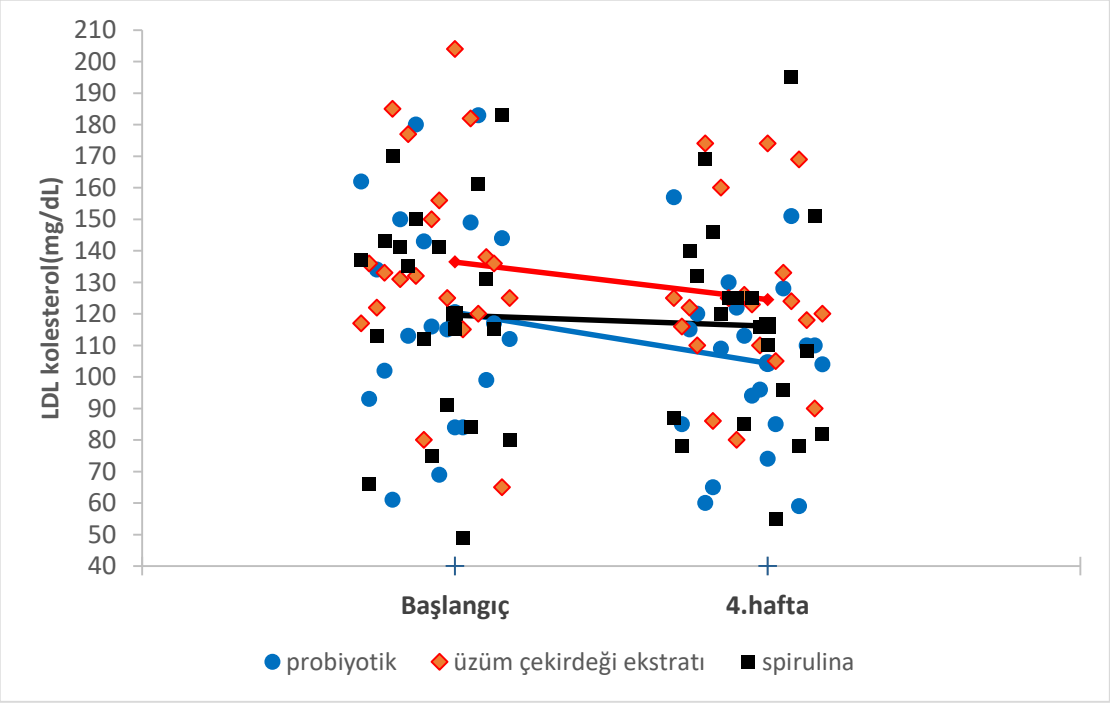
Şekil 4. 6: Bireylerin müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glukoz seviyesi dağılım grafiği

Müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi HDL kolesterol değerleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.7.).



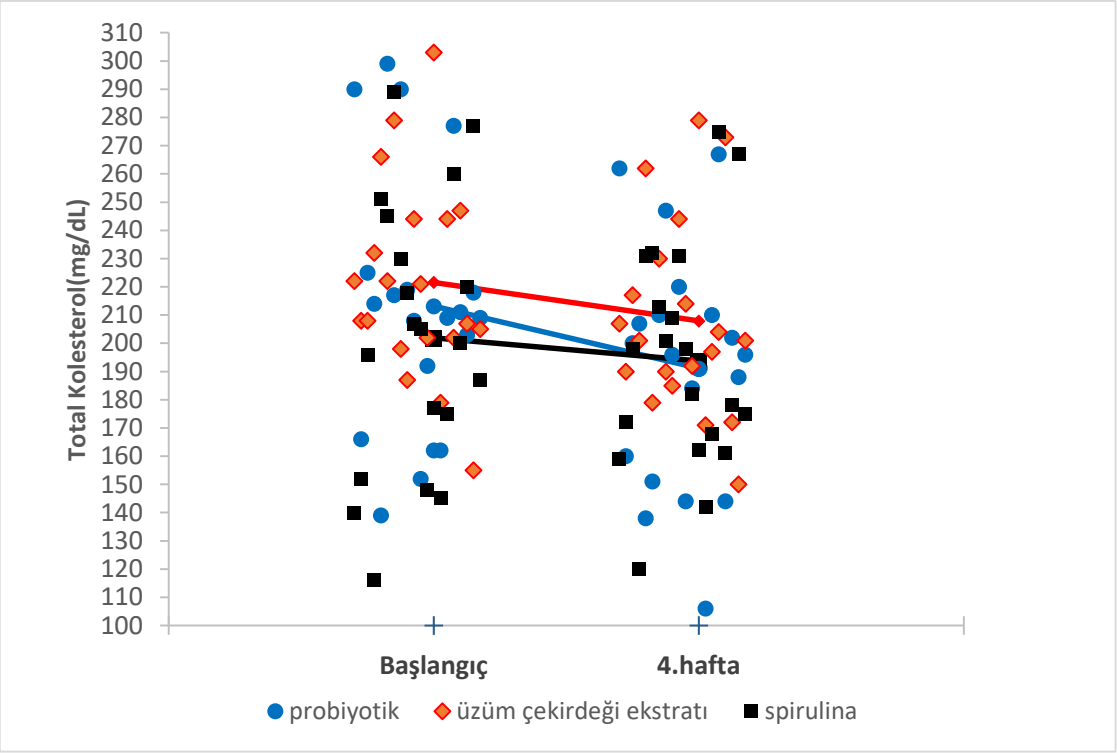
Şekil 4. 7: Bireylerin müdahale önce ve sonrası HDL kolesterol seviyesi dağılım grafiği

Müdahale önce ve sonrası LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi LDL kolesterol değerleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.8).



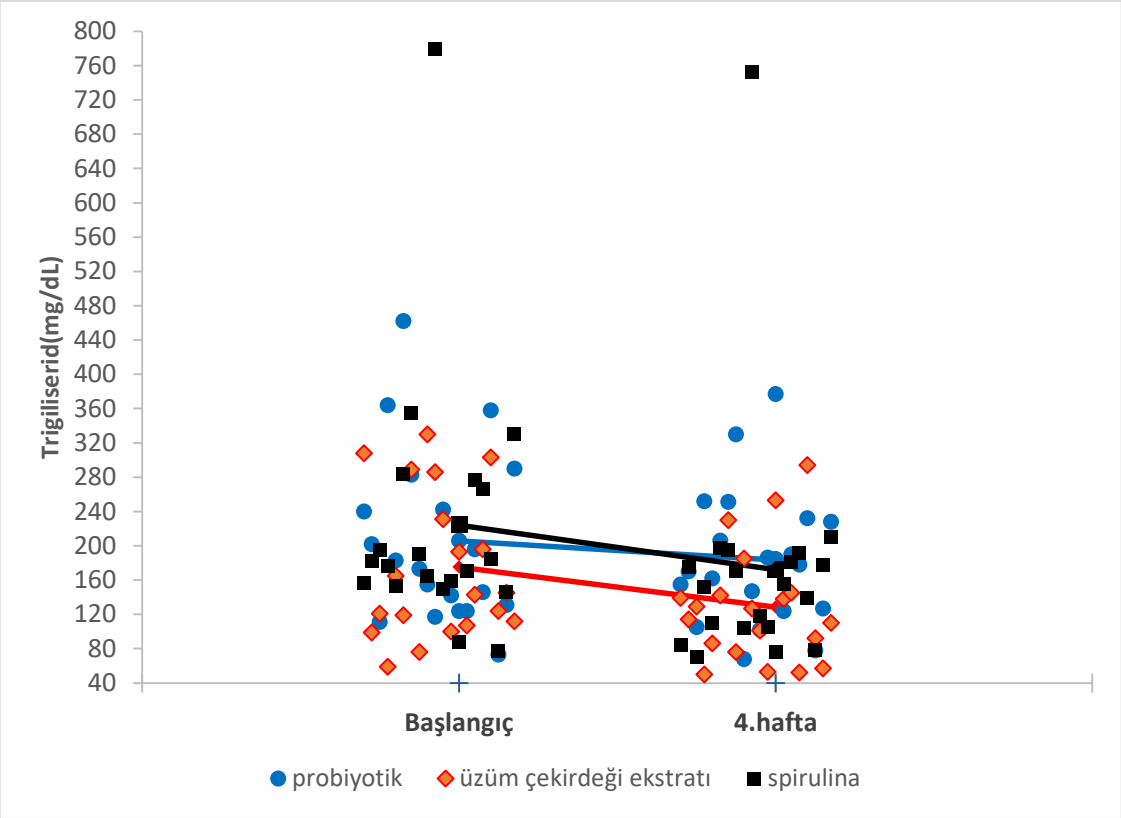
Şekil 4. 8: Bireylerin müdahale önce ve sonrası LDL kolesterol seviyesi dağılım grafiği

Müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kolesterol değerleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.9).



Şekil 4. 9: Bireylerin müdahale öncesi ve sonrası total kolesterol seviyesi dağılım grafiği

Müdahale öncesi ve sonrası trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi trigliserit değerleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 4.10).



Şekil 4. 10: Bireylerin müdahale önce sonrası trigiliserid seviyesi dağılım grafiği

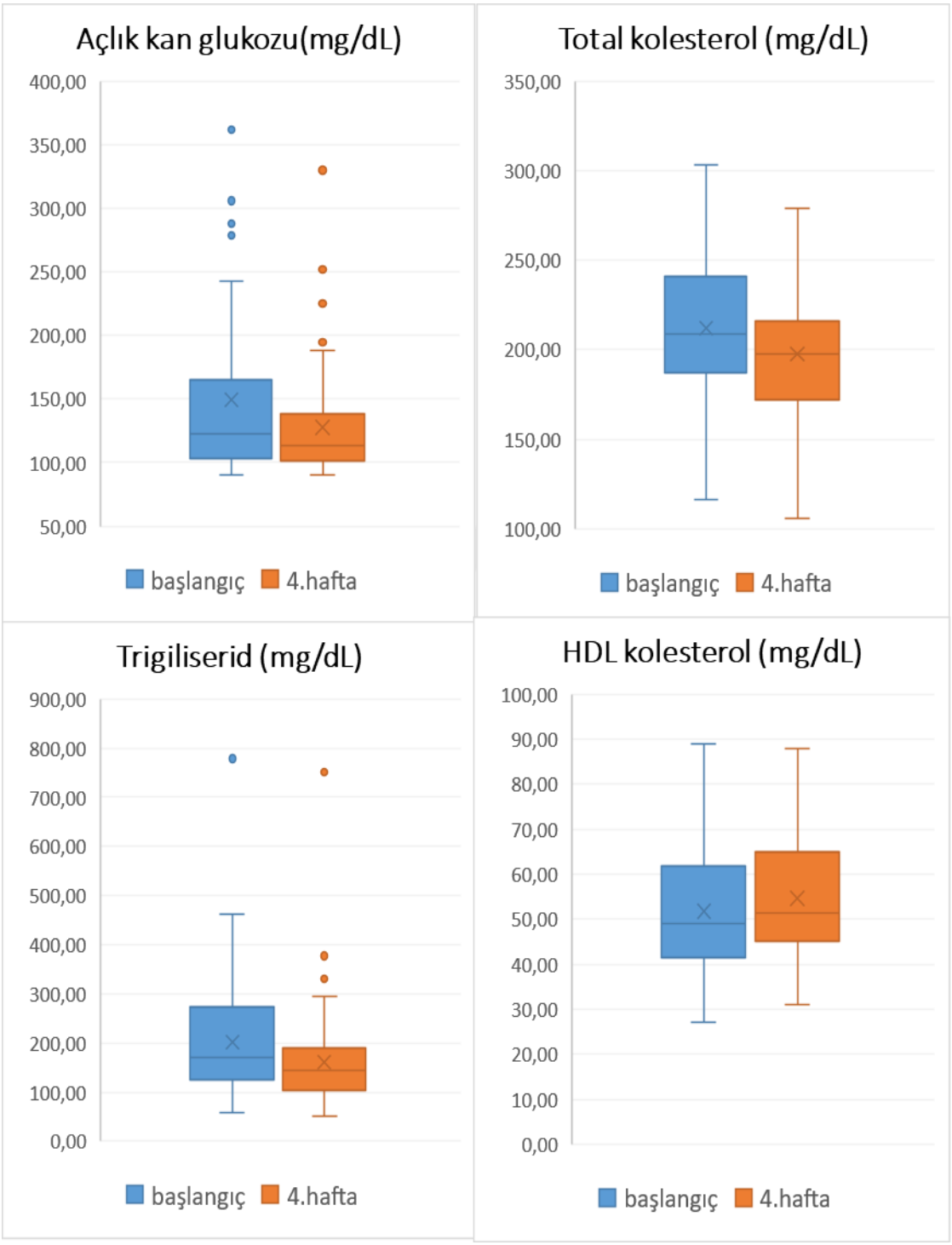
Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde probiyotik verilen deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glikoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi LDL kolesterol değerleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kolesterol değerleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi trigliserid değerleri anlamlı derecede yüksektir.

Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glikoz önce/sonra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi glikoz düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Müdahale öncesi ve sonrası LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Müdahale öncesi LDL kolesterol değerleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Müdahale öncesi kolesterol değerleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Müdahale öncesi trigliserit değerleri anlamlı derecede yüksektir.

Arthrospira platensis alan deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glikoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Müdahale öncesi açlık kan glikoz düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Müdahale öncesi ve sonrası LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Müdahale öncesi ve sonrası trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Müdahale öncesi trigliserit değerleri anlamlı derecede yüksektir (Tablo 4.13).

Çalışmaya katılan bireylerin tümünde, müdahale sonrası açlık kan glikozu düzeyi anlamlı derecede düşmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glukozu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05). HDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde müdahale öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür (p<0,05). Müdahale öncesi ve sonrası total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05) (Şekil 4.11).



Şekil 4. 11: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolestrol dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot)

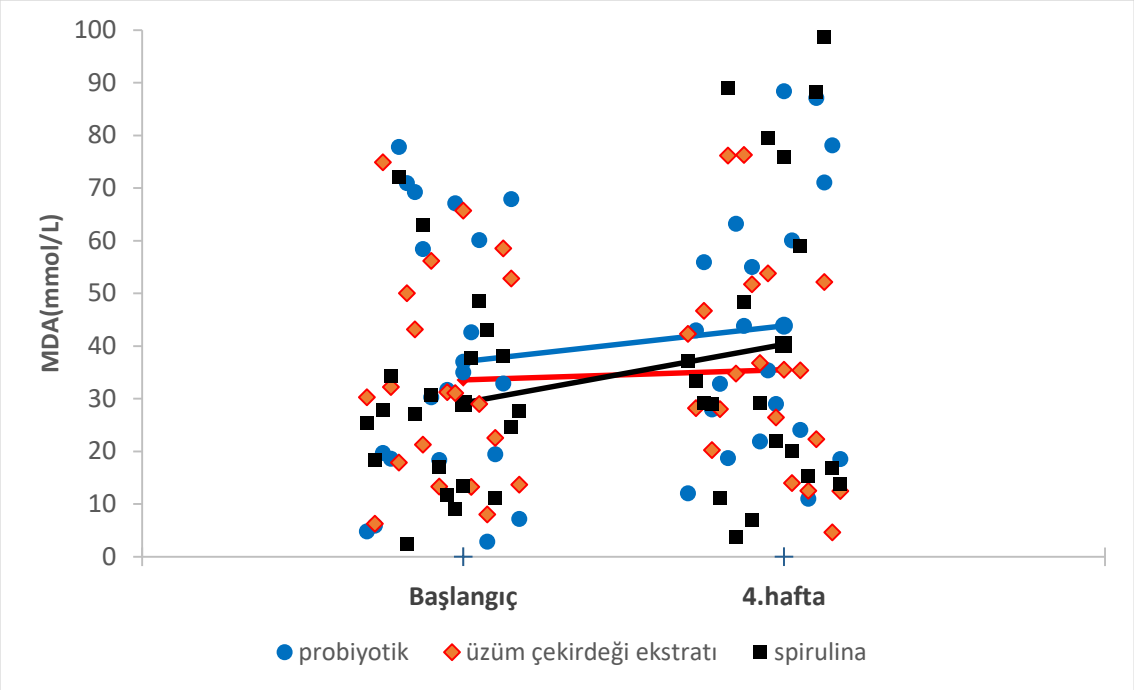
Tablo 4. 14: Katılımcıların biyokimyasal bulgularının müdahale öncesi ve sonrası sonuçları

Gruplar		**Probiyotik (n=20)**			**Üzüm Çekirdeği Ekstresi (n=20)**			***Arthrospira platensis* (n=20)**			**Toplam (n=60)**			
		$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)	**Z**	**p***	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**Z**	**p***	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**Z**	**p***	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**Z**	**p***	**p****
Glukoz (mg/dL)	Başlangıç	131,00 ±56,94	-.075	0,940	143,75±53,99	-2,396	0,017	172,60±76,66	-2,726	0,006	149,18±64,66	-3,020	0,003	0,361
	4.hafta	122,25±28,94			120,05±32,11			140,25±61,91			127,51±43,81			0,735
HDL kolesterol (mg/dL)	Başlangıç	52,00±13,77	-2,187	0,029	52,00±13,21	-1,390	0,164	51,45±15,26	-1,157	0,247	51,81±13,87	-2,676	0,007	0,953
	4.hafta	57,70±14,54			56,25±13,51			53,10±13,91			54,68±13,82			0,786
LDL kolesterol (mg/dL)	Başlangıç	120,50±34,56	-3,099	0,002	136,25±33,60	-2,025	0,043	112,25±37,07	-0,037	0,970	123,00±38,50	-2,977	0,003	0,209
	4.hafta	99,65±34,90			125,60±42,59			112,55±37,07			112,60±34,68			0,054
Total kolesterol (mg/dL)	Başlangıç	213,10±46,32	-2,913	0,004	216,40±42,59	-1,993	0,046	207,05±43,24	-1,960	0,049	212,18±43,50	-4,050	0,000	0,705
	4.hafta	191,15±41,73			206,25±37,68			195,35±37,44			197,58±38,87			0,488
Trigliserid (mg/dL)	Başlangıç	205,80±101,24	-1,369	0,171	183,90±83,55	-2,294	0,022	215,55±153,30	-3,585	0,000	201,75±115,31	-4,212	0,000	0,861
	4.hafta	183,40±79,42			135,60±67,00			165,10±146,00			161,36±103,61			0,098

**Grup içi p değeri Wilcoxon işaretli sıralar testi ile hesaplanmıştır.*
***Gruplar arası p değeri Kruskall Wallis testi ile hesaplanmıştır.*

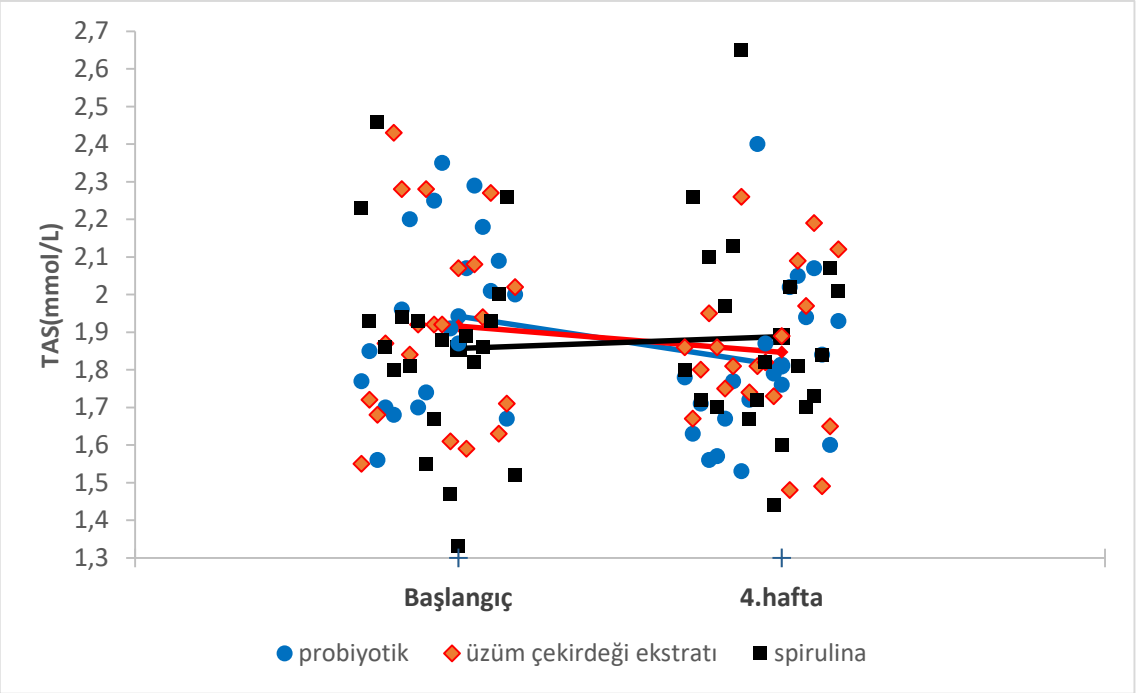
4.5. BİREYLERİN MÜDAHALE ÖNCESİ VE SONRASI TİYOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZI, MDA, TAS, TOS, OSİ DÜZEYLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin, müdahale öncesi ve sonrası MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 4.12).



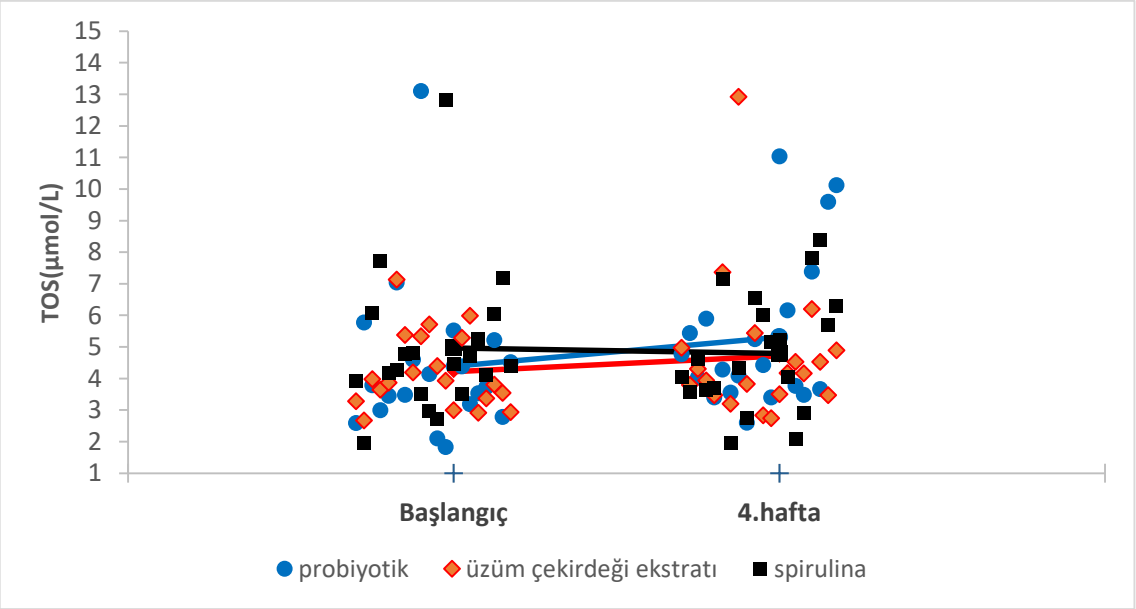
Şekil 4. 12: Bireylerin müdahale önce ve sonrası MDA seviyelerinin dağılım grafiği

Müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 4.13).



Şekil 4. 13: Bireylerin müdahale öncesi ve sonra TAS değeri dağılım grafiği

Müdahale öncesi TOS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 4.12.). Müdahale öncesi ve sonrası OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 4.14).



Şekil 4. 14: Bireyleri müdahale önce ve sonrası TOS değeri dağılım grafiği

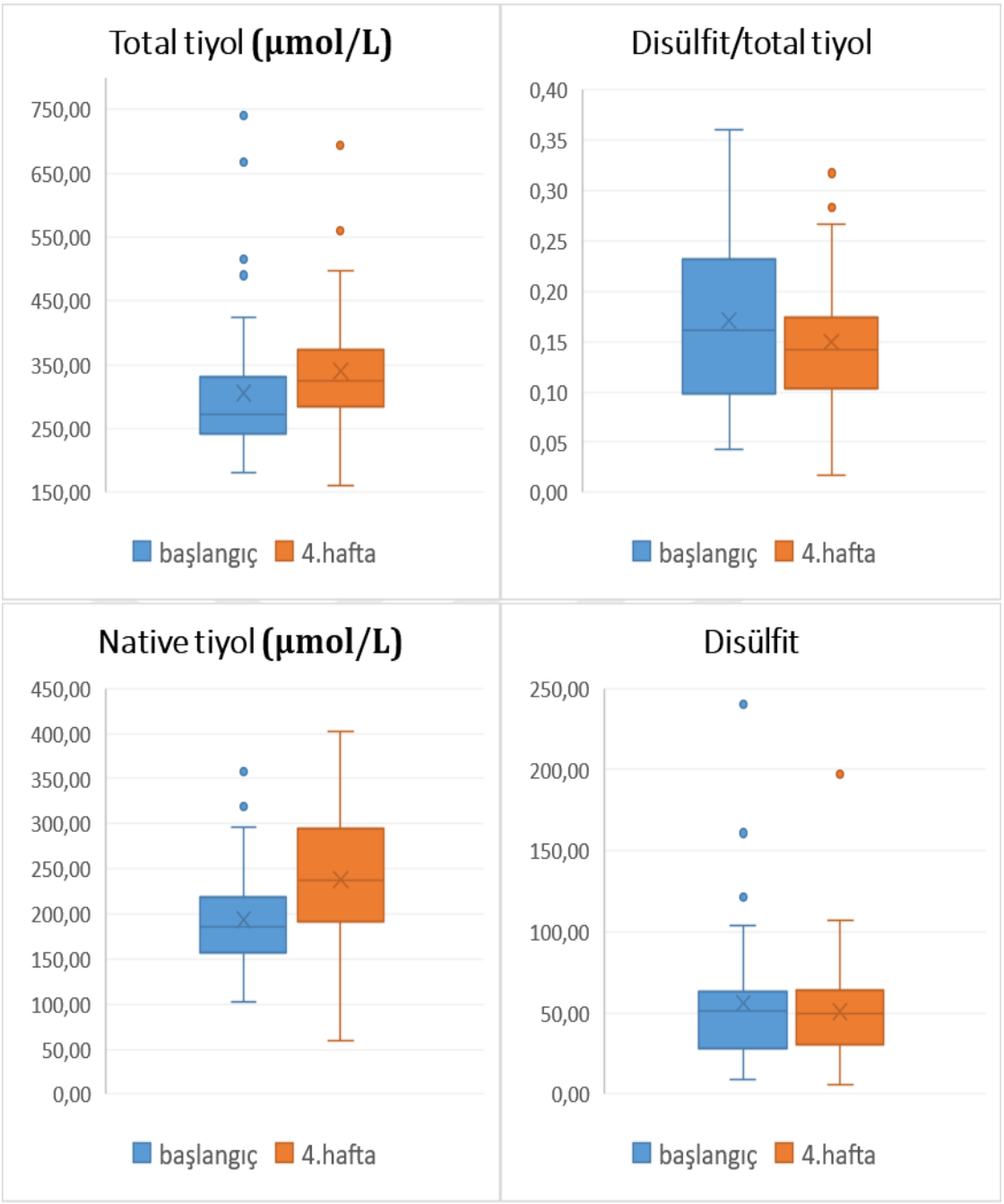
Çalışmaya katılan bireylerin tümünde, müdahale sonrası total tiyol düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Sonuçlar değerlendirildiğinde müdahale öncesi ve sonrası total tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Doğal tiyol düzeyleri incelendiğinde müdahale öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Ancak müdahale öncesi ve sonrası disülfit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Müdahale sonrası disülfit/total tiyol ve disülfit/doğal tiyol düzeylerinde meydana gelen azalma istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.15).

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde probiyotik verilen deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası total tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası doğal tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası disülfit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale sonrası TAS düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası TOS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

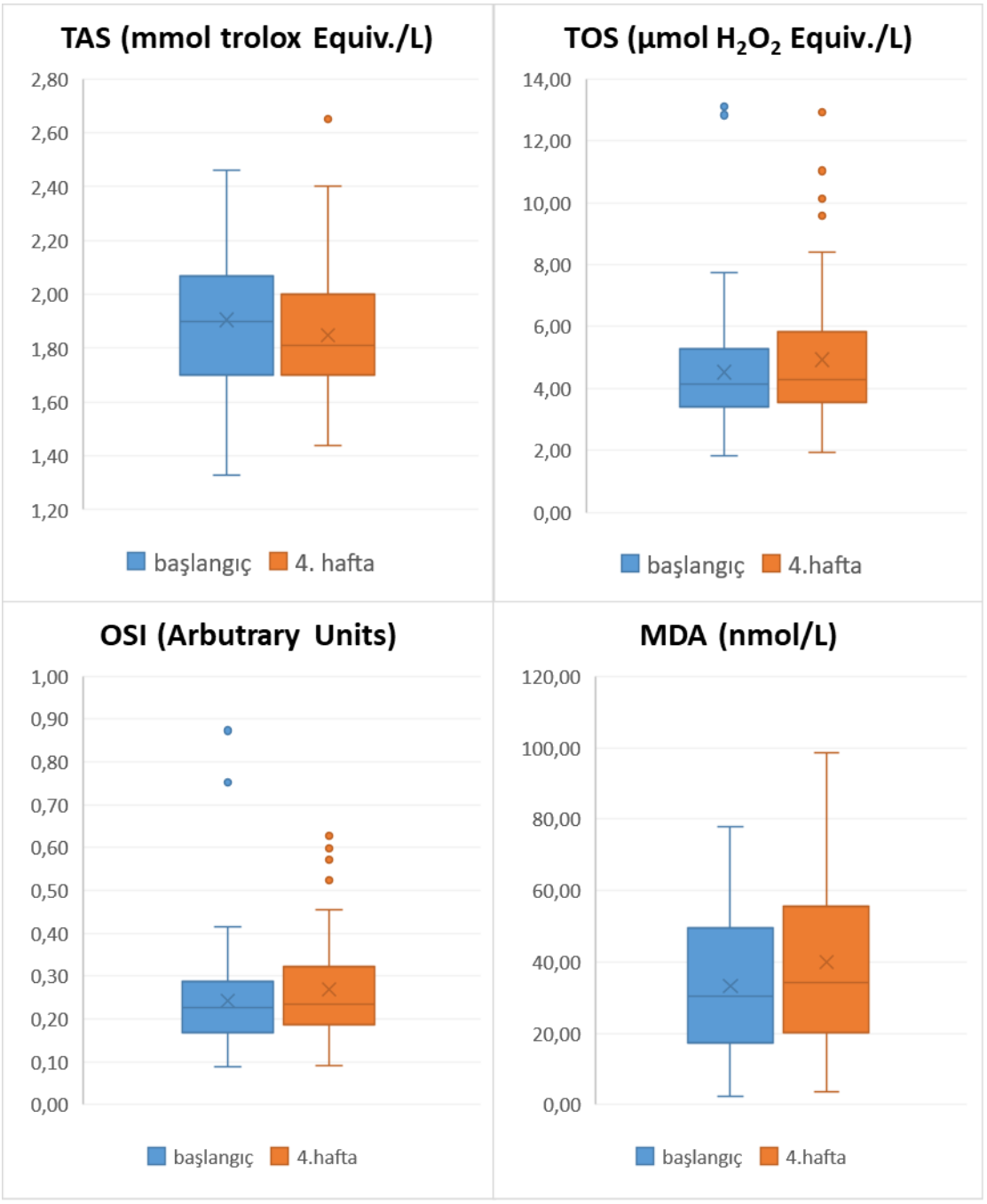
Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası total tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası doğal tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale sonrası total tiyol düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası Disülfit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası TOS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve

sonrası OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Arthrospira platensis verilen deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası total tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası doğal tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale sonrası doğal tiyol düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Müdahale öncesi ve sonrası Disülfit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası TOS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4.14)



Şekil 4. 15: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası total tiyol, disülfit/total tiyol, doğal tiyol ve disülfid dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot)



Şekil 4. 16: Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası MDA, TAS, TOS ve OSI dağılımını gösteren kutu grafiği (boxplot)

Tablo 4. 15: Bireylerin müdahele öncesi ve sonrası oksidatif stres ve antioksidan kapasite belirteçleri

Gruplar		**Probiyotik (n=20)**			**Üzüm Çekirdeği Ekstresi (n=20)**			***Arthrospira platensis* (n=20)**			**Toplam (n=60)**			
		$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)	**Z**	**p***	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**Z**	**p***	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**Z**	**p***	**$\bar{X}$ ± SS (Min.-Max.)**	**Z**	**p***	**p****
Total Tiyol (µmol/L)	Başlangıç	315,45±107,48 (187,0-668,0)	-0,411	0,681	284,25±67,55 (213,0-490,0)	-2,035	**0,042**	316,75±126,18 (181,0-741,0)	-1,792	0,073	305,48±102,70 (181,0-741,0)	-2,492	**0,013**	0,109
	4.hafta	316,75±66,04 (246,0-497,0)			327,65±51,90 (225,0-440,0)			376,55±118,95 (161,0-694,0)			340,32±86,69 (161,0-694,0)			0,571
Doğal Tiyol (µmol/L)	Başlangıç	192,70±52,28 (107,0-296,0)	-1,195	0,232	193,45±59,11 (112,0-358,0)	-1,792	0,073	194,50±47,13 (103,0-281,0)	-2,725	**0,006**	193,55±52,13 (103,0-358,0)	-3,449	**0,001**	0,029
	4.hafta	210,10±50,45 (127,0-304,0)			242,55±71,54 (123,0-402,0)			261,85±73,59 (59,0-379,0)			238,17±68,38 (59,0-402,0)			0,980
Disülfit	Başlangıç	61,38±50,27 (16,5-240,0)	-0,093	0,926	45,40±22,64 (9,0-97,0)	-0,443	0,658	61,13±54,71 (14,5-243,5)	-0,020	0,984	55,97±44,71 (9,0-243,5)	-0,267	0,789	0,303
	4.hafta	53,33±23,36 (23,0-100,5)			42,55±20,94 (12,0-85,5)			57,35±42,00 (5,5-197,0)			51,08±30,40 (5,50-197,0)			0,757
Disülfit/doğal tiyol	Başlangıç	0,34±0,28 (0,06-1,28)	-0,747	0,455	0,26±0,17 (0,05-0,69)	-0,784	0,433	0,32±0,25 (0,06-0,96	-0,859	0,391	0,31±0,24 (0,05-1,28)	-0,201	0,124	0,281
	4.hafta	0,27±0,16 (0,09-0,67)			0,21±0,17 (0,04-0,67)			0,24±0,02 (0,02-0,86)			0,24±0,18 (0,02-0,86)			0,698
Disülfit/total tiyol	Başlangıç	0,17±0,01 (0,05-0,36)	-0,672	0,502	0,15±0,06 (0,04-0,29)	-0,896	0,370	0,17±0,08 (0,05-0,33)	-0,351	0,215	0,17±0,77 (0,04-0,36)	-0,216	0,097	0,281
	4.hafta	0,16±0,12 (0,08-0,29)			0,13±0,07 (0,04-0,29)			0,14±0,07 (0,02-0,32)0			0,14±0,07 (0,02-0,32)			0,698

96

Tablo 4.14 (devam)

Doğal tiyol/total tiyol	Başlangıç	0,16±0,06 (0,08-0,29)	-0,672	0,455	0,68±0,13 (0,42-0,92)	0,896	0,370	0,65±0,16 (0,34-0,9)	-0,933	0,351	0,65±0,15 (0,28-0,92)	-0,216	0,097	0,281
	4.hafta	0,64±0,16 (0,28-0,90)			0,73±0,14 (0,43-0,92)			0,70±0,15 (0,37-0,97)			0,70±0,14 (0,37-0,97)			0,698
MDA (nmol/L)	Başlangıç	37,02±25,33 (2,8-77,8)	-1,157	0,247	31,33±18,59 (6,3-74,9)	-1,120	0,263	31,39±19,81 (2,5-72,1)	-0,224	0,823	33,25±21,25 (2,5-77,8)	-1,399	0,162	0,623
	4.hafta	43,83±24,69 (11,0-88,44)			36,61±17,39 (12,5-76,3)			39,18±32,06 (3,6-98,7)			39,87±25,18 (3,6-98,7)			0,745
TAS (mmol/L)	Başlangıç	1,94±0,23 (1,6-2,4)	-2,876	**0,004**	1,96±0,27 (1,6-2,5)	-0,635	0,526	1,81±0,24 (1,3-2,3)	0,000	1,000	1,91±0,25 (1,3-2,5)	-1,892	0,058	0,341
	4.hafta	1,81±0,21 (1,5-2,4)			1,89±0,21 (1,5-2,3)			1,85±0,27 (1,4-2,7)			1,85±0,23 (1,4-2,7)			0,187
TOS (µmol/L)	Başlangıç	4,39±2,42 (1,8-13,1)	-1,792	**0,007**	4,49±1,54 (1,9-7,7)	-0,149	0,881	4,70±2,19 (2,7-12,8)	-0,728	0,467	4,52±2,05 (1,8-13,1)	-1,476	0,140	0,598
	4.hafta	5,31±2,42 (3,6-11,0)			4,66±2,24 (2,7-12,9)			4,84v1,82 (2,0-8,4)			4,94±2,16 (11,0-12,9)			0,580
OSİ (AU)	Başlangıç	0,23±0,14 (0,1-0,8)	-2,277	**0,023**	0,23±0,08 (0,1-0,4)	-0,504	0,563	0,27±0,15 (0,2-0,9)	-0,504	0,614	0,24±0,13 (0,1-0,9)	-1,995	**0,046**	0,408
	4.hafta	0,30±0,14 (0,2-0,6)			0,25±0,10 (0,2-0,6)			0,27±0,10 (0,1-0,5)			0,27±0,12 (0,1-0,6)			0,379

**Grup içi p değeri Wilcoxon işaretli sıralar testi ile hesaplanmıştır.*
***Gruplar arası p değeri Kruskall Wallis testi ile hesaplanmıştır.*

97

4.6. METABOLİK SENDROM HASTALARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE, TOTAL TİYOL, DOĞAL TİYOL VE DİSÜLFİD SEVİYELERİNDE FAZ AÇISI KESİM NOKTASININ BELİRLENMESİ

Yapılan çalışmada MetS hastalarında TAS, TOS, total tiyol, doğal tiyol ve disülfid seviyesi faz açısı değerinin kesme puanını elde edilmeye çalışılmıştır. MetS'li bireylerin üzüm çekirdeği ekstresi müdahalesi ile elde edilen verilerin ROC analizi sonuçlarına göre değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4.16).

Tablo 4. 16: Üzüm çekirdeği ekstresi alan MetS hastaların ROC analizi sonucuna göre değerleri

Risk Fatör		AUC (95%)	Cutt off	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
TAS	**Başlangıç**	0,581 (0,425-0,738)	2,26	0,308	25	5
	4.hafta	0,613 (0,466-0,759)	1,71	0,158	90	65
TOS	**Başlangıç**	0,539 (0,378-0,699)	5,25	0,627	40	17,5
	4.hafta	0,581 (0,431-0,730)	4,69	0,312	75	52,5
Total tiyol	**Başlangıç**	0,584 (0,436-0,732)	269,5	0,290	65	40
	4.hafta	0,513 (0,366-0,659)	411	0,875	95	75
Doğal tiyol	**Başlangıç**	0,511 (0,357-0,664)	200	0,894	80	62,5
	4.hafta	0,521 (0,362-0,680)	197,5	0,790	80	65
Disülfid	**Başlangıç**	0,559 (0,409-0,709)	37,5	0,461	50	30
	4.hafta	0,623 (0,476-0,770)	40	0,122	55	27,5

MetS'li hastaların probiyotik müdahalesi ile elde edilen verilerin ROC analizi sonuçlarına göre müdahale sonrası doğal tiyol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 4.17). Buna göre cut off değeri; 261'dir.

Tablo 4. 17: Probiyotik alan MetS hastalarının ROC analizi sonucuna göre değerleri

Risk Fatör		AUC (95%)	Cutt off	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
TAS	**Başlangıç**	0,564 (0,410-0,718)	1,95	0,419	50	27,5
	4.hafta	0,584 (0,430-0,737)	1,79	0,293	60	37,5
TOS	**Başlangıç**	0,583 (0,424-0,742)	3,79	0,297	55	32,5
	4.hafta	0,546 (0,389-0,703)	5,22	0,567	40	27,5
Total tiyol	**Başlangıç**	0,541 (0,380-0,701)	307,5	0,610	45	30
	4.hafta	0,639 (0,487-0,790)	297,5	0,082	55	22,5
Doğal tiyol	**Başlangıç**	0,505 (0,347-0,663)	182,5	0,950	55	42,5
	4.hafta	0,694 (0,559-0,828)	261	**0,015***	90	52,5
Disülfid	**Başlangıç**	0,538 (0,381-0,694)	37,5	0,638	75	57,5
	4.hafta	0,566 (0,414-0,717)	21,25	0,410	100	80

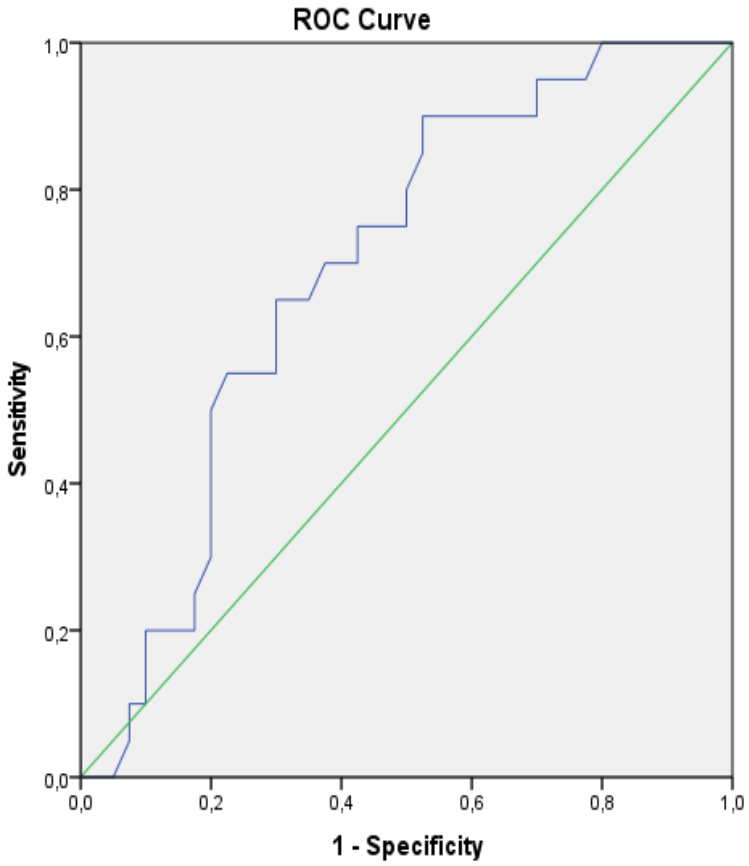
* p<0,05

MetS'li hastaların probiyotik müdahalesi sonrası doğal tiyol seviyesi değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 4.18). Şekil 4.17'de probiyotik alan MetS'li hastaların müdahale sonrası doğal tiyol düzeylerinin ROC analiz grafiği verilmiştir.

Tablo 4. 18: Probiyotik alan MetS hastaları ile müdahale sonrası doğal tiyol değişkeni arasındaki ki-kare testlerin dağılımı

		Probiyotik		
		Var n (%)	**Yok n (%)**	p
Doğal tiyol (µmol/L)	261 ve altı	18 (%90,0)	21 (%52,5)	**0,010***
	261 üzeri	2 (%10,0)	19 (%47,5)	

***p<0,05**



Şekil 4. 17: Probiyotik alan MetS'li hastaların müdahale sonrası doğal tiyol düzeyi için ROC analizi

MetS'li hastaların *arthrospira platensis* müdahalesi ile elde edilen verilerin ROC analizi sonuçlarına göre müdahale sonrası doğal tiyol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 4.18). Buna göre cut off değeri; 261'dir.

Tablo 4. 19: *Arthrospira platensis* alan MetS hastalarının ROC analizi sonucuna göre değerleri

Risk Fatör		AUC (95%)	Cutt off	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
TAS	**Başlangıç**	0,646 (0,501-0,791)	2,04	0,068	90	65
	4.hafta	0,529 (0,366-0,691)	1,73	0,718	45	30
TOS	**Başlangıç**	0,544 (0,396-0,693)	3,49	0,578	85	65
	4.hafta	0,535 (0,372-0,698)	4,83	0,661	50	32,5
Total tiyol	**Başlangıç**	0,544 (0,383-0,704)	267	0,583	70	50
	4.hafta	0,651 (0,492-0,811)	385,5	0,580	45	12,5
Doğal tiyol	**Başlangıç**	0,516 (0,354-0,677)	189	0,845	60	42,5
	4.hafta	0,673 (0,522-0,823)	261	0,030*	60	22,5
Disülfid	**Başlangıç**	0,521 (0,357-0,685)	55,25	0,790	55	37,5
	4.hafta	0,558 (0,393-0,722)	46	0,471	70	50

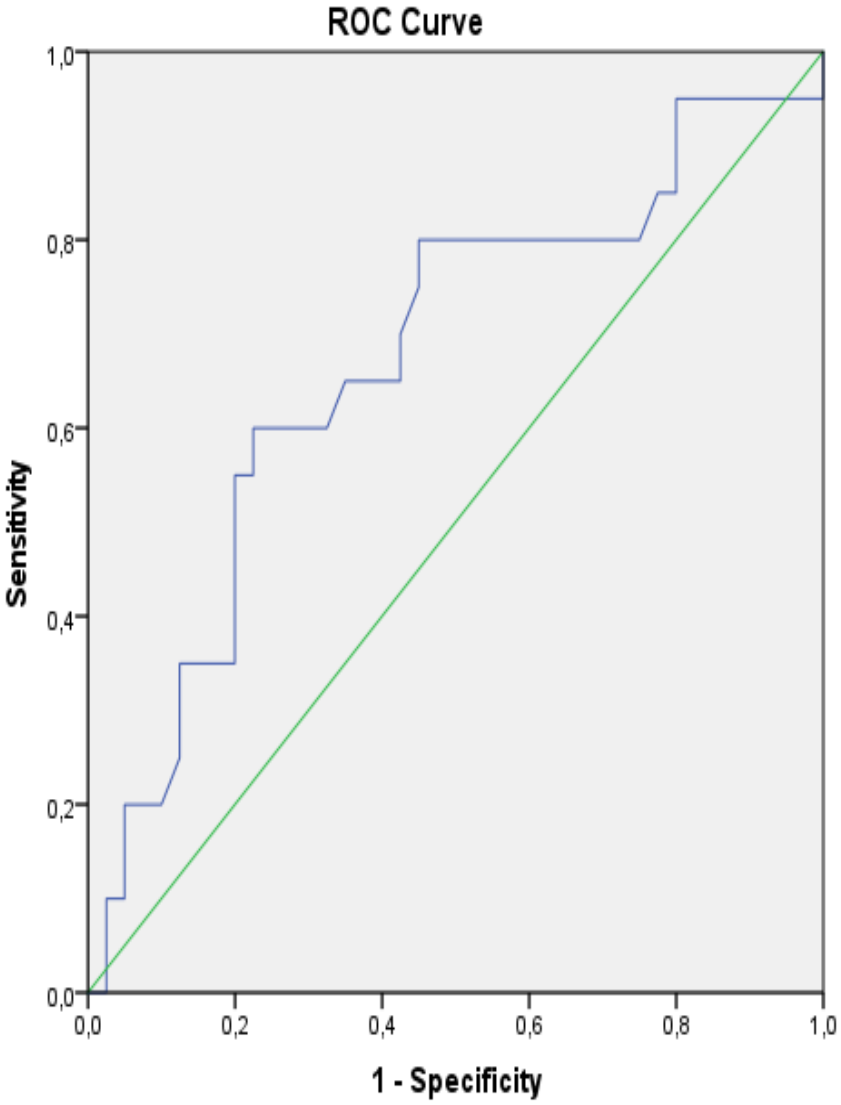
*p<0,05

MetS'li hastaların *Arthrospira platensis* müdahalesi sonrası doğal tiyol seviyesi değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 4.20). Şekil 4.18'de *Arthrospira platensis* alan MetS'li hastaların müdahale sonrası doğal tiyol düzeylerinin ROC analiz grafiği verilmiştir.

Tablo 4. 20: *Arthrospira platensis* alan MetS hastaları ile müdahale sonrası doğal tiyol değişkeni arasındaki ki-kare testlerin dağılımı

		Arthrospira platensis		
		Var n (%)	**Yok n (%)**	**p**
Doğal tiyol (µmol/L)	**261 ve altı**	8 (%40,0)	31 (%77,5)	**0,010***
	261 üzeri	12 (%60,0)	9 (%22,5)	

***p<0,05**



Şekil 4.18: *Arthrospira platensis* alan MetS'li hastaların müdahale sonrası doğal tiyol düzeyi için ROC analizi

5.TARTIŞMA

İnsanlık tarihi boyunca birçok bulaşıcı hastalık ile mücadele edildi. Günümüzde ise bulaşıcı olmayan hastalıklar hem gelişmiş hem az gelişmiş ülkelerde başlıca ölüm nedeni haline geldi. MetS bu hastalıklar arasında prevelansı giderek artan bir halk sağlığı sorunu halini almıştır. Abdominal obezite, dislipidemi, bozulmuş glukoz metabolizması ve hipertansiyon MetS bileşenlerini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada MetS hastalarının 2 yıllık bir zaman diliminde MetS faktörü olmayan kişilere göre yatarak tedavi, birinci basamak sağlık hizmeti, diğer ayakta tedavi ve farmakoloji hizmetlerinin daha fazla yararlandığı ve bunun ekonomiye maliyetinin yılda yaklaşık 2000$ olduğu raporlanmıştır (241). MetS önleme ve tedavi hedeflerinin başında tıbbi beslenme tedavisi gelmektedir. MetS klinik yönetimi için temel bir strateji olarak terapötik yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi beslenme tedavi büyük önem arz etmektedir (242). Metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde tıbbi beslenme tedavisinin bir parçası olarak fonksiyonel besin bileşenlerinin etkili olabileceği yönündeki çalışmalar yapılmıştır (152,243-249). Çalışmalarda kullanılan fonksiyonel besin ve bioaktif bileşene, kullanım süresine ve hasta popülasyonunun çeşitliliğine göre farklı sonuçlar alınmıştır. Fonksiyonel besin bileşenlerinin klinik sonuçları net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada üzüm çekirdeği ekstratı, *Arthrospira platensis* ve probiyotiklerin biyokimya ve oksidatif stress parametreleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Metabolik sendromda fonksiyonel besin bileşenlerinin bireyler üzerinde etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Randomize kontrollü klinik çalışma olarak tasarlanan bu çalışma her grupta 20 metabolik sendrom hastası olmak üzere üç grup (n:60) ile gerçekleştirilmiştir. Üzüm çekirdeği ekstratı, *Arthrospira platensis* ve probiyotiklerin etkisinin incelemek her birey dört hafta süre ile takip edilmiştir. Çalışmada üç grupta da bireylerin genel bilgileri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumları, üç faktörlü beslenme ölçeği antropometrik ölçümleri, biyokimyasal bulguları ve oksidatif stres parametresi olan tiyol/disülfit dengesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

5.1 BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan çalışmalar metabolik sendromun görülme sıklığının yaşla ilintili olduğunun göstermektedir. PURE Turkey (The Prospective Urban Rural Epidemiology) (2018) verilerine göre MetS hastalarının yaş ortalamasının, MetS olmayan hastalara kıyasla yüksek olduğu görülmüştür (250). Yaş ortalaması metabolik sendrom hastalarında 52.3±8.9 iken, metabolik sendrom olmayan kişilerde 47.9±8.8'dir. Abacı ve ark. (251), Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verilerinin incelendiği meta-analiz incelendiğinde çalışmalar arasındaki yaş farklılığının metabolik sendrom sıklığı üzerine etkisini anlamlı bulmuşlardır. METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırma Grubu), CREDIT (Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Araştırması) ve KHRF (Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmalarında yaş ortalaması 41 iken (252,253), Gündoğan ve ark. (254) yürütttüğü çalışmada yaklaşık 47 yıl olarak bildirilmiştir. PURE Türkiye Sağlık Çalışması 3. yıl analiz sonuçlarına göre; 35-39 yaş gurubunda %18,9 olan metabolik sendrom görülme sıklığı 50-59 yaş gurunda %60,5, 60-64 yaş grubunda ise bu oranın %71 olduğu bildirilmiştir (255). Mevcut verilerle uyumlu olarak çalışmamızda metabolik sendrom hastaları yaş ortalaması 51,13 ±7,72 olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde metabolik sendrom sıklığı ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde bu oranın kadınlarda erkeklere oranla yüksek olduğu görülmektedir. METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığının kadınlarda yüzde 40, erkeklerde ise %20 olarak bildirmiştir (252). PURE Turkey (2018) verilerine göre metabolik sendrom hastalarının %63.6'ü kadındır (250). Abacı ve ark. (251) yürütttüğü meta analiz raporunda ATP III kriterlerine göre bilgi veren dört çalışmanın tüm preveleansı incelendiğinde kadınların %38.3'nün, erkeklerin %26,8'nin; Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun metabolik sendrom tanımına göre bilgi veren iki çalışma incelendiğinde kadınların %50,4'ünün, erkeklerin ise %35,4'ünün metabolik sendrom olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya katılan metabolik sendromlu bireylerin %65'i kadındır (Tablo 4.1.). Çalışma planlanırken cinsiyet dağılımının eşit olması planlanmaktaydı. Fakat diyet polikliniğine başvuran hastaların büyük çoğunluğunun kadın olması ve erkeklerin kontrole gelmemesi sebebiyle sayı eşitliği sağlanamamıştır. Çalışmamız da ATP III tanı kriterleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda Uluslararası

Diyabet Federasyonu tanı kriterlerine göre yapılan çalışmalarda ATP III'e kıyasla MetS sıklığının yüksek çıkması dikkat çekmektedir. Bu farklılık tanı kriterlerinden kaynaklanmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tanı kriterlerinde bel çevresi ve açlık kan glukoz seviyesi risk değerlerinin daha düşük olması metabolik sendrom sıklığının daha yüksek çıkmasına neden olmaktadır.

Metabolik sendrom riski ve medeni durum arasında bir ilişki henüz kanıtlanmamıştır. Fakat evlilerde yüksek olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur. 249 Faslı kadın ile yapılan bir çalışmada bekar bireylerde MetS sıklığı %7 iken evlilerde %19,5 olduğu bildirilmiştir (256). Güney Kore'de 40-69 yaş aralığında 3,225 kadın ile yapılan çalışmada metabolik sendrom sıklığının en düşük bekar kadınlarda, daha sonra evlilerde ve en yüksek oranın ise boşanmış kadınlarda olduğu belirtilmiştir. 3141 Güney Koreli çift ile yapılan çalışmada metabolik sendromda çiftlerin uyumu gözlemlenmiştir. Eşlerinde MetS olan erkeklerin, eşlerinde olmayanlara göre 1,29 kat daha yüksek MetS riski; Eşlerinde MetS olan kadınların da MetS görülme sıklığının 1,32 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (257). Bu çalışmaya katılan metabolik sendrom hastalarının büyük çoğunluğun (81,6) evli olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan metabolik sendrom hastalarının eğitim durumu incelendiğinde %31,6'nın ilkokul mezunu, %30'un ortaokul mezunu olduğu görülmektedir. Lisans ve üstü bireyler ise çalışma örnekleminin %10'unu oluşturmaktadır. Güney Kore'de 4689 kişi üzerinde yapılan çalışmada erkeklerde %38,2 ile lise mezunlarında, kadınlarda ise %52,9 ile ilkokul mezunlarında MetS tanısı koyulmuştur (258). Kutlu ve Çivi'nin (259) yürüttüğü aile hekimliği polikliniğine başvuran bireylerde eğitim durumunun daha düşük olduğu bireylerde MetS görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Teorik olarak, sigara kullanımı metabolik sendrom ile ilişkilendirilebilir. Aktif sigara kullanan, bırakmış ve hiç kullanmamış olarak gruplandırılmış 1146 kişi üzerinde yapılan çalışmada metabolik sendrom riskinin hiç kullanmayanın en düşük, aktif sigara kullananların ise en yüksek olduğu saptanmıştır. Sigara içenlerin kendi aralarında değerlendirilmesinde ise günlük içilen sigara adedinin artışının metabolik sendrom riski ile paralel olduğu bildirilmiştir (260). 808 kişi üzerinde yapılan bir başka çalışmada, sigara kullanan bireylerin kullanmayanlara kıyasla 2,4 kat metabolik sendrom riski taşıdığı bildirilmiştir. Sigara sayısı ve MetS riski arasından pozitif ilişki saptanmıştır (261). 13 prospektif kohort çalışmasından elde edilen verilere dayanarak (56.691

katılımcı; 8.688 metabolik sendrom vakası), aktif sigara içenlerin sigara içmeyen bireylerle karşılaştırıldığında metabolik sendrom riskinin %26 arttığı gösterilmiştir (262). Bu çalışmada bireylerin % 41,6'sının sigara kullandığı ve günlük sigara kullanımının 18,54±6,83 adet olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3). Çalışmada üç grup karşılaştırıldığında sigara kullanım dağılımın benzer olduğu görülmektedir. Bu bulgular, çalışma sonunda grupların karşılaştırmasını etkileyecek çevresel faktör olmaması açısından önemlidir.

Çalışmalar hafif ve orta derece alkol tüketeminin kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölüm riskinin azalması arasında pozitif ilişki gösterse bile, alkol-MetS ilişkisine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar tartışmalıdır. Birçok gözlemsel epidemiyolojik çalışma, alkolün hem bir risk faktörü hem de MetS gelişimine karşı potansiyel bir koruyucu faktör olarak rolünü incelemiştir. Alkol tüketiminin metabolik sendromun her bir bileşeniyle ilişkisi çok yönlüdür. Alkol alımı artmış hipertansiyon riski ile ilişkili olmasına rağmen, düzenli orta düzeyde alkol tüketimi daha düşük diabetes mellitus riski ile ilişkilidir (263-265). Alkol tüketimi, daha yüksek HDL kolesterol ve yüksek trigliseritler ile ilişkilidir (187,266,267). Tüketilen alkol miktarına bağlı olarak obezite riski ile hem ters hem de doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (268,269). Bu çalışmada bireylerin %23,33'ünün alkol tükettiği, alkol tüketim sıklığının da 2,5±1,09 gün/ay olduğu görülmüştür. Gruplar arası alkol tüketimi dağılımının benzer olduğu görülmekte ve çalışma sonunda grupların karşılaştırmasını etkileyecek çevresel faktör olmadığı söylenebilir.

5.2. BİREYLERİN BESLENME ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde beslenme alışkanlıkları önemli bir rol oynar. Son yıllardaki araştırmalar tıbbi beslenme tedavisi ile metabolik sendromun kontrolü ilişkilendirilmiştir (270). Metabolik sendrom risk faktörlerinin tümü beslenme ilinitili olduğu için metabolik sendromu kontrol altına almak için kişinin beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi amaçlanan bir yaklaşımdır. Kişinin beslenme öyküsünün alınması MetS gibi kronik hastaların nasıl önlenebileceği ve nasıl tedavi edileceğini anlamaya yardımcı olmaktadır (271). He ve ark. (272) tarafından yürütülen Çin Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda 35.146 katılımcı üzerinde yürütülen araştırma, yüksek diyet kalitesinin daha düşük metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma, diyetin ne kadarının sağlıklı ve sağlıksız gıda gruplarına ait olduğunu analiz ederek diyet kalitesini ölçmek için Global

Diyet Kalite Puanını kullanmıştır. Kastorini ve ark. (273) tarafından yapılan bir meta-analiz, akdeniz diyetinin daha düşük bir metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Sık beslenme, kahvaltı yapma, gece yemek yeme, günde tek öğün beslenme, kahvaltıyı atlama ve diğer diyet modifikasyonları gibi beslenme alışkanlıkları metabolik sendrom risk faktörleri ile ilişkilendirilebilir. Ha ve ark. (274) Koreli erişkinlerde yemek zamanlaması ve sıklığına ilişkin kesitsel bir çalışmada, kahvaltı yapmanın, yapmayanlara kıyasla metabolik sendrom prevalansında azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yoshida ve ark. (275) 8153 yetişkin ile dört yıl takip ettiği bireylerin gece yemek yemeleri ve MetS arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda günlük öğün sayısı ile kronik hastalıklara yakalanma riski arasında bir ilişki olduğu görülmektedir.

Holmbäck ve ark. (276) günde altı veya daha fazla öğün tüketmenin, günde üç öğünden daha az sıklıkta yemek yemeye kıyasla yetişkinlerde daha az obezite oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Titan ve ark. (277) Avrupa Prospektif Kanser Araştırması (EPIC) projesinden alınan verilerler ile öğün sıklığı ve metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemek için nüfusa dayalı kesitsel bir çalışma yürütmüştür. Elde edilen bulgular ile günde altı öğünden fazla tüketen bireylerde, günde bir veya iki öğün tüketen bireylerle karşılaştırıldığında, toplam kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonunun daha düşük olduğunu ve 0,25 mmol/L'lik bir fark olduğunu görülmüştür. Bu çalışmada bireylerin günlük ana öğün sayısının 2,5±0,54, ara öğün sayısının ise 0,98±0,89 olduğu görülmektedir. Öğün zamanlaması ve sıklığının diyabet, obezite ve metabolik sendrom üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için bu ilişkiyle ilgili ek araştırmalar gerekli olacaktır.

Düzensiz yemek yemek, günümüz toplumunun hızlı temposu göz önüne alındığında yaygın bir alışkanlıktır. 2011'de yapılan bir anket, her on Amerikalıdan birinin atladığını bildirmiştir (271). 35 makalenin sistematik bir incelemesi, kahvaltının en sık atlanan öğün olduğunu, ardından öğle yemeğinin ve akşam yemeğının geldiği bildirilmiştir. Kahvaltıyı en fazla 18-34 yaş arasında erkeklerin atladığı görülmüştür (278). Sierra Johnson ve ark. (279) yürütttüğü kesitsel bir çalışmada düzensiz beslenen bireylerin, düzenli beslenenlere kıyasla metabolik sendrom riskinin anlamlı derece yüksek olduğu görülmüştür. En fazla sayıda metabolik sendrom bileşenine sahip olanların, metabolik sendrom bileşenlerinden herhangi birine sahip olmayanlara kıyasla, düzenli yemek yeme insidansının daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca düzenli

yemek yemenin, insülin direnci ile önemli ölçüde ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bireylerin 'sağlıklı besleniyor musunuz?' sorusuna %58'i bazen, %38'i hayır ve yalnızca %3'ü evet olarak yanıtlamıştır. Ana ve ara öğün atlama sıklığında ise %76'sı ana öğün, %86'nın ara öğün atladığı bildirilmiştir. Ana öğün atlayanların %65'i öğle yemeği, %28'i kahvaltıyı; ara öğün atlayanların %40'ı kuşluk, %28'i gece ara öğününü atladığının bildirmiştir. Öğün atlama sebebi ise işe geç kalıyorum, alışkanlığım yok ve iştahsızım olarak sıralanmıştır. Düzensiz beslenmenin bazı olumsuz etkileri kronik hastalıklarla ilişkili görünmektedir. Ancak ilişkiyi tam olarak anlamak için hala yeterli kanıt yoktur. Düzensiz beslenme alışkanlıklarının sağlığı ne ölçüde olumsuz etkilediğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

5.3. MÜDAHALE ÖNCESİ BİREYLERİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ, METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİ, BİYOKİMYASAL VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.3.1. Antropometrik Ölçümlere Dair Verilerin Değerlendirilmesi

Obezite ve abdominal obezite metabolik sendrom etyopatogenezini oluşturmaktadır. Bu durumun tanımlanabilmesi için uygun antropometrik yöntemler mevcuttur. Dünya sağlık örgütünün obezite tanımlamasında BKİ ile değerlendirilmesini önermektedir. BKİ, vücut ağırlığını indekslemenin en basit, en pratik ve en yaygın kullanılan sistemidir. Vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesiyle tanımlanır. Zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olmak üzere kategorilendirilmektedir. BKİ yağ, kemik ve kas dokuları arasındaki oranlardaki fizyolojik farklılıkları dikkate almayan hesaplanmış istatistiksel bir değerdir. MetS hastalarında bu değerlerin referans değerlerinin üzerinde olması beklenir (280).

Marcin ve ark. (281) 839 MetS hastası ile yürüttükleri çalışmada bireylerin BKİ ortalamasını 30.7±5.6 kg/m^2 olarak bulmuştur. Pengju ve ark., metabolik sendrom bulunan erkeklerde BKİ ortalamasını 29.49±2.59 kg/m^2; kadınlarda ise 27.33±3.38 kg/m^2 ortalamasını bulmuştur . Wong ve ark. (281) 489 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada bireylerin BKİ ortalamasının 26,6 kg/m^2 olarak saptamıştır. Bulur ve ark. (282) spor fizyolojisi polikliniğine egzersiz reçetesi almak için başvuran bireyler üzerinde yapılan çalışmada 140 metabolik sendrom hastasında ağırlık ortalaması 102,1±20,8 kg, BKİ ortalamasını 40,9±7,9 kg/m^2 olarak bulmuştur. Bu çalışmada

bireylerin ağırlık ortalamalarının 88.25 kg, BKİ ortalamasının 34.23 kg/m^2 sonucuna varılmıştır.

Metabolik sendrom kriterlerinden biri olan obezite ve abdominal obezitenin tanısı için BKİ, vücut yağ dağılımını yansıtmadığı için tek başına yeterli bir kriter değildir. BKİ ile karşılaştırıldığında, bel çevresini (WC) ölçmek basit ve ucuzdur. Ayrıca vücut yağ dağılımını ve ilişkili kardiyovasküler risk ve mortaliteyi değerlendirmek için etkilidir (110,283). Yılmaz ve ark. (110) 419 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada erkeklerin bel çevresini 105,9±10,3 cm; kadınların ise 101,9±11,9 cm olduğu sonucuna varmışlardır. Gülmez ve ark. (284) metabolik sendrom hastalarında visseral yağlanma oranı ve boyun çevresi ilişkini inceledikleri araştırmada metabolik sendromlu bireylerde bel çevresini 112.75±8.84 cm, metabolik sendromlu olmayan bireylerde ise 101.69±13.64 cm olarak bulmuşlardır. Fernández-Verdejo ve ark. (285) 1944 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada bireylerin bel çevresini 91.2 (min:83.0, max:100.3) cm olarak saptamıştır. Bu çalışmada literatüre paralel olarak bireylerin bel çevresi yüksek bulunmuştur. Çalışmaya katılan kadınlarda bel çevresi 111,64±11,82 cm; erkeklerde 111,19±13,53 cm; toplamda ise 111,48±11,55 cm olarak belirlenmiştir.

Metabolik sendrom patojenik mekanizmalarında abdominal obezite önemli bir belirleyicidir. Bel-kalça oranı (WHpR) ve bel-boy oranı (WHtR) abdominal obzeziteyi tanımlamak için kullanılan bir diğer antropometrik indeksdir. Viseral adipoziteyi tanımlamakta kullanılan bu indeks BKİ'ye göre daha iyi gösterge olduğu bildirilmiştir (286). Dünya Sağlık Örgütüne göre bel/kalça oranı kadınlarda ≥0,85, erkeklerde ise ≥0,90 olması, metabolik komplikasyonlar ile ciddi hastalık riski oluşturmaktadır (287). Santral obezitenin tanımlama indekslerinden biri olan bel/boy oranında ki artış kardiyovasküler ve kardiyometabolik açıdan riskte paralel olarak artmaktadır. Son yıllarda sıkça kullanılan bu indeksin metabolik sendrom riskini saptama kullanılabileceği belirtilmektedir. Endokrin Birliği, bel/boy oranının kadınlarda 0,53'ten büyük, erkeklerde 0,55'ten büyük olmasının kardiyometabolik risk artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (110,286). Yılmaz ve ark. (288) 419 yetişkin ile yürüttükleri çalışmada metabolik sendromlu erkeklerin bel/kalça oranının kesim noktası sınırında (0,9±0,1); metabolik sendrom hastası kadınlarda ise kesim noktası üzerinde olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışma metabolik sendromlu hastaların bel/boy oranının kadın ve erkeklerde kesim noktasının üzerinde (0,6±0,1) olduğu bulunmuştur. Öztürk ve ark. (289) 348 metabolik

sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada bireylerin bel/kalça oranını kesim noktasının üzerinde (erkek: 0.97 ± 0.12, kadın: 0.92 ± 0.06) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada bireylerin bel/boy oranları incelendiğinde hem erkeklerde hem kadınlarda bu oranın kesim noktası üzerinde (erkek: 0.61±0.08, kadın: 0.69 ± 0.09) olduğu görülmüştür. Bu çalışmada literatüre benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmaya katılan metabolik sendrom hastalarının bel/kalça oranı kesin noktasının üzerinde (0,97±0,05), bel/boy oranı incelendiğinde kadınlarda bu oranın daha yüksek (erkek: 0.65±0.62, kadın: 0.71±0.78) olduğu görülmüştür.

5.3.2. Müdahale Öncesi Metabolik Sendrom Kriterlerinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendrom insidansı kullanılan tanı kriterleri, yaş, cinsiyet, etnisiteye göre değişiklik göstermektedir (290). Bulur ve ark. (282) 335 kadın ile yürüttükleri çalışmada metabolik sendrom hastalarında açlık kan şekeri ortalamasının 101,1±26 mg/dL, HDL kolesterol 46,8±10,4 mg/dL, LDL 117,0±32,7 mg/dL, trigliserit 149,4±61,5 7 mg/dL, sistolik kan basıncı 134,3±20,7 mmHg, diyastolik kan basıncı 88,4±12,4 mmHg olarak bildirmiştir. Öztürk ve ark. (291) 355 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada hastaların açlık kan şekeri ortalamasının 97.84 mg/dL, HDL kolesterol 41,79 mg/dL, LDL 140,28 mg/dL, trigliserit 202,82 mg/dL, sistolik kan basıncı 139,11 mmHg, diyastolik kan basıncı 90,59 mmHg olarak bildirmiştir. Gündoğan ve ark. (292) 4307 kişi ile yürüttükleri çalışmada ATP III kriterine metabolik sendrom tanısı konulan 1577 hastanın açlık kan şekeri ortalamasının 122.8±61.6 mg/dL, HDL kolesterol 44.3±14.51 mg/dL, LDL 126.9±41.6 mg/dL, trigliserit 201.7±113.4 mg/dL, sistolik kan basıncı 145.2 ±25.9 mmHg, diyastolik kan basıncı 86.6±14.1 mmHg olarak saptanmıştır. Metabolik sendrom tanısı almış 1577 kişi incelendiğinde en sık görülen bileşenin %87,7 ile hipertansiyon olduğu ve bunu %77,2 Abdominal obezite, %69,9 hipertrigliseridemi, %68,4 düşük HDL düzeyi, %51,4 ile hiperglisemi izlemektedir. Castro-Sansores ve ark. (293) 204 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışımada bireylerin sırasıyla %58,9 abdominal obezite, %57,8 hipertrigiliseridemi, %50 hipertansiyon, % 49 yüksek açlık kan glukozu olarak dağılım gösterdiği sonucuna varmıştır. Khanam ve ark. (294) 456 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada % 31,31 obezite, % 19,50 hipertrigliseridemi, %98,20 düşük HDL kolesterol seviyesi, %13,20 yüksek açlık kan glukozu, % 49,80 hipertansiyon olarak dağılım göstermiştir. Demircan ve ark. (295) 30 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada hastaların %83,3 ile hipertansiyon

ve abdominal obezite, %76,6 düşük HDL kolesterolü, %53,3 hipertrigliseridemi ve %50 hiperglisemi şeklinde dağılım gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada metabolik sendrom tanı kriterlerinin sıklığı incelendiğinde en sık görülen %91,66 abdominal obezite olup, bunu %86,66 hiperglisemi, %63,33 hipertrigliseridemi ve hipertansiyon ve % 35 HDL kolesterol düşüklüğü izlemektedir. Çalışmalar arasında insidanslar arasındaki farklılıklar tanıların saptanmasında kullanılan referans değerlerinin farklı olması, etnisite, cinsiyet, yaş aralığı ve coğrafi faktörler etkili olabilir.

5.3.3. Müdahale Öncesi Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Oksidatif stresin metabolik sendrom üzerindeki potansiyel rolü son yıllarda birçok çalışma ile ele alınmıştır. Bu çalışmalarda artan oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon ve Tip2 diyabet dahil olmak üzere metabolik sendromla ilişkili belirtilerde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmektedir (232). Oksidatif stres, metabolik sendromlularda adipozite ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bu da oksidatif stresin kronik hastalığın patolojisinde yalnızca bir sonuç olmaktan ziyade erken bir uyarı sistemi olarak düşünülebilir (233,234). Bu çalışmada metabolik sendrom hastalarının oksidatif stres durumunu tayin edebilmek için MDA, TAS, TOS, OSİ, Total tiyol, doğal tiyol, disülfit, parametreleri araştırılmıştır.

Bazı çalışmalar, metabolik sendromun MDA seviyelerinde artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Oksidatif stresin artmasıyla birlikte MDA seviyeleri yükselir ve bu da metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunabilir. Bunun özellikle obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aydın ve ark. (296) 100 metabolik sendrom hastası ve 26 sağlıklı birey ile yürüttükleri çalışmada MDA (μmol/L) seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek (MetS grubu: 1,23±0,46 μmol/L, kontrol grubu: 0,93±0,22 μmol/L) bulmuştur. Öztürk ve ark. (291) 355 metabolik sendrom ve 100 sağlıklı birey ile yürüttükleri çalışmada metabolik sendrom hastalarında kontrol grubuna kıyasla MDA seviyesi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom tanısı koymak için yeterli kriter sayıları arasında ise anlamlı ilişki gözlenememiştir. Senti ve ark. (297) 285 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada MDA seviyesinin kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom hastalarında anlamlı yüzeyde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada bireylerin MDA değeri ortalama 39,87 nmol/L bulunmuştur. Bu çalışma ve diğer çalışmaların MDA analiz yönteminin farklılık göstermesi ve kabul görmüş bir referans değeri olmaması sebebiyle karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmalar, metabolik sendromlu bireylerde total antioksidan seviyesinin (TAS) düşük ve oksidatif stresin artmış olduğunu göstermektedir. Bu durum, antioksidan seviyesinin yetersiz olduğunu ve serbest radikallerin kontrolsüz bir şekilde arttığını gösterir. Demircan ve ark. (295) kontrol grubu (n:37) ve metabolik sendrom (n:30) hastaları ile yürütülen çalışmada, TAS seviyenin metabolik sendrom hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Bakhtiar ve ark., metabolik sendrom grubu (n:75) ve kontrol grubu(n:79) ile yürüttükleri çalışmada kontrol grubunda 1,505±0,04 mmol/L olan TAS değerinin metabolik sendrom hasta grubunda 1,304±0,04 mmol/L olduğu görülmüştür. Hopss ve ark. (298) 106 metabolik sendrom hastası ile yürüttükleri çalışmada elde edilen veriler, normal deneklerle karşılaştırıldığında, metabolik sendrom grubunda TAS'ta belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Odum ve ark. (299) metabolik sendrom grubu(n:100) ve kontrol grubu (n:100) ile yürüttükleri çalışmada kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom hastalarında TAS değerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir. Sulhan ve ark. (300) deneysel metabolik sendrom oluşturulan rat ile yürüttükleri çalışmada kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom grubu total antioksidan seviyenini düşük, total oksidan seviyesinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada bireylerin müdahale öncesi TAS (1,91±0,25 mmol/L) ve TOS (4,52±2,05 mmol/L) verileri elde edilmiştir. Literatür verileri ile paralel sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

60 metabolik sendrom hastası ile yürütülen bu çalışmada total tiyol seviyesi 305,48±102,70 µmol/L, doğal tiyol seviyesi 193,55±52,13 µmol/L, disülfit seviyesi 55,97±44,71 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada örneklemin tamamını metabolik sendrom hastaları oluşturmaktadır. Bu sebeple sağlıklı kontrol grubu ile müdahale öncesi karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca bu parametrelerin müdahale öncesi risk artışına ilişkin standart bir kesim noktası olmadığı için yorumlamak sınırlıdır.

5.4. METABOLİK SENDROM HASTALARININ ÜÇ FAKTÖRLÜ BESLENME ANKETİ SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TFEQ, kişilerin bilinçli olarak kilo kontrolü veya kilo kaybını arttırmak için besin alımının kısıtlanması, açlığa karşı öznel düşüncelere bağlı olarak normaldan fazla besin tüketimi ve besin alımına karşı iradenin kaybedilmesi, duygusal yetersizlik durumlarında besinlere olan yönelimin artması durumlarını ölçmektedir. Kıraç ve ark. (239) geçerlik ve

güvenirliğini yaptığı bu ankette ayrıca bireylerin açlığa duyarlılık seviyelerinin de ölçülebileceğini bildirmişlerdir.

Roehrig ve ark. (301) 93 yetişkin birey ile metabolik sendromun sıklığını incelemiş ve aşırı yeme bozukluğu (BED) olan obez hastalarda davranışsal yeme ve ağırlıkla ilgili ilişkileri araştırmak amacıyla yeme bozukluğu inceleme ölçeği (EDE), TFEQ ve yeme ve kilo alışkanlıkları anketi uygulanmıştır. MetS grubu(n:56) ve kontrol grubu (37) incelendiğinde, bilinçli olarak yemek yeme kısıtlama derecesi konrol gurununda 6,89±0,54, MetS grubunda 7,79±0,42; kontrolsüz yemek yeme seviyesi kontrol gurunda 14,22±0,47, MetS grubunda 13,61±0,36; duygusal oldukları anda yemek yeme dereceleri 10,32±0,63, MetS grubunda 10,53±0,48 ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır.

Pataky ve ark. (302) metabolik sendrom hastaları ile 12 aylık diyet sürücinde kilo kaybının endokannabinoidler, kardiyometabolik ve psikolojik parametreler, yeme bozuklukları (ED) ve yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yürütmüştür. 114 metabolik sendrom hastası kilo kaybı düzeylerine göre > 2.5% kaybı, ±2,5% kilo kaybı ve >2.5% kilo artışı olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. Grupların bilinçli olarak yemek yeme kısıtlama dereceleri >2.5% ağırlık kaybı olanlarda 6.9±3.4, ağırlık kaybı ±2,5% olan grupta 7.8±5.0, ağırlık artışı >2.5% olan grupta 8.6± 5.2 bulunmuştur. Grupların kontrolsüz yemek yeme seviyesi >2.5% ağırlık kaybı olanlarda 8.7±3.5, ağırlık kaybı ±2,5% olan grupta 10.0±3.2, ağırlık artışı >2.5% olan grupta 9.4±3.3 bulunmuştur. Grupların açlığa duyarlılık seviyesi >2.5% ağırlık kaybı olanlarda 5.9 ± 3.8, ağırlık kaybı ±2,5% olan grupta 6.4 ± 3.8, ağırlık artışı >2.5% olan grupta 6.5±4.1 bulunmuştur 12 aylık takibin sonunda grupların üç farktörlü beslenme anketi verileri incelendiğinde bilinçli olarak yemek yeme kısıtlama derecesi ağırlık kaybı olan iki grupta olan grupta anlamlı düzeyde artış, kontrolsüz yemek yeme seviyesinde kilo veren gruplarda anlamlı düzeyde düşüş, açlığa duyarlılık seviylerinde ağırlık kaybı olan gruplarda anlamlı düzeyde düşüş gözlemlenmiştir.

Haase Alasantro ve ark. (303) 128 kişiden oluşan genç, orta yaşlı ve yaşlı erişkin gruplarında metabolik sendrom ve vasküler risklerin bilişsel performans üzerineki etkilerini araştırmak amacıyla Beck depresyon ölçeği (BDI-II), durumluk ve sürekli kaygı ölçeği (STAI), üç faktörlü beslenme ölçeği (TFEQ) ve Barrat dürtüsellik ölçeği(BIS) uygulanmıştır. Bilinçli olarak yemek yeme kısıtlama derecesi genç grupta 9.59±1.09, orta

yaşlı grupta 8,04±0,90, yaşlı grupta 10,17±0,83; kontrolsüz yemek yeme seviyesi genç grupta 7,41±0,72, orta yaşlı grupta 9,52±0,78, yaşlı grupta 7,04±0,72; açlığa duyarlılık seviyesi genç grupta 4,73±0,62, orta yaşlı grupta 7,09±0,70, yaşlı grupta ise 5,52±0,67 olarak bulunmuştur. MetS'li bireylerin, normal katılımcılara kıyasla kendilerini yemek yeme konusunda daha özgür hissettiği belirtilmiştir. Üç faktörlü beslenme anketinde metabolik sendrom grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrolsüz yemek yeme seviyesi ve açlığa duyarlılık seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

Svendsen ve ark. (304) metabolik sendrom (n:153) ve sağlıklı grup (n:156) ile orlistat kullanımının yeme davranışındaki değişiklikler ile kilo kontrolü arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla 3 yıl takip etmişlerdir. Bilinçli olarak yemek yeme kısıtlama derecesi metabolik sendrom grubunda 8,0±4,0, sağlıklı grupta 7,8±4,2; kontrolsüz yemek yeme seviyesi metabolik sendrom grubunda 9,1±3,4, sağlıklı grupta 9,2±3,1, açlığa duyarlılık seviyesi metabolik sendrom grubunda 6,3±333, sağlıklı grupta 6,8±3,4 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada kontrolsüz yemek yeme seviyesinin 8-18 değerleri arasında 12,50±1,72 ortalama ile, duygusal yemek yeme seviyesinin 3-12 değerleri arasında 9,83±2,28 ortalama ile, bilinçli yemek yeme seviyesinin 14-21 değerleri arasında 17,25±1,77 ortalama ile, açlığa duyarlılık seviyesinin 5-13 değerleri arasında 8,88±1,87 ortalama ve üç faktörlü yeme ölçek düzeylerinin 40-59 değerleri arasında 48,47±4,34 ortalama ile dağılım gösterdiği görülmektedir. Kontrolsüz yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Duygusal yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Probiyotik besin takviye grubunda yer alanların duygusal yemek yeme seviyeleri üzüm çekirdeği ekstresi besin takviye grubunda yer alanların duygusal yemek yeme seviyelerine göre anlamlı derecede düşüktür. Bilinçli yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Açlığa duyarlılık seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

BKİ ön test düzeyleri ile kontrolsüz yemek yeme seviyesi, duygusal yemek yeme seviyesi, bilinçli yemek yeme seviyesi, açlığa duyarlılık seviyesi ve üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). BKİ son test düzeyleri ile kontrolsüz yemek yeme seviyesi, duygusal yemek yeme seviyesi, bilinçli yemek yeme seviyesi, açlığa duyarlılık seviyesi ve üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MetS hastalarının beslenme beslenme alışkanlıklarının derecesini ölçmek için kullanılan üç faktörlü beslenme anketi verileri ele alındığında kontrolsüz yemek yeme, duygusal yemek yeme seviyelerinin yüksek, bilinçli yemek yeme ve açlığa duyarlılık seviyelerinin düşük olduğu görülmektedir. Metabolik sendrom hastalarında beslenme planında düzenleme, fiziksel aktivite ve besin takviyesi ile sağlanan kilo kayıplarının yeme tutum ve davranışları üzerindeki etkisi çalışmalar ile desteklenmektedir. Metabolik sendromlu bireylerin Üç Faktörlü Beslenme Anketi toplam ve alt skorları incelediğinde bilişsel ve duygusal yeme davranışlarının kırılgan olduğu görülmektedir. Bireylerde kontrolsüz yeme ve duygusal açlık skorunun yüksek, bilinçli olarak yeme kısıtlama seviyesinin düşük olması MetS risk faktörlerinin gelişmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Besin takviyelerinin beslenme planına modifiye edilmesi ile kilo kaybı sağlanmasının sağlık ve beslenme alışkanlıklarının üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla daha büyük örneklem ve daha uzun süreli müdahale çalışmaları gerekmektedir.

5.5. METABOLİK SENDROM HASTALARININ FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dünyada ve ülkemizde sıklığı her geçen gün artan yüzyılın hastalığı olarak tanımlanan metabolik sendromun oluşumu ve oluştuktan sonra tedavisinde kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme ile yakından ilişkilidir. Düzenli fiziksel aktivite; obezite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentlerinin önlenmesi ve tedavinde etkili bir yöntemdir. Amerikan Kalp Birliği'ne göre yetişkinlerin günde en az 30 dakika orta şiddetli fiziksel aktivitede bulunulması önerilmektedir. Fiziksel aktivite esnasında harcanan enerjinin tayini zor ve kompleks olduğu için metabolik sendrom ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda anket tercih edilmektedir (292,305-309). Bu çalışmada bireylerin fiziksel aktivite durumlarını değerlendirmek için çalışmanın başında IPAQ-SF uygulanmıştır. IPAQ-SF, yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek için pratik ve uygun bir yöntem olarak

önerilmektedir. IPAQ-SF'in Türkiye'de geçerlilik ve güvenirliği Öztürk ve ark. (310) tarafından 2005 yılında yapılmıştır. Metabolik sendrom hastalarında fiziksel aktivite durumu önleyici ve tedavi sürecinde önemli bir faktördür. Çalışma sürecinde kullanılan besin takviyelerinin etkiliğinin gözlenebilmesi için hastalara mevcut fiziksel aktivite durumlarının değiştirmemeleri bildirilmiştir. MET değerleri yürüme, orta ve ağır şiddetli fiziksel aktivite olarak 3 katagoride değerlendirilmektedir.

Çalışmalar MetS sendrom riskini azaltmak için 1200 MET-dakikan fazla fiziksel aktive yapmak gerektiğini göstermektedir. 1200 MET-dakika, günlük >42 dakika orta şiddetli veya >21 dakika şiddetli fiziksel aktiviteye eşdeğerdir (311-313). Dalacorte ve ark. (314) 362 kişiden oluşam metabolik sendrom grubu (n:209) ve kontrol grubunun (n:153) fiziksel aktivite düzeylerini incelemişlerdir. Bireylerin MET/hafta skorları incelendiğinde metabolik sendromlu erkeklerin 1674±232 MET/hafta, sağlıklı erkeklerin 1374±208 MET/hafta; metabolik sendromlu kadınların 1496 ± 126 MET/hafta, sağlıklı kadınların 1438±169 MET/hafta hesaplanmıştır. Fiziksel aktivite kategorileri incelendiğinde metabolik sendromlu erkeklerin %35'i inaktif, %28'i minimal aktif ve %37'si çok aktif; metabolik sendromlu kadınlarda ise %32'si inaktif, %35'i minimal aktif ve %48'i çok aktif olarak dağılım göstermektedir. Gruplar arasında istatisksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Suárez-Ortegón ve ark. (315) metabolik sendrom (n:23) ve konrol grubundan (n:66) oluşan 89 kadın ile metabolik sendrom ve fiziksel aktivite sıklığı arasındaki ilişkiyi ele almışlardır. Metabolik sendromlu kadınların %74,2'si inaktif, %18'i minimal aktif, %7,9'u çok aktif olarak dağılım göstermiştir. Yetersiz fiziksel aktivite düzeyi ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Kazaz (316), metabolik sendrom grubu (n:660) ve kontrol grubu (n:660) arasındaki fiziksel aktivite düzeylerini karşılaştırmıştır. Metabolik sendromlu bireylerin %72,32'si, kontrol grubunun %51,5'i fiziksel aktivite yapmadığını bildirmiştir. IPAQ-SF değerlendirmesinde; metabolik sendrom hastaları %88,1'i inaktif, %6,8'i minimal aktif, %5,1'i çok aktif olarak değerlendrilmiştir.

Cho ve ark. (317) 20-80 yaş aralığında 36.987 birey ile metabolik sendrom ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Metabolik sendrom ve orta-yüksek fiziksel aktivite arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Metabolik sendromlu hastaların, sağlıklı bireylere kıyasla sedanter davranışlarda bulunma olasılığı daha yüksek

bulunmuştur. Günde ortalama 20 dakika orta veya 10 dakika yüksek yoğunluklu egzersiz yapmanın metabolik sendrom riskini %10 düşürdüğü belirtilmiştir. Jeejeebhoy ve ark. (318) 305 metabolik sendrom hastasının 12 aylık takibi sonunda, orta veye yüksek yoğunluklu fiziksel aktivete ile hastaların %19'unda metaboik sendromun son bulduğu, %42'sinde en az bir metabolik sendrom bileşeninde iyileşme sağlandığını rapor etmişlerdir.

Xu ve ark. (319) obez yetişkinlerde metabolik sendrom ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkiyi incelemek için 613 birey ile yürüttükleri çalışmada toplam MET skorunu 3234.2±305.9 olarak hesaplamışlardır. Bu skor obez bireylerde 4023.7±517.9 iken metabolik sendromlu bireylerde 2929.4±360.1 bulunmuştur. Fiziksel aktivite durumları kıyaslandığında obez bireylerin %32,9'u inaktif, %9,9'u minimal aktif, %57,7'si çok aktif; metabolik sendromlu bireylerin ise %51,2'si inaktif, %9,8'i minimal aktif, %41,4'ü çok aktif hesaplanmıştır. inaktif ve çok aktif bireyler arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmada metabolik sendromlu bireylerin Toplam MET skoru 2155,7±318,5 olarak hesaplanmıştır. Metabolik sendromlu bireyler fiziksel aktivite durumları IPAQ ölçeğine göre değerlendirildiğinde %70'inin minimum aktif grubunda yer almıştır. Çok aktif olanların oranı %20, inaktif olanların oranı ise %10 olarak dağılım göstermiştir. Metabolik sendrom hastaları ile yapılan çalışmalarda fiziksel aktivite dağılımı inaktif ve çok aktif kategoride yoğunluşmaktadır. Bu çalışmada ise bireylerin %70'i mininal aktif olarak saptanmıştır. IPAQ-SF ile bireylere hafif yük kaldırma, yük kaldırma ve kazma işlerinin haftalık ne sıklıkla ve kaç dakika yaptıkları sorulmaktadır. Çalışma örneklemi Bursa ili Gürsu ilçesinde ikamet eden bireylerden oluşmaktadır. Halkın geçimini büyük oranda tarımsal faaliyetlerden karşılaması sebebiyle kadınlar ve erkekler iş hayatında aktif rol almaktadır. Minimal aktif oranının diğer çalışmalara kıyasla yüksek çıkmasının sebebenin halkın tarımla uğraşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.6. DÜZENLİ PROBİYOTİK, ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRATI VE *ARTHROSPİRA PLANTENSİS* TÜKETİMİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.6.1. Düzenli Probiyotik Tüketiminin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendrom prevelansının her geçen artmasıyla tedavisine yönelik çalışmalarda artış göstermektedir. Metabolik sendrom hastalığında uygulanan ana terapötik kılavuz birincil tedavi olarak kalori kısıtlaması ile yaşam tarzını değiştirmeyi amaçlamaktadır. Yaşam tarzı değişikliği metabolik sendrom prevalansını ve metabolik risk faktörlerinin şiddetini azaltmada etkilidir. Metabolik sendrom tedavisinde kalori kısıtlaması, yaşam tarzı değişikliği ve farmasötik tedaviye ek olarak fonksiyonel besinler ve biyoaktif bileşenler kullanılmaya başlanmıştır (320-322).

Çalışmalar metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan bel çevresinde 2 cm'lik bir azalmanın obezite bağlamında klinik olarak anlamlı kabul edilebileceğini göstermektedir. Çünkü KVH ve diğer kronik hastalıklara bağlı ölümlerde azalma anlamına geldiği bildirilmektedir (323). Obez bireylerde probiyotik takviyesinin etkinliğini plasebo veya kontrol grubu ile karşılaştıran 23 rastgele, kontrollü klinik çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analizi, kapsül ve gıda (ekmek, tatlı, içecek ve nar) içeren probiyotik müdahalelerin vücut ağırlığını ve bel çevresini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (324). Bağırsak mikrobiyotasının yeniden düzenlenmesine yönelik alternatif bir yaklaşım, bağırsak florasına entegre olabilen canlı bakteri suşlarının (probiyotikler) ağızdan verilmesidir (325). Probiyotikler, iştahı modüle ederek GLP-1, peptit YY artışı ve ghrelin seviyesini düşürerek vücut ağırlığının azalmasına katkıda bulunur (326). Probiyotiklerin metabolik sendromlu bireylerde antropometrik ölçümler üzerinde etkili olabileceği yönünde çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Probiyotiklerin, vücut ağırlığı, BKI, bel çevresi uzunluğu, kalça çevresi uzunluğu ve bel/kalça oranına etkilerinin araştırıldığı çalışmalar sıralanmıştır.

Leber ve ark. (327) probiyotiklerin metabolik sendrom üzerine etkilerini araştırdıkları çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, metabolik sendromlu bireylerde (n:28) 3 ay boyunca $3x6.5x10^9$ CFU *L. casei Shirota* probiyotik takviyesinin metabolik sendrom bileşenleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda *L. casei Shirota* alan metabolik sendrom grubunda 108.3±15.9 kg olan vücut ağırlığı 107.8±16.6 kg, 35.4±5.3

kg/m^2 olan beden kitle indeki(BKİ) 35.3±5.5kg/m^2 olarak istatiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Sharafedtinov ve ark. (328) 3 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel pilot çalışmada metabolik sendromlu birelere günlük standart 1500 kcal/gün ve günlük 50 gram *Lactobacillus plantarum tenesia* probiyotik içiren peynir tüketilmesi isteniyor. Çalışma sonunda 105.6±16.2 olan vücut ağırlığı 99.9±14.4, BKİ ise 37.7±4.3'den 35.7±3.8 olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Bel/ kalça oranında istatiksel düzeyde anlamlı bir azalma görülmemiştir. Kadooka ve ark. (329) obez bireylerde probiyotik alımının etkilerini incelemek için *Lactobacillus gasseri SBT2055 (LG2055)* probiyotik alan bireyleri 12 hafta boyunca takip etmişlerdir. Bireylerin 12 hafta sonunda 76.9±3,1 kg olan vücut ağırlığı 75,8±3 kg olarak istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Çalışmanın müdahele sonunda obez ve konrtol gruplarında BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranında meydana gelen değişim sırasıyla obez grup için -0.4 kg/m^2, -1.7cm, -0.5cm ve -0,04; kontrol grubu için değişimler sırasıyla +0,2kg/m^2, 0,1cm, -0,3cm ve +0,03 olarak hesaplanmıştır. Deney gruplarında meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Stenman ve ark. (330) 134 gönüllü (BKİ 28,0 ve 34,9 arasında) ile gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, 6 ay boyunca 1x10^9 CFU *B. animalis ssp. lactis* içeren günlük takviyeden sonra bel çevresinde %2,4 (2,4 cm) azalma olduğu belirtilmiştir. Jung ve ark. (331) 120 obez birey ile 3 aylık sürede probiyotiklerin vücut ağırlığı ve antropometrik değerler üzerinde etkisini araştırmışlardır. Günde 2 gram *L. plantarum ve Lactobacillus curvatus* (her biri 2,5×10^9 CFU) içeren probiyotik besin takviyesi verilmiştir. Müdahele sonrası bireylerin bel çevresinde %0,56 (0,5cm) azalma gözlemlenmiştir. Laue ve ark. (332) 180 abdominal obez ile probiyotik, simbiyotik ve plasebo olmak üzere üç grubu 3 ay boyunca takip etmişlerdir. Müdahale süresince vücut yağ kütlesindeki değişiklik, probiyotik grubunda (-0.61±1.94 kg) placebo grubuna (+0.13±1.64 kg) kıyasla önemli ölçüde (p=0.039) daha anlamlı olarak bulunmuştur. Vücut ağırlığı (p=0.012), BMI (p=0.011), bel çevresi (p=0.03), bel-boy oranı (p=0.033) değerlendirildiğinde probiyotik grup ve plasebo grup arasında farklar bulunmuştur.

Rabiei ve ark. (333) 46 metabolik sendrom hastasını probiyotiklerin metabolik sendrom bileşenleri üzerine etkisini araştırmak için 12 hafta boyunca takip etmişlerdir. Probiyotik takviyesi öncesi (81,3±3 kg) ve sonrası (77,7±3kg) vücut ağırlığında meydana gelen değişim istatiksel oalrak anlamlıdır (p<0,05). Metabolik sendrom hastalarında 12 hafta sonra beden kitle indekslerinde meydana gelen değişim -0,6 olmuştur (p<0,05) (14).

Bu çalışmada 4 haftalık süreçte $10x10^9$ CFU *(Lactobacillus acidophilus, L. helveticus, L. rhamnosus, L. plantarum, L.bulgaricus, L.reuteri, L. paracasei, L. brevis, Bifidobacterium longum, BB. infantis, BB. lactis, BB. Bifudum, Basillus subtilus, Streptococus thermophilus)* içeren probiyotik takviyesi metabolik sendrom hastalarına verilmiştir. Metabolik sendrom hastalarının vücut ağırlıklarında müdehale öncesi (85,63±15,58) ve müdahele sonrası (83,66±14,47) istatiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$). BKİ, bel çevresi uzunluğu ve kalça çevresi uzunluğunda sırasıyla 0,77kg/m^2, 2,45 cm, 2,55cm anlamlı düzeyde azalma görülmüştür ($p<0,05$). Bel çevresi ve kalça çevresinde paralel bir azalma görüldüğü için bel/kalça oranında (0,97±0,05) anlamlı bir sonuca varılamamıştır ($p>0,05$).

5.6.2. Düzenli Üzüm Çekirdeği Ekstratının Tüketiminin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendromun önlenmesi ve yönetiminde kalori kısıtlaması, davranış değişikliği, ilaçlar ve cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında, kilo vermek veya obezite ile ilgili koşulları iyileştirmek için fonksiyonel besin ve bioaktif bileşenlerin yeri her geçen gün daha fazla çalışmaya konu olmaktadır. Doğada yaygın olarak bulunan bitki kaynaklı polifenol flavononun kullanımı, birçok diyet müdahalesi arasında yan etkilerinin az olması sebebiyle ilgi uyandırmaktadır (334-337). Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstratı (GSE), üzüm çekirdeklerinden ekstrakte edilen bir flavonoid polifenolik bileşiktir. C4–C6 veya C4–C8 bağ bağlantıları yoluyla +kateşin, –epikateşin gallat, –epikateşin gallat ve epigallokateşinden oluşur. Monomer ve polimer formunda bulunur (338,339). GSE diğer bitki kaynaklı polifenollerle karşılaştırıldığında hipertansiyonun neden olduğu erken serebrovasküler hasarı modifiye etme, diyabetin ve komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi, egzersiz yorgunluğunun hafifletilmesi dahil olmak üzere daha yararlı sağlık özellikleri vardır. Obezite ve inflamatuar reaksiyonların önlenmesinde en etkili antioksidan olarak kabul edilmektedir (340-345). Bu üzüm çekirdeği ekstratının birçok farklı yolla metabolik sendrom bileşenlerinin etkili bir şeklide önlenmesine yardımcı olabileceği anlamına gelmektedir.

Akaberi ve Hosseinzadeh (346) yürüttükleri çalışmada üzüm polifenollerinin lipolizi arttırdığını, yağ dokusunda proliferasyonu ve lipogenezi azalttığını ve iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu arttırdığını bildirmişleridir. Mohammad ve ark. (347) 8 haftalık süreçte metabolik sendrom hastalarında günlük 100mg üzüm çekirdeği

ekstratının alımının insülin direnci üzerine etkisinin araştırıldığı randomize bir çalışma yürütmüşlerdir. Üzüm çekirdeği ekstratı grubundaki antropometrik ölçülerin iyileşmesi, plasebo grubuna göre daha iyi fakat anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Biesinger ve ark. (348) 4 haftalık süreçte hipertansif deneklerin randomize kontrollü bir çalışmasında antropometrik değişimleri incelenmiştir. Günlük 330mg üzüm çekirdeği verilen bireylerde 0,4 kg artış gözlemlenmiştir ($p>0,05$). Sivaprakasapillai ve ark. (152) 4 hafta süreyle 27 metabolik sendrom hastasıyla üzüm çekirdeği ekstratının kan basıncı üzerine etkisi üzerine çalışma yürütmüşlerdir. Çalışma örneklemini 300 mg/gün,150mg/gün ve plasebo olmak üzere üç grup oluşturmaktadır. Müdahale sonrası bireylerin antropometrik ölçümlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir.

Bu çalışmada 900 mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı alan metabolik sendrom hastalarında 4 haftalık müdahale sonrası 87,72±17,78 kg olan vücut ağırlığı 85,18±17,07 olarak istatiksel olarak anlamlı düzeyle azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Bireylerin bel çevresi uzunluk ortalamasında -3,2cm, kalça çevresi uzunluğunda ise -2,1cm değişim gözlenmiştir ($p<0,01$). 0,99±0,05 olan bel/kalça oranı 0,98±0,06 olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). Bireylerin BKİ ele alındığında vücut ağırlığında meydana gelen azalma ile birlikte -0,95 kg/m^2 değişim meydana gelmiştir ($p<0,01$). Üzüm çekirdeği ekstratının antropometrik parametreler üzerinde etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda sonuçların farklılık göstermesinin sebebi örneklemin büyüklüğüne, dozuna ve müdahalenin süresine bağlı olabilir.

Üzüm çekirdeği ekstratının insanların antropometrik parametreler üzerindeki etkilerini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma, 25 ve 100 mg/kg/gün üzüm çekirdeği polifenollerinin bel çevresi uzunluğu üzerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı ancak 200 mg/kg/gün GSE ile önemli ölçüde iyileşme olduğunu göstermiştir (349). Ratlarda oral düşük dozda (25 mg/kg/gün) üzüm çekirdeği ekstratının retroperitoneum, mezenter, epididim ve kasık bölgesindeki beyaz adipoz dokusunun boyunutunun azaldığı görülmüştür (350). 50/100/150 mg/kg/gün GSE arasında, 150 mg/kg/gün GSE, obez farelerde kan lipit seviyesini, vücut ağırlığını, glikozu ve insülin toleransını düşürmede en iyi etkiye sahip olduğu görülmüştür (351). Mitojenle aktive edilen protein kinazın (MAPK) önemli bir bileşini olan, stresle aktive edilen protein kinaz olarak bilenen JNK (c-Jun N-terminal kinaz) obez ratlarda anormal artışı söz konusudur (352,353). JNK proteini kodlayan genler JNK1, JNK2 ve JNK3'tür. JNK1 ve JNK2 tüm

vücut dokularında ifade edilirken, JNK3 yalnızca beyin, kalp ve testiste ifade edilir. Obez farelerde artmış lipid toksisitesi basıncı JNK'nın aktive olmasına yol açar ve JNK aktivasyonu insülin direncine neden olur. GSE'nin normal diyet ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde lipid birikimine etkilerini karşılaştırılmıştır. GSE'nin JNK yolu inhibisyonu aracılığıyla FA sentaz, C/EBPα protein ve MPARγ peroksidaz reseptör mRNA'sı gibi lipid üretimiyle ilişkili genlerin ifadesini azalttığı ve bu şekilde yağ birikimini azalttığı bulunmuştur (354-356).

5.6.3. Düzenli *Arthrospira platensis*nın Tüketiminin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Birçok bilimsel çalışma, *Arthrospira platensis*nın hipertansiyon, tip-2 diyabet, bazı kanser türleri, obezite, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi gibi durumlarda olumlu sağlık sonuçları olduğunu öne sürmektedir (357). *Arthrospira platensis* tüketimi aynı zamanda hastalık önleme potansiyeli de gösterir. Zambiyalı bebekler arasında üst solunum yolu enfeksiyonu morbiditesi önlenmesi ve motor beceri kazanımı üzerinde olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (358).

Zeinalin ve ark. (359) *Arthrospira platensisin* obez bireylerde antropometrik parametreler, serum lipidleri, iştah ve VEGF üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Bireylere 12 hafta boyunca günde 2x500mg *Arthrospira platensis* verilmiştir. Tedavi grubunun müdahale öncesi (89.62±11.54 kg.) ve müdahale sonrası (88.01±11.42 kg.) vücut ağırlığında istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,01$). Bireylerin bel çevresi uzunluğu müdahale öncesi (98.89±8.48 cm) ve müdahale sonrası (97.50±8.39) anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,01$). Beden kitle indeksinde (BKİ) müdahale öncesi (33.35±2.81) ve sonrası (33.35 ± 2.81) arasında anlamlı fark saptanmıştır. BKİ her iki grupta da önemli ölçüde azalmıştır. *Arthrospira platensis* ile tedavi edilen gruptaki ortalama azalma, plasebo ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, çalışmanın bulguları, günde 1000 mg'lık dozda *Arthrospira platensis* takviyesinin kilo düzenleme, serum toplam kolesterol ve iştah azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

Miczke ve ark. (360) *Arthrospira platensis* tüketiminin vücut ağırlığı, kan basıncı ve endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerini çift kör, plasebo kontrollü, randomize olarak yürütmüşlerdir. Çalışma örneklemi 2g/gün ve plasebo grubundan oluşturulmuştur. 80 kişi ile yürütülen çalışma 12 hafta sürmüştür. Çalışma sonun bireylerin antropometrik

değerleri incelendiğinde; müdahale öncesi 26.9±3,1 olan BKİ değeri, müdahale sonrası 25.0±2.7 olarak hesaplanmıştır ($p<0,05$). Vücut ağırlık ortalaması müdahale öncesi 75.5 ± 11.8 kg iken müdahale sonrası 70.5±10.3 kg olmuştur ($p<0,001$). *Arthrospira platensis,* beden kitle indeksi (BKİ) ve vücut ağırlığında azalmada önemli aktivite göstermiştir (5). İskemik kalp hastalığı olan hastalarda, *Arthrospira platensis* müdahalesi sonrasında önemli düzeyde kilo kaybı gözlemlenmiştir.

Szulınska ve ark. (361) 3 ay boyunca 50 birey ile obeziteyle ilişkili hipertansiyonda *Arthrospira platensis* takviyesinin varsayılan yararlı kardiyovasküler etkileri çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. Deney grubuna 2g/gün *Arthrospira platensis* verilmiştir. Üç ay süren *Arthrospira platensis* takviyesi sonrasında, *Arthrospira platensis* grubunda özellikle vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi uzunluğu gibi antropometrik parametrelerde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, *Arthrospira platensis* grubunda total kolesterol düzeyinde de anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

Mazokopakis ve ark. (362) 15 non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hastasında 6 ay süren 6 g/gün *Arthrospira platensis* müdahalesiyle antropometrik ve kan parametrelerindeki değişimi değerlendirmişlerdir. Müdahale öncesi (102.9±18.9kg) ve müdahale sonrası (94.6±17.1 kg) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Kilo kaybıyla beraber bireylerde HOMA-IR indeksinde anlamlı bir azalma (-19.6%) olduğu bildirilmiştir.

Moradi ve ark. (363) *Arthrospira platensis* takviyesinin obezite üzerindeki etkisini değerlendiren yayınlanmış randomize klinik çalışmaları özetlemek için sistematik bir inceleme ve meta analizi yapılmıştır. İncelenen beş çalışmanın (7 tedavi grubu) sonuçları, *Arthrospira platensis* takviyesi sonrasında vücut ağırlığında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (MD: -1.56 kg, %95 CI: -1.98 ile -1.14 arasında). Sağlık durumuna dayalı alt grup analizinde *Arthrospira platensis* takviyesi sonrası obez bireylerde (MD: -2.06 kg, %95 CI: -2.45 ile -1.68 arasında), fazla kilolu bireylere (MD: -1.28 kg, %95 CI: -1.62 ile -0.93 arasında) kıyasla vücut ağırlığı değişiminin daha fazla olduğunu ortaya konulmuştur. Ayrıca, birleştirilmiş analiz, *Arthrospira platensis* takviyesinin vücut yağ yüzdesinde (MD: -1.02, %95 CI: -1.49 ile -0.54 arasında) ve bel çevresinde (MD: -1.40, %95 CI: -1.40 ile -1.39 arasında) önemli bir azalma göstermiştir. Ancak vücut kitle indeksi ve bel kalça oranında anlamlı bir azalma görülememiştir.

Hernandez-Lepe ve ark. (364) 25 obez ve 27 aşırı kilolu bireyde fiziksel aktivite ve *Arthrospira platensis* takviyesinin vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerini sinerjik olarak iyileştirdiğini rapor etmişlerdir. Fiziksel aktivite yapan bireylere *Arthrospira platensis* takviyesinin verilmesi ile vücut ağırlığı anlamlı bir şekilde azalmış ve VO_2 max artmıştır. Bu bulguların obez bireylerde, fazla kilolu bireylerden daha belirgin olduğu bildirilmiştir.

Arthrospira platensis fusiformis, sindirimi kolay bir nutrasötik gıda yapan ince bir hücre duvarına sahiptir. Sindirimi kolay olması sebebiyle vücut ağırlığı düzenleme amacıyla besin takviyesi olarak tercih edilebilir. Yaşları 40 ile 60 arasında değişen 30 birey üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba üç ay boyunca günlük 2 g *Arthrospira platensis fusiformis,* ikinci gruba üç ay boyunca günlük 4 g *Arthrospira platensis fusiformis* ve üçüncü gruba plasebo verilmiştir. Her iki çalışma grubunda da vücut ağırlığındaki azalmanın, plaseboya kıyasla önemli olduğunu gözlemlenmiştir (365).

Bu çalışmada metabolik sendrom hastalarına 4x300mg/gün *Arthrospira platensis* tablet verilerek 4 hafta süreyle takip edilmiştir. *Arthrospira platensis* alan hastalarda müdahale öncesi (91,4±23,06 kg) ve müdahale sonrası (89,41±21,55 kg) vücut ağırlığında istatiksel olarak anlamlı azalma söz konusudur ($p<0,05$). Bel ve kalça uzunluklarında ki ortalama değişim sırasıyla -2,9cm ve -2,75 cm olarak hesaplanmıştır ($p<0,05$). Bel ve kalça çevresinde paralel bir azalma olduğu için bel/kalça oranında anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p>0,05$). Bireylerin vücut kitle indeksleri müdahale öncesi 35,31±7,92 kg/m^2 iken müdahale sonrası 34,43±7,55 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır ($p<0,05$).

Fujimoto ve ark. (366) metabolik sendrom hastası farelerde non-alkolik steatohepatit (karaciğer yağlanması), visceral yağ dokusunda makrofaj birikimi ve kanda leptin düzeyleri araştırmak amacıyla dört grup oluşturmuştur. Bir grup metabolik sendrom oluşturulan ratların, günlük tüketmesi gereken besinlerin içerisine %5 *Arthrospira platensis* eklemişlerdir. Çalışma sonunda *Arthrospira platensis* verilen ratlar, hem pioglitazon hem de MSG (monosodyum glutamat) gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu görülmüştür ($p<0,05$). *Arthrospira platensis,* makrofajların viseral yağa infiltrasyonunu azaltır. Karaciğerde lipid birikimini ve oksidatif stresi önler. Böylece vücut ağırlığının azalmasını sağlar.

Arthrospira platensis yüksek antioksidan içerdiğine sahiptir. Antioksidanların obezite tedavisinde lipaz inhibitörü etkisi, gıda alımını baskılayıcı etkisi, adiposit farklılaşmasını inhibe edici etkisi, enerji harcamasını uyarıcı etkisi ve lipid metabolizmasını düzenleyici etkisi gibi farklı mekanizmalarla etkili olduğu çalışmalarda desteklenmektedir (367). *Arthrospira platensis* ile sağlanan vücut ağırlığındaki azalma, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmiterleri doğrudan etkileyen L-tirozin ve L-fenilalanin dahil olmak üzere, esansiyel ve non-esansiyel amino asitlerin yüksek içeriği ile ilişkili olabilir (365). *Arthrospira platensis* takviyesi, beynin iştah merkezi üzerinde etkili olan ve vücut ağırlık artışını baskılayıcı olarak işlev gören güçlü bir kolesistokinin hormonu tetikleyicisi olan fenilalanin içerir (367-369). *Arthrospira platensis*nın vücut ağırlığı üzerinde etkisinin düşük yağ ve karbonhidrat içeriğine karşılık yüksek protein içermesi ile açıklanabilir (362). Bazı insan çalışmaları ise *Arthrospira platensis* takviyesinin alınmasıyla antropometrik indekslerde herhangi bir gelişme olmadığını bildirmiştir (362,370). Yine de *Arthrospira platensis* insan vücut ağırlığına etki mekanizmasını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu sonuçlardaki çelişki, çalışmalarda kullanılan farklı *Arthrospira platensis* dozları ve çalışmaların farklı süreleri nedeniyle olabilir.

Üç deney grubunda da verilen besin takviyesi farketmeksizin müdahale sonrası antropometrik ölçümlerde müdahale öncesi değerlerine göre anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Antropometrik ölçümlerin müdahale öncesi ve sonrası değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Elde edilen verilen besin takviylerinin matabolik sendrom hastalarında antropometrik indeksler üzerinde olumlu etkisi olduğu yönündeki çalışmaları desteklemektedir.

5.7. DÜZENLİ PROBİYOTİK, ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRATI VE *ARTHROSPİRA PLANTENSİS* TÜKETİMİNİN BİYOKİMYA VE METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.7.1. Düzenli Probiyotik Tüketiminin Biyokimya ve Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendroma yatkınlığın insan mikrobiyotası, genetik faktörler ve diyet arasındaki karmaşık etkileşimlerle modüle edildiği gözlemlenmiştir. Son araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler tarafından

manipülasyonunun MetS yönetimi için umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (371).

Glikoz homeostaz mekanizması, kan glikoz seviyelerini belli bir aralıkta tutmak için hormonlara ve besinlere yanıt verir. Ancak, tam olarak düzenleyici mekanizma ve bu mekanizmadaki hataların nedenleri henüz keşfedilmemiştir. Glukoz homeostazındaki dengesizliklerin önlenmesi ve tedavisinde bazı gelişmeler olsa da birçok hasta için mevcut tedaviler tatmin edici iyileştirmeler sağlamamaktadır. Bu durum, diğer tedavi stratejilerine olan ilgiyi artırmıştır. Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyotası ile glikoz homeostazı arasındaki ilişki giderek daha fazla çalışmaya konu olmaktadır. Bağırsak mikrobiyota bileşiminin nispi oranlarındaki değişim, yararlı bir simbiyotik ilişkide dengesizlik yaratabilir, enflamasyona sebep olabilir ve böylece diyabet gelişimine katkıda bulunabilir (372-374).

Firouzi ve ark. (375) glukoz homeostazını modüle etmede probiyotiklerin rolüne ilişkin hayvan ve insan çalışmalarının sonuçlarını gözden geçirmişlerdir. Zaman sınırlaması olmaksızın çoklu veri tabanları kullanılarak sistematik bir literatür taraması yapılmış ve glikoz homeostazı, enflamatuar belirteçler, lipid profili, vücut ağırlığı ve enerji alımı ile ilgili parametreler değerlendirilmiştir. 16 hayvan çalışması ve 3 insan çalışması incelendiğinde probiyotik takviyesi alımının, glikoz homeostazıyla ilgili en az bir parametrede iyileştirici etkisi olduğu görülmüştür. Hayvan modelinde enflamatuar belirteçler ve lipid profili önemli ölçüde iyileşirken, insan çalışmalarından elde edilen veriler tartışmalı olduğu bildirilmiştir.

Tonucci ve ark. (376) tarafından gerçekleştirilen klinik çalışma, günlük olarak *L. acidophilus La-5* ve *B. animalis subsp lactis BB-12* içeren probiyotik fermente süt tüketiminin tip-2 diyabetli bireylerde glisemik kontrolü iyileştirdiği sonucuna ulaşmışlardır. Bu bulgular, içecekteki probiyotik mikroorganizmaların diyabetin kontrolüne katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Araştırmacılar, bağışıklık modülasyonunun probiyotik suşlarla takviye edildikten sonra gelişmiş glisemik kontrole katkıda bulunduğunu varsaymaktadır. Bu bağlamda, glisemik kontrol, insülin direnci ve glikoz homeostazına doğrudan katkıda bulunan adiponektin, resistin, IL-6(interlökin-6) ve TNF-α gibi bir dizi anahtar inflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin etkileşimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (377).

Takviye suşları ile birlikte alınan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*, bağırsak mikrobiyotasında GLP-1 üretimini indükleyen SCFA ve bütiratın yükselmesi nedeniyle glikoz toleransını iyileştirme eğilimindedir (326).

Ardeshirlarijani ve ark. (378) tip 2 diyabetli hastaların probiyotik takviyesinin etkilerini ele alan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizini yapmışlardır. Araştırmacılar, yapılan çalışmalar sonucunda probiyotik takviyesi almanın açlık glukoz seviyesinde hafif bir azalma ve oksidatif stres biyobelirteçlerinde düzelme tespit etmiştir (6).

Rabiei ve ark. (379) 46 metabolik sendromlu kadın ile probiyotilerin açlık kan şekeri üzerine etkisini araştırmışlardır. *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, Lactobacillus bulgaricus* içeren 2×10^8 CFU/gün pobiyotik takviyesi verilmiştir. Bireylerin 12 haftalık süre sonunda 146,6±7 mg/dL olan açlık kan şekeri 135±7 mg/dL olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). İnsülin seviyesinda müdahale öncesi (23,7±2 µIU/mL) ve sonrası (23,7±2 µIU/mL) kıyaslandığında anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). 8,5±0,7 olan HOMA-IR seviyesi 5,5±0,5 seviyesine inmiştir ($p<0,05$).

Cicero ve ark. (380) 60 metabolik sendrom hastası ile probiyotik takviyelerin metabolik sendrom bileşenleri üzerindeki etkilerini randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir klinik çalışma ile incelemişlerdir. 14 günlük diyet ve fiziksel aktivite standardizasyonundan sonra 60 metabolik sendromlu hasta, *Lactobacillus plantarum PBS067, Lactobacillus acidophilus PBS066 ve Lactobacillus reuteri PBS072*'den oluşan bir probiyotik (6×10^9 CFU/gün) formül ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Probiyotik deney grubunun 103.9±4.1 mg/dL olan açlık kan glukozu 15 günlük standardizasyon sonrası 103.9±4.1 mg/dL hesaplanmıştır. 8 haftalık probiyotik takviyesi ile açlık kan glukoz seviyesi 99.5±3.6 mg/dL olmuştur ($p<0,05$). Bireylerin açlık plazma insülin seviyesi istatiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p<0,05$).

Kobyliak ve ark. (381) 53 tip 2 diabetus mellituslu hasta ile probiyotik takviyesinin glisemik kontrolle ilişkili parametreler üzerinde etkiyi araştırmışlardır. $11x10^9$ CFU/gün probiyotik kapsül (*Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Propionibacterium*) verilerek, 8 hafta boyunca takip edilmiştir. Müdahale sonrası

HOMA-IR'nin 6,85±0,76'dan 5,13±0,49'a (p=0,047) önemli ölçüde azalma görülmüştür. HbA1c ise plasebo ve probiyotik gruplarında sırasıyla %0,09 (p=0,383) ve %0,24 (p=0,068) azalmıştır. Ek olarak, kronik sistemik inflamatuar durum belirteçlerinden yalnızca TNF-α ve IL1β, probiyotiklerle tedaviden sonra önemli ölçüde değiştiği görülmüştür (p<0,05).

Khalili ve ark. (382) Tip2 diyabetli hastalarda *Lactobacillus casei 01*'in besin tüketimi, vücut ağırlığı ve glisemik kontrol üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Deney gurubu ve konrol grubundan oluşan bireyler 8 hafta takip edilerek $1x10^8$ probiyotik kapsül ve plasebo(maltodesktrin) verilmiştir. *Lactobacillus casei 01* takviyesi, tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında besin alımını ve vücut ağırlığını etkileyerek fetuin-A ve SIRT1 düzeylerini düzenlemiştir Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında serum fetuin-A düzeyi, açlık kan şekeri, insülin konsantrasyonu ve insülin direnci anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla p=0,023, p=0,013, p=0,028; p=0,007). probiyotiklerin Fetuin-A ve SIRT1 seviyelerini etkilemesi, diyabet yönetiminde bilinen yeni bir probiyotik etki mekanizmasını ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada probiyotik takviyesi deney grubuna 4 hafta boyunca 14 cins canlı bakteri (*Lactobacillus Acidophilus La-14, Lactobacillus Helveticus, Lactobacillus Rhamnosus Lr-32, Bifidobacterium Longum BI-05, Bifidobacterium Infantis BI-26, Bifidobacterium Lactis BI-04, Bacillus Subtilis* vs.) bulunduran $10x10^9$ CFU/gün kapsül verilmiştir. Deney grubunun açlık kan gliloz seviyesi müdahale öncesi (131,2±56,9 mg/dL) ve sonrası (122,25±28,9 mg/dL) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülememiştir (p= 0,940). Probiyetiklerin, kan glukozu üzerinde birçok etki mekanizması olmasına rağmen anlamlı sonuç alınamamasının sebebi kullanılan probiyotik kapsülün içeriğine, müdahale süresi ve örneklem sayısınının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bunun için daha kapsamlı bir çalışma yürütmek gerekmektedir.

Bernini ve ark. (383) probiyotik (*B. lactis HN019*) tüketiminin metabolik sendromun klasik parametreleri ve diğer ilgili kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için 50 birey ile bir çalışma yürütmütmüşlerdir. 45 gün takip edilen hastalara $2.72x10^{10}$ CFU/gün canlı bakteri içeren 80 mL süt verilmiştir. Müdahale sonrası açlık kan glukoz seviyesinde anlamlı bir azalma görülememiştir (p=0.424). Vücut kitle indeksinde (p=0,017), toplam kolesterolde (p=0,009), düşük yoğunluklu

lipoproteinde (p=0,008), tümör nekroz faktörü-a (p= 0.033) ve interlökin-6 (p= 0.044) proinflamatuar sitokinlerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Bağırsak mikrobiyotası, birçok farklı biyokimyasal reaksiyondan sorumlu olup, metabolik durumun önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir (384). Disbiyozis olarak bilinen mikrobiyota düzensizliği, bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar başta olmak üzere birçok farklı hastalığın ortaya çıkışını ve bunun sonucunda ortaya çıkan komplikasyonları doğrudan etkileyebilmektedir. Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların öncüsü ve bileşeni olan dislipideminin, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevindeki değişikliklerden kaynaklanabilmektedir (385).

Probiyotik ve prebiyotik takviyesinin dislipidemi tedavisinde potansiyel olarak etkili bir ajan olduğu bildirilmektedir (386). Yapılan 14 çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir derlemede, probiyotik takviyesinin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritleri önemli ölçüde azalttığı ve HDL kolesterolü artırdığı belirlenmiş ve antropometrik değişkenler, glisemik kontrol, oksidatif stres, inflamasyon ve bağışıklık sistemi üzerinde bazı faydalar gözlemlenmiştir (387).

Dislipidemi ve diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların tedavisine yardımcı olmak için hastaların lipid profillerini kontrol etmek ve iyileştirmek için yeni terapötik yöntemlere olan ihtiyaç ve önem arz etmektdir. Bu sebeple dislipidemi önlem ve tedavisinde, bağırsak mikrobiyatasında probiyotikler ile iyileştirme sağlanmaktadır (388). Dislipideminin etiyolojisi çoğunlukla genetik veya yaşam tarzıyla ilgili olsa da (aşırı doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol alımı ile sedanter yaşam tarzı), mikrobiyota fermantasyonu tarafından üretilen SCFA'lar da kan lipitlerinin düzenlenmesinde rol oynayabilir (389).

Kolesterol düşürücü etkinin hangi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği tam olarak anlaşılamamış olsa da, kan lipidlerinin etkilendiği kabul edilmektedir. Safra tuzu hidrolaz (BSH) içeren probiyotikler (örn. *laktobasiller ve bifidobakteriler*), enterohepatik dolaşımda kolesterol emilimini baskılayan safra asidi dekonjugasyonunu artırır. Enterohepatik dolaşımın engellenmesi, dolaşımdaki kolesterolü kullanan daha fazla safra asidinin sentezini sağlar. Probiyotikler kolesterolü hücre zarlarına bağlar ve emilim için mevcut bağırsak kolesterol havuzunu azaltır. Probiyotikler, kolesterol sentezi yolunun hız sınırlayıcı bir adımı olan hidroksimetilglutaril CoA redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini azaltan propiyonat gibi SCFA'lar üretir (390-392).

Probiyotiklerin hipokolesterolemik etkileri hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak araştırmalarda çelişkili sonuçlar gözlemlenmiştir (387).

Dekonjuge safra tuzları, konjuge safra tuzlarına göre daha az verimli bir şekilde geri emilir. Bu durum, safra asitlerinin yeni sentezi sırasında kolesterol talebini artırarak veya kolesterol çözünürlüğünü azaltarak serum kolesterolünde bir düşüşe yol açabilir (393). Yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetler, peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör γ (PPARγ), CAAT/enhancer-binding protein α (C/EBPα) ve sterol düzenleyici element bağlayıcı transkripsiyon faktörü 2 (SREBF2) ile adipogenezi teşvik eden ve Açil CoA oksidaz, hormona duyarlı lipaz ve adenilil siklaz ile lipogenezi teşvik eden genlerin ekspresyonunu artırır. Ancak probiyotiklerin bu genlerin ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı ve yağ asidi oksidasyonunu indükleyen faktörlerin (PPARa ve karnitin palmitoiltransferaz-1A (CPT-1A)) gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (394)

Probiyotikler, enteroendokrin L hücreleri üzerindeki GPR-43 reseptörünü aktive eden ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) salgılanmasına neden olan SCFA'yı arttırır. GLP-1 pankreatik beta hücre kütlesini arttırır, insülin sekresyonunu arttırır, mide boşalmasını ve gıda alımını inhibe eder (395).

Guo ve ark., probiyotiklerin kan lipitleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizini gerçekleştirmiştir. Çalışma sonunda, probiyotiklerin normal, sınırda yüksek ve yüksek kolesterol düzeyleri olan deneklerde LDL ve TC konsantrasyonlarını azalttığını bildirmişlerdir (396).

Bernini ve ark. (383) probiyotik mikroorganizmaların MetS parametreleri ve diğer kardiyovasküler riskler üzerindeki yararlı etkileri araştırmak için 51 denek ile çalışma yürütmüştür. 45 gün boyunca deneklere $2{,}72 \times 10^{10}$ CFU *B. lactis HN019* içeren 80 mL fermente süt verilmiştir. Müdahale sonrası total kolestrol ($p=0{,}009$), LDL kolesterolde($p=0{,}008$) anlamlı iyileşme görülmüştür. Trigiliserid düzeyinde artış, HDL kolesterol seviyesinde azalma görülmüştür ($p>0{,}05$).

Razmpoosh ve ark. (397) probiyotiklerin tip 2 diabetus mellituslu hastaların plazma lipid profiline etkisini ele almışlardır. Randomize çift kör kontrollü çalışma 60 hasta üzerinde 6 hafta süre ile gerçekleştirilmiştir. Probiyotik takviyesi, 7 canlı suş *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 CFU), *Lactobacillus casei* (7×10^9 CFU), *Lactobacillus rhamnosus* ($1{,}5 \times 10^9$ CFU), *Lactobacillus bulgaricus* (2×10^8 CFU), *Bifidobacterium*

breve (3×10^{10} CFU), *Bifidobacterium longum* (7×10^{9} CFU), Streptococcus termophilus ($1,5\times10^{9}$ CFU) içermektedir. Müdahele öncesi trigliserid (141.8±62.3 mg/dl), total kolesterol(149.3±36.3mg/dl), HDL kolesterol(44.2±11.7mg/dl) ve LDL koslesterol (78.8±25.1 mg/dl) seviyeleri müdahale sonrası sırasıyla 135.3±61.3 mg/dl, 151.4±35.2mg/dl, 46.3±10.8 mg/dl, 75.2±23.8 mg/dl olmuştur. Trigiliserid ve LDL kolesterol seviyesinde azalma olsada anlamlı değildir ($p>0,05$). Total kolesterol seviyesinde artış görülmüştür. HDL kolestrol seviyesindeki artış istatiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$).

Probiyotiklerle bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, metabolik hastalıkların yönetimi için umut vaat eden bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ancak tür ve suşa özgü yanıtları nedeniyle yeni probiyotik suşlarının izolasyonu önem kazanıyor. Khanna ve ark., *Lactobacillus penktosus GSSK2, Lactobacillus fermentum PUM* ve *Lactobacillus plantarum GS26A*'nın yüksek yağ içeren diyet (HFD) ile indüklenen metabolik sendrom üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma tasarlanmıştır. Erkek sprague dawley (SD) ratları 12 hafta boyunca takip edilmiştir. Müdaha sonrası konrol ve yüksek yağ içeren diyet grubana kıyasla tüm probiyotiklerin trigiliserid seviyelerinde istatisel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,05$). LDL kolesterol ve HDL kolestrol seviyeleri incelendiğinde anlamlı bir sonuca varılamamıştır ($p>0,05$). Total kolestrol seviyesi ele alındığında *Lactobacillus plantarum GS26A* ve *Lactobacillus pentosus GSSK2* probiyotik takviyelerinde anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,05$) (398).

Karamali ve ark. (399) GDM (Gestasyonel diabetes mellitus) hastalarında probiyotik takviyesinin glisemik kontrol ve lipid profilleri üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla deney (n:30) ve konrol grbundan(n:30) oluşan bir çalışma yürütmüşlerdir. Deney grubuna 6 hafta boyunca *Lactobacillus acidophilus* (2×10^{9} CFU/g), *L. casei* (2×10^{9} CFU/g) and *Bifidobacterium bifidum* (2×10^{9} CFU/g) içeren probiyotik takviyesi verilmiştir. Müdahale sonrası veriler incelendiğinde probiyotik takviyesi ile LDL kolestrol seviyesinde istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). Trigiliserid sevitesinde azalma, total kolestrol ve HDL kolesterol seviyelerinde ise artış görülmüştür ($p>0,05$).

Mohamadshahi ve ark. (400) tip 2 diabetes mellitus hastalarında probiyotik ve konvansiyonel yoğurdun lipit profili üzerindeki etkisini karşılaştırmak amacıyla çalışma yürütmüştür. Müdahale grubundaki denekler (n:22) 8 hafta boyunca *Lactobacillus*

acidophilus La-5 ve *Bifidobacterium lactis Bb-12* içeren 300 g/gün probiyotik yoğurt, kontrol grubundaki denekler(n:22) 300 g/gün konvansiyonel yoğurt verilmiştir. Müdahale sonrası total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyesinde anlamlı düzeyde iyileşme görülmüştür ($p<0,05$). Trigiliserid seviyesinde azalma olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). LDL-C/HDL-C oranı müdahale öncesi 3.13±1.00 iken müdahele sonrası 2.07±0.71 olduğu görülmüştür (13). LDL-C/HDL-C oranı yüksek kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılmaktadır. 0,5-3,0 refarans aralığı hedeflenmektedir.

İvey ve ark. (401) yoğurt veya kapsül şeklinde sunulan *Lactobacillus acidophilus La5* ve *Bifidobacterium animalis subsp lactis Bb12*'nin kan basıncı ve serum lipid profili üzerindeki etkisini araştırmıştır. 156 fazla kilolu erkek ve kadın, 6 haftalık çift kör, faktöriyel, paralel bir çalışmaya randomize edilmiştir. Dört müdahale grubu oluşturulmuştur. A) probiyotik yoğurt+probiyotik kapsüller; B) probiyotik yoğurt+plasebo kapsülleri; C) kontrol sütü+probiyotik kapsüller; ve D) kontrol sütü+ plasebo kapsülleri verilen gruplar çalışma örneklemini oluşturmuştur. Kontrol sütü ile karşılaştırıldığında, probiyotik yoğurt lipid konsantrasyonlarını önemli ölçüde iyileşme sağlanmamıştır ($p> 0,05$). Benzer şekilde, plasebo kapsüllerle karşılaştırıldığında, probiyotik kapsüllerin takviyesi toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve trigliserit konsantrasyonlarını anlamlı bir değişilik olmamıştır ($p> 0,05$).

Bu çalışmada verilen deney grubuna $10x10^9$ CFU/gün probiyotik takviyesi 4 hafta süreyle verilmiştir. HDL kolesterol seviyesi müdahale öncesi 52,00±13,77 mg/dL iken müdahele sonrası 54,70±14,54mg/dL olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir ($p=0,029$). LDL kolesterol seviyesi müdahale öncesi 120,50±34,56 mg/dl iken müdahele sonrası 99,65±34,90 mg/dL olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,002$). Total kolesterol seviyesi müdahale öncesi 213,10±46,32 mg/dL iken müdahele sonrası 191,15±41,73 mg/dL olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,004$). Trigiliserid seviyesi müdahale öncesi 208,80±101,24 mg/dL iken müdahele sonrası 183,40±79,42mg/dL olarak azalmıştır fakat istatistik olarak anlamlı sonuçlanmamıştır ($p=0,171$).

Bu çalışmadaki örneklem büyüklüğü, ana sonuç değişkenlerindeki istatistiksel olarak anlamlı etkileri ayırt etmek için yeterli gücü sağlasa da, bazı değişiklikler anlamlı olmaya yakın olması sebebiyle daha büyük örneklem ile çalışılarak daha iyi sonuçlar elde

etmek mümkündür. Çalışmaya katılan bireylerin takviye öncesi ve sonrası kolon mikroflorasını değerlendirememiz kısıtlılıklardan biridir. Kullanılan probiyotik aktif bakteri cinsinin ve dozunun çalışma sonuçlarını doğrudan etkilediği görülmektedir. Bireylerin yaşı, cinsiyeti, beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivie durumu vb. birçok faktör çalışmanın sonuçlarını değiştirme potansiyeline sahiptir. Metabolik sendromla ilişkili hastalıkları olan hastaların tedavisinde insan bağırsak mikrobiyomunun potansiyel uygulamaları hakkında kesin sonuçlara ulaşmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Metabolik sendrom, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede belirgin bir artışa neden olan obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik anormalliklerin eş zamanlı olarak ortaya çıkması ile karakterize edilir (21,22,402). Hipertansiyon en sık görülen metabolik sendrom bileşenlerinden biridir. Hipertansiyon hastalarının üçte birinin metabolik sendrom olduğu bildirilmiştir (4,5). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Kalp Derneği tarafından sunulan metabolik sendrom tanımında yüksek tansiyon yer almaktadır (21,22,242,402). Çeşitli çalışmalar, hipertansiyonu olan bireylerde dislipidemi, insülin direnci, glukoz intoleransı, abdominal obezite, hiperürisemi ve proinflamatuar durum gibi ilişkili kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin görülme sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir (38,403,404).

Japonya'daki 12 kırsal bölgede gerçekleştirilen 11,302 kişi ile Jichi Tıp Fakültesi Kohort Çalışması'nda, ATP III kriterlerine göre tanımlanan Metabolik Sendrom (MetS) prevalansı, normotansif bireylerde %3.4, tedavi edilmemiş hipertansiyonlu bireylerde %16.4 ve tedavi edilen hipertansiyonlu bireylerde %24.8 olarak bulunmuştur (405).

Metabolik sendromda hipertansiyon gelişiminin temelinde birçok mekanizmalarının olduğu bildirilmektedir. Yüksek kan basıncı ile obezite arasındaki ilişkiyi açıklamak için birkaç mekanizma önerilmiştir. Bunlar arasında (muhtemelen insülin direncinden kaynaklanan) sodyumun böbreklerde artan reabsorpsiyonu, intravasküler hacmin genişlemesi, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, adipöz dokudan anjiyotensinojenin salınımı ve insülin direnci yer almaktadır. Bu faktörlerin bir araya gelerek kan basıncını yükseltmeye katkıda bulunduğu çalışmalar tarafından desteklenmektedir (13,406).

GOOD (Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with Hypertension Disease) araştırmasında Avrupa'da 12 ülkede erişkin hipertansif hastalarda kardiyometabolik risk profili ve kan basıncı (KB) düzeyleri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda metabolik sendromlu ve/veya diyabetli hipertansif hastalarda, sadece esansiyel hipertansiyonu olanlara göre kan basıncı kontrolünün önemli ölçüde daha kötü olduğunu görülmüştür (407).

Laktobasiller ve *bifidobakteriler* gibi belirli probiyotik suşlar, potansiyel hipotansif etkiler göstermiş olan SCFA'ları, CLA, GABA ve ACE inhibitör peptitleri üretme potansiyeline sahiptir (15-18). Bu nedenle, biyoaktif peptitler bakımından zenginleştirilmiş fermente ürünler hipertansiyonu kontrol altında tutmak için doğal diyet kaynakları olarak kabul edilir (19). Ekzopolisakkaritler, CLA,74 ve GABA üretimi gibi belirli özelliklere sahip probiyotik kültürler, konak lipid metabolizmasını ve bağırsak mikrobiyal kompozisyonlarını olumlu yönde etkiler. Bağırsak mikrobiyatası tarafından üretilen SCFA'lar, özellikle propionat, Gpr41 ve Olfr78 reseptörleri aracılığıyla kan basıncı seviyelerini modüle eder (408-411).

Seppo ve ark. (412) *Lactobacillus helveticus LBK-16H* fermente sütün hipertansiyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla çalışma yürütmüştür. Çalışma, 17 hafif hipertansif gönüllü ile 4 haftalık hazırlık dönemi, 8 haftalık tedavi ve 4 haftalık takip dönemini içerkmektedir. Çalışma grubuna (ortalama kan basıncı:148/94) günde 150 ml fermente süt verilmiştir. 8 haftalık tedavi sonrası *L. helveticus LBK-16 H* ile fermente edilem süt ile verilen bireylerin kan basıncı kontrol gurbuna kıyasla anlamlı düzeyde düşmüştür ($p<0,05$). *L. helveticus LBK-16 H* ile fermente edilmiş süt, biyoaktif tripeptidler, izolösil-prolil-prolin ve valil-prolil-prolin içermesi sebebiyle hipertansiyon tedavisine destek olabilecek bir yöntem olabileceği bildirilmektedir. Başka bir çalışmada, tripeptit içeren *L. helveticus* ve *Saccharomyces cerevisiae* ile fermente edilmiş süt verilen hafif hipertansif erkeklerde (23-59 yaş arası) ortalama SBP 5,2±8,0 mmHg ve DBP 1,7mmHg azalma kaydedilmiştir (413).

L. casei suşu Shirota ve *Lactococcus lactis YIT 2027* ile fermente edilmiş ve gama aminobütirik asit (GABA) (1 mg/mL) ile zenginleştirilmiş süt, hafif hipertansif hastalarda ortalama SBP'yi 17,4±4,3 mmHg ve DBP'yi 7,5±5,7 mmHg önemli ölçüde azaltmıştır (411) .

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum 299v* (2×1010/CFU/mL/gün) fermente gıda ürününün 36 sigara içen kişi tarafından 6 hafta boyunca tüketilmesi, SBP'yi (13±4 mmHg, P<0.001) önemli ölçüde azaltmıştır (414).

Moludi ve ark. (415) koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda probiyotik takviyesi ve kilo kaybı programının antropometrik ve metabolik sendrom (MetS) indeksleri üzerine araştırma yürütmüşlerdir. randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma 44 aşırı kilolu KAH hastası ile 12 hafta sürmüştür. Müdahale süresince deney grubuna $1,6x10^9$ *Lacticaseibacillus rhamnosus gg* verilmiştir. müdahale sonrası 82.9±10.9 mmHg olan DBP seviyesi 78.48±7.6 mmHg olmuştur (p>0,05). 128.4±19.6 mmHg olan SBP seviyesi 120.71±3.8 mmHg olarak istaitksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (p<0,05).

Bernini ve ark. (383) *B. lactis HN019* içeren süt tüketiminin MetS'in klasik parametreleri ve diğer ilgili kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için çalışma yürütmüştür. 51 metabolik sendrom hasta ile yürütülen bu çalışma 6 hafta sürmüştür. Müdahale süresince $3,4x10^8$ CFU *B. animalis ssp. lactis ssp. nov. HN019* içeren 80ml süt deney grubuna verilmiştir. Müdahale sonrası deney ve kontrol grubu verileri incelendiğinde SBP ve DBP düzeylerinde istatiksel düzeyde anlamlı bir sonuç alınamamıştır.

Rabiei ve ark. (333) metabolik sendromlu hastada simbiyotik tedavinin antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu ve kan basıncı üzerindeki etkileri araştırmıştır. 40 kişiden oluşan müdahale ve plasebo gruplara 12 hafta boyunca sırasıyla 2 probiyotik kapsül veya 2 plasebo kapsül verilmiştir. Bireyler başlangıç, 6 hafta ve 12. hafta olarak üç kere değerlendirilmiştir. Müdahale sonrası deney grubunda sistolik kan basıncında meydana gelen değişim başlangıç ve 6. haftaya kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0,05). Diastolik kan basıncında meydana gelen azalma başlangıca kıyasla anlamlı sonuçlanmıştır (p<0,05).

Yapılan çalışmalar, genel sağlık durumunu iyileştirmek ve KVH geliştirme riskini azaltmak için probiyotiklerin antihipertansif aktivitesini ve probiyotik fermente gıdaların tüketimini desteklemektedir. Probiyotiklerin uygulanması yoluyla hipertansiyonun düzenlenmesinin, lipid seviyelerinin, trigliserit seviyelerinin iyileştirilmesi, safra asidi dekonjugasyonu ve vücut kitle indeksinin kontrol edilmesi gibi birkaç farklı mekanizma

ile çapraz bağlı olması dikkat çekicidir. Ek olarak, besinlerin emilimindeki artış, fitoöstrojenler ve plazma glikoz seviyelerindeki azalma da kan basıncı düzenlemesindeki probiyotik etkiyi etkileyebilir (416). Ayrıca, hipertansiyonun düzenlenmesinde probiyotiklerin etkisini öne sürmek için daha fazla klinik çalışmada kapsamlı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir (415).

5.7.2. Düzenli Üzüm Çekirdeği Ekstratı Tüketiminin Biyokimya ve Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Üzüm çekirdeği (Vitis vinifera Linn.), flavonoidler, proantosiyanidinler ve prosiyanidinler dahil olmak üzere çeşitli vitaminler, mineraller ve polifenoller için zengin bir kaynaktır (417).

Çok sayıda çalışma, üzüm çekirdeği ekstratının (GSE) trombosit agregasyonunu önleyici, antioksidan, kardiyoprotektif etkisi olduğunu, endotel fonksiyonunu düzenlemede iyileştirici etkileri olduğunu, öğün sonrası hiperkolesterolemiyi azalttığını ve insülin direncini önlediğini göstermiştir (418-424). GSE takviyesinin, bağırsak a-glukosidazlarına, pankreatik a-amilaz aktivitelerine karşı olumlu inhibitör etki gösterdiği bildirimiştir. Başka bir araştırma, GSE'nin obez tip 2 diyabetik deneklerde inflamasyon ve glisemi belirteçlerini önemli ölçüde iyileştirdiğini ve plazma fruktozaminini azalttığını göstermiştir (151,425).

Bir çalışma, üzüm çekirdeği polifenolik ekstraktının bir safra asidi reseptör modülatörü olduğunu ve enterohepatik safra asidi resirkülasyonunun azalmasına neden olarak serum trigliserit ve toplam kolesterol seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (426).

Domuzların deri altı yağ dokusundan izole edilen primer preadipositlere üzüm çekirdeği polifenol ekstresi uygulanmasının lipit birikimini azalttığı, PPAR γ ve yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün (FABP4) mRNA ifadelerini düşürdüğü ve triasilgliserol biyosentez yolağındaki en önemli enzimlerden biri olan gliserol-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (427).

Üzüm çekirdeği polifenolik ekstraktının sıçanlarda GLP-1 sinyalizasyonu yoluyla gıda alımını doza bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (428).

Bir çalışmada, üzüm çekirdeği ekstraktının, reaktif bir oksijen türü olan peroksinitrit tarafından indüklenen oksidatif stres koşulları altında insan plazmasındaki tiyol oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (429).

Üzüm çekirdeği ekstraktındaki proantosiyanidinler güçlü antioksidan özelliklere sahiptir ve metal iyon şelatörlerdir. Antioksidan enzimlerin üretimini indükleyebilirler. Bu nedenle, bu bileşikler üzüm çekirdeği ekstresi verilen grupta disülfitin azaltılmasında etkili olmuş olabilir (430).

Proantosiyanidin B2'nin α-glikozidaz aktivitesini inhibe ederek hiperglisemiye karşı korunmada faydalı olduğu belirtilmektedir (431).

Yapılan çalışmalar, polifenolik bileşikler açısından zengin fonksiyonel besinlerin tüketiminin, tip 2 diyabet geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (2-4). Özellikle polifenollerin α-glukosidaz ve α-amilaz'ı inhibe ederek karbonhidrat sindirimini ve emilimini geciktirebildiğini, dolayısıyla postprandiyal hiperglisemiyi azaltarak diabetes mellitus gelişimini engelleyebileceğini birçok çalışma ortaya koymuştur (432-435).

Bir flavonoid sınıfı olan prosiyanidinlerin glisemiyi iyileştirdiğini ve dipeptidil-peptidaz 4 (DPP4) aktivitesi üzerindeki kanıtlanmış inhibitör etkileriyle bağlantılı inkretin benzeri bir etki sergilediği çalışmalarla desteklenmektedir. Gonzalez-Abuin ve ark., üzüm çekirdeği ekstresinin (GSE) plazma inkretin seviyelerini modüle edip etmediğini ve ilgili mekanizmaları belirlemeye çalışmışlardır. Çalışmanın örneklemini kontrol, üzüm çekirdeği ekstratı ve vildaglipin grubu oluşturmaktadır. Deney gruplarına 1 gram/kg bw *Arthrospira platensis*, diğer gruba ise T2DM hastalarında metformin ile birlikte başlangıç tedavisi olarak endikedir olan vildaglipin 1 gram/kg bw verilmiştir. Sağlıklı dişi Wistar sıçanlara yapılan GSE takviyesi, plazma aktif glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) düzeylerinde artışa neden olmuştur. Bu artış, plazma insulin/glukoz oranında bir artış ve aynı zamanda glukoz düzeylerinde bir azalma ile birlikte gerçekleşmiştir (436).

Suwannaphet ve ark. (421) üzüm çekirdeği ekstraktının (GSE) yüksek fruktozlu bir diyetle beslenen sıçanlarda kan şekeri, insülin direnci ve oksidatif stres üzerindeki önleyici etkisini araştırmak için bir çalışma yürütmüşlerdir. 8 hafta boyunca kontol (ND), yüksek fruktozlu diyet (HF), yüksek fruktozlu diyet+ vücut ağırlının %0,5'i kadar *Arthrospira platensis* takviyesi (HF + 0.5% GSE) ve yüksek fruktozlu diyet+ vücut ağırlığının %1'i kadar *Arthrospira platensis* takviyesi grubu (HF + 1% GSE) olmak üzere dört grup takip edilmiştir. Müdahele sonrası kan glukoz seviyeleri incelendiğinde HF+1%

GSE grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı azalma, HF grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış görülmüştür (ND: 128.7±14.2 mg/dl, HF: 165.4±15.8 mg/dl, HF+0.5% GSE: 139.4±5.9 mg/dl, HF+1% GSE: 132.6±11.4 mg/dl).

Chis ve ark. (437) polifenolik bir flavonoid olan üzüm çekirdeği ekstresinin normal ve streptozotosin ile indüklenen diyabetik wistar sıçanlarında anti-hiperglisemik ve antioksidan etkisini araştırmıştır. 20 gün süreyle 100mg/kg üzüm çekirdeği ekstratı(GSE) verilen diyabetik sıçanlarda plazma glukoz seviyesinin normal değerlere yakın ölçede azaldığı görülmüştür ($p<0,05$).

Méndez-Del Villar ve ark. (438) metabolik sendrom tanısı alan 24 hasta üzerinde (12 hasta trans-resveratrol ve 12 hasta plasebo almıştır) randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. 90 gün boyunca yemeklerden önce 3x500 mg trans-resveratrol verilmesinin plazma glukoz ve insülin düzeylerinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.

Mohammad ve ark.(347) üzüm çekirdeği ekstraktının metabolik sendromlu ergenlerde insülin direnci üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yürütmüştür. Metabolik sendromlu deney grubuna 8 hafta boyunca 100 mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı verilmiştir. Müdahale sonrası deney grubunda insülin ve HbA1c seviyesinde istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Diğer değişkenlerde değişimler gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirimiştir.

Edirisinghe ve ark. (243) metabolik sendromu (MetS) olan bireylerde, mono-, oligo- ve polimerik polifenoller açısından zengin üzüm çekirdeği ekstratının (GSE) öğün sonrası oksidatif stres ve inflamasyonu değiştirip değiştirmediğini belirlemek amacıyla çalışma yürütmüştür. Bir gecelik açlığın ardından, MetS'li on iki denek (5 erkek ve 7 kadın), yüksek yağ ve karbonhidrat içeren bir kahvaltı verilmiştir. Yemekten 1 saat önce bir GSE takviyesi (300 mg) ve plasebo kapsül verilmiştir. Plazma insülini, glikoz, oksidatif stres ve enflamatuar belirteçlerdeki değişiklikler 6 saat boyunca saatlik olarak ölçülmüştü. Öğünden önce üzüm çekirdeği ekstratı verilen hastalarda plazma glikoz konsantrasyonu önemli ölçüde düşük kalırken ($p<0,05$), insülin konsatrasyonunda değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Bu çalışmada metabolik sendromlu bireylere (n:20) 4 hafta boyunca kahvaltıdan sonra üç kapsül olmak üzere 900 mg üzüm çekirdeği ekstratı verilmiştir. Müdahale öncesi

143,75±53,99 mg/dl olan plazma glukoz seviyesi müdahale sonrası 120,05±32,11 mg/dl hesaplanmıştır. Elde edilen sonuç istatiksel olarak anlamlıdır (p= 0,01).

İn vitro ve *in vivo* araştırmalarla uyumlu klinik çalışmalar, üzüm polifenollerinin hem insülin içeriği hem de diyabetle ilişkili oksidatif stres üzerinde etkileri olduğunu göstermektedir (346).

Hiperlipidemi prevalansı, modern bir yaşam tarzı ve yüksek karbonhidratlı ve yağlı besin tüketiminin artması nedeniyle dünya çapında çarpıcı bir şekilde artmıştır. Fonksiyonel gıdalar, özellikle dislipidemi, diyabet, hipertansiyon ve kanser gibi patofizyolojik durumların önlenmesi ve tadavisi üzerine etkileri çalışmalara konu olmaktadır (439). Üzüm çekirdeği (Vitis vinifera Linn.), flavonoidler, proantosiyanidinler ve prosiyanidinler dahil olmak üzere önemli vitaminler, mineraller ve polifenoller içerir. Üzüm çekirdeği ekstraktının (GSE) kemoprotektif ve oksidatif stres gibi çeşitli farmakolojik etkilerin yanı sıra anti-inflamatuar, anti-bakteriyel, antikanser ve anti-diyabetik aktiviteler gösterdiği son zamanlarda çalışmalarla desteklenmektedir (417,422,440-442).

Yapılan bir çalışma, yüksek kolesterol içeren bir diyetle beslenen tavşanlarda GSE'nin plazma kolesterolünü önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu etki, damar sertliği (ateroskleroz) ve koroner kalp hastalığı riskini azaltır (443).

GSE'nin anti-hiperlipidemik aktivitelerinden sorumlu mekanizmaları bulmaya yönelik birçok girişim, özellikle lipaz ve hücresel kolesterol alımının inhibisyonuna yoğunlaşmıştır (425,444). Mekanizmalarını araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, GSE'nin lipid sindirimi ve emilimini inhibe ederek postprandiyal hiperlipidemiyi kontrol etmede başka roller oynayabileceğini düşünülmektedir. GSE'nin kolesterol miselizasyonu, safra asidi bağlanması, pankreatik lipaz ve pankreatik kolesterol esteraz gibi lipit sindirimi ve emilimi ile ilgili inhibitör etki mekanizmaları üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir (425).

Daha önce yapılan çalışmalar, elmada bulunan oligomerik prosiyanidinlerin farelerde ve insanlarda pankreatik lipaz aktivitesini inhibe ederek trigliserit emilimini baskıladığı gösterilmiştir (445). Adisakwattana ve ark. (425) GSE'nin substrat olarak kullanılan p-NPP ile pankreatik lipazı belirgin şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Bu inhibe edici etki, kolesterol esterlerinden türetilen diyet kolesterolünün biyoyararlanımını ve serbest kolesterolün kan dolaşımına emilimini sınırlayabilir.

Caimari ve ark. (350) düşük dozlarda üzüm çekirdeği prosiyanidin ekstratının (GSE) vücut ağırlığı ve yağ depolama üzerindeki potansiyel yararlı etkilerini değerlendirmiştir. Erkek altın suriye hamsterı kullanılan deneyde standart diyet, standart diyet+ 25mg/kg GSE, yüksek yağlı diyet, yüksek yağlı diyet+25mg/kg GSE olmak üzere dört grup oluşturulmuştur. Çalışma 30 gün sürmüş olup, GSE alan gruplara takviye son 15 günde verilmiştir. Deneyin sonunda GSE uygulanan her iki grupta da vücut ağırlığı artışında önemli bir azalma gözlenmiştir. GSE tedavisi, incelenen tüm beyaz adipoz doku depolarının (retroperitoneal (RWAT), mezenterik (MWAT), epididimal (EWAT) ve kasık (IWAT)) ağırlığını ve yağ indeksini her iki GSE ile tedavi edilen grupta önemli ölçüde azalmıştır.

Zern ve ark. (446) üzüm polifenollerinin plazma lipidleri, enflamatuar sitokinler ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini değerlendirmek için, 24 premenopozal ve 20 postmenopozal kadın ile 4 hafta boyunca bir çalışma yürütülmüştür. Bireylere günlük 36 g liyofilize üzüm tozu (LGP) verilmiştir. Müdahale sonrası plazma trigliserit konsantrasyonları, LGP takviyesinden sonra menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda sırasıyla %15 ve %6 oranında azalmıştır ($p=0.01$). Plazma LDL kolesterolü ve apolipoprotein B ve E, LGP tedavisine bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha düşüktür ($p=0.05$).

Qusada ve ark. (447) proantosiyanidinlerin yüksek yağlı bir diyetin (HFD) neden olduğu dislipidemiye karşı koruma sağlayıp sağlayamayacağını belirlemek ve bu hipolipidemik etkinin altında yatan mekanizmaları ele almak amacıyla bir çalışma yürütmüştür. Dişi Wistar sıçanları, 13 hafta boyunca bir yüksek yağlı diyet ile beslenmiştir. Kontrol, yüksek yağlık diyet(HFD), yüksek yağlı diyet+ 25mg/gün GSE olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. Oluşturulan tedavi grubuna 10 gün boyunca 25mg/kg üzüm çekirdeği ekstratı verilmiştir. Müdahele sonrası HFD+GSE grubu plazma trigliserid düzeyi kontrol ve HFD grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). HFD+GSE grubu total kolesterol seviyesi HFD grubuna kıyasla azalma görülse de anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$). LDL kolesterol seviyesi HFD+GSE grubunda iki grubu kıyasla anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,05$). HDL-C/LDL-C ve Total C/HDL-C ratio oranında artış olmuştur fakat anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$). Serbest yağ asidi (mg/100mL) seviyesi müdahale öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı düzeyde azalma görülmüştür ($p<0,05$).

Pourghassem-Gargari ve ark. (448) Tip-2 diabetes mellituslu (T2D) kişilerde üzüm çekirdeği ekstresi (GSE) takviyesinin antioksidan savunma sistemi ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerini üzerine bir çalışma yürütmüştür. Randomize, çift kör bir klinik çalışmada deney ve konrol grubu oluşturulmuştur. Deney grubuna 2 ay boyunca 200mg/gün GSE verilmiştir. Müdahale öncesi trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesi sırasıyla 144±42mg/dl, 158±26mg/dl, 79±27mg/dl iken müdahale sonrası 136±27mg/dl, 159±21mg/dl, 80±35mg/dl olduğu saptanmıştır. Total kolesterol ve LDL kolestrol seviyesi kontrol grubuyla benzerlik göstermekle birlikte artış görülmüştür. Trigliserid seviyesinde kontrol grubunun aksine %3 azalma görülmüştür.

Kaseb ve ark. (449) hiperlipidemili hastalarda zeytinyağı ve üzüm çekirdeği yağının serum lipidleri ve kan basıncı üzerine etkilerini karşılaştırmak için bir çalışma yürütmüştür. 60 hiperlipemi hastası ile 20mg/gün zeytinyağı grubu, 20mg/gün üzüm çekirdeği yağı grubu ve plasebo grubu olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. 6 haftalık müdahale süreci sonrası veriler incelendiğinde; üzüm çekirdeği yağı alan grubun trigliserid düzeyi zeytinyağı alan grup ve plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır. Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde azalma, HDL kolesterol seviyesinde artış düzeyi anlamlı değildir ($p>0,05$).

Razavi ve ark. 52 hafif hiperlipidemik birey ile 8 hafta boyunca günde 200 mg GSE'nin lipid profili üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Müdahale öncesi total kolesterol ve LDL kolestrol ortalama seviyesi sırayla 228.03mg/dl, 147.28mg/dl iken, müdahale sonrası 216.97mg/dl, 137.32 mg/dl olarak istatiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Trigliserid düzeyinde azalma, HDL kolesterol seviyesinde artış olsa da anlamlı değildir ($p>0,05$) (450).

Bu çalışmada 900 mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı alan metabolik sendrom hastalarında müdahale önce HDL kolesterol (52,00±13,21 mg/dL), LDL kolesterol (136,25±33,60 mg/dL), total kolestrol (216,40±42,59) ve trigliserid (183,90±83,55 mg/dL) seviyesi müdahale sonrası sırasıyla 56,25±13,51 mg/dL, 125,60±28,09 mg/dL, 206,25±37,68 mg/dL ve 135,60±67,00 mg/dL olmuştur. LDL kolesterol ($p=0,04$), total kolesterol ($p=0,04$) ve trigiliserid ($p=0,02$) düzeyinde istatiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. HDL kolesterol seviyesinde meydana gelen artış anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$).

Sivaprakasapillai ve ark. (152) güçlü vazodilatör fenolik bileşikler içeren üzüm çekirdeği ekstresinin (GSE) metabolik sendromlu hastalarda kan basıncı ve plazma lipid düzeyine etkisi araştırılmıştır. Plasebo, 150mg/gün GSE ve 300mg/gün GSE olmak üzere üç grup 4 hafta süreyle takip edilmiştir. Üç grupta da serum total, LDL ve HDL kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamıştır ($p>0,05$).

Yaptığımız çalışma ve literatür verileri üzüm çekirdeği ekstranın lipid profili üzerindeki iyileştirici etkisini desteklemektedir. Üzüm çekirdeği ekstratı bir bütün olarak değerlendirildi. Bu sebeple üzüm çekirdeği ekstraktının farklı içerikleri ile bunların lipit profilleri üzerindeki olası farklı etkileri arasında ayrım yapılamamıştır. Üzüm çekirdeği eskranda bulunan etken maddelerin hangi lipid parametresi üzerinde eklili olabileceği konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sebze ve meyveden zengin bir diyetin kan basıncını olumlu yönde etkilediğine dair kanıtlar vardır. Bu etki, bitki ürünlerinde fenolik bileşiklerin varlığına bağlanmıştır. Bu bileşiklerin ayrıca vazodilatör etkileri olduğu da gösterilmiştir (451). Üzüm çekirdeği ekstratının endotel nitrik oksit sentazını (eNOS) aktive ettiği, kültürlenmiş endotel hücrelerinde eNOS'u yukarı regüle ettiği ve kan damarlarında endotele bağımlı bir gevşemeyi (EDR) sağladığı görülmüştür (451-454). Polifenolik bileşikler bakımından zengin bir üzüm çekirdeği ekstratının, Akt/PI3 kinaz sinyal yolunun aktive edilmesiyle eNOS'un fosforile olması sonucunda ortaya çıkan bir endotel bağımlı gevşeme (EDR) oluşturduğunu görülmüştür (5). Bu veriler ışığında üzüm çekirdeği ekstratının insan deneklerde kan basıncını düşürme potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir. Kendiliğinden hipertansif bir sıçanda yapılan son çalışmalar, kırmızı şarapta bulunan polifenollerin kan basıncını düşürdüğünü ve eNOS'u yukarı regüle etmeden nitrik oksit biyoaktivitesini arttırdığını göstermiştir (455).

Sivaprakasapillai ve ark. (152) güçlü vazodilatif olan fenolik bileşikler içeren GSE'nin metabolik sendromlu kişilerde kan basıncı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Plasebo, 150mg/gün GSE ve 300mg/gün GSE olmak üzere üç grup 4 hafta süreyle takip edilmiştir. Müdahale sonrası 150mg/gün GSEve 300mg/gün GSE gruplarında sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olmuştur ($p>0,05$).

Odai ve ark.(456) hipertansiyonu olan orta yaşlı Japon erişkinlerinde GSE'nin kan basıncı ve vasküler endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerini araştırmıştır. 40-64 yaş arası 6 erkek ve 24 kadın üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma

tasarlanmıştır. 12 hafta süren bu çalışmada, düşük doz (200 mg/gün), yüksek doz (400 mg/gün) GSE ve plasebo grubu olarak üç grup oluşturulmuştur. Müdahale sonrası bireylerin sistolik kan basınçları incelendiğinde düşük doz ve yüksek doz alan kişilerin plasebo grubuyla kıyaslandığında yalnızca yüksek doz alanlarda anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür. Düşük doz ve yüksek doz alanlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Diastolik kan basınçları incelendiğinde ise müdahale sonrası tüm gruplarda azalma olduğu fakat bunun istatiksel düzeyde anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Pons ve ark. (457) üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstraktının (GSE), yüksek tansiyon (BP) ve dislipidemi üzerindeki akut etkisini, yüksek yağlı diyetle beslenen fareler kullanarak eşzamanlı olarak değerlendirmiştir. 10 hafta boyunca kafeterya diyeti(CAF) ile beslenen erkek Wistar sıçanlarına 375 mg/kg/gün üzüm çekirdeği ekstratı (GSE) uygulanmıştır. 10 hafta boyunca kafeterya tipi bir diyetin(CAF) alınması, diyet uygulanmadan önce kaydedilen değerlerle karşılaştırıldığında, kan basıncında önemli bir artışa neden olmuştur. Ölçümler, sistolik kan basıncı için 24.75±3.06 mmHg ve diastolik kan basıncı için 25.39±3.88 mmHg'lik artışlar göstermiştir. Uygulanan diyet (CAF) sonrası sistolik kan basıncı 140.1±2.86 mmHg ve diastolik kan basıncı 119.0±2.08 mmHg değerlerine ulaşmıştır. Müdahale sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında azalma gözlenmiştir. Fakat bu yalnızca sistolik kan basıncında istatiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p<0,05$).

Razavi ve ark. 52 hafif hiperlipidemik birey ile 8 hafta boyunca günde 200 mg üzüm çekirdeği ekstresinin (GSE) lipid profili ve kan basıncı üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Müdahale sonrası bireylerin sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı bir değişlik olmadığı bildirilmiştir (450).

Bu çalışmada dahiliye polikliniğine başvuran bireylere NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri uygulanmıştır. Bu kriterlerden biri kişinin hipertansiyonun olması (≥130/85 mm/Hg) veya hipertansiyonu kontrol altına almak için ilaç kullanıyor olmasıdır. Çalışmaya dahil olan 60 hastanın %73,3'ünün hipertansiyon hastası olduğu görülmüştür. Bu hastaların sistolik kan basıncı 146,81±14,34 mmHg, diastolik kan basıncı 86,36±8,23 mmHg olarak hesaplanmıştır. 44 hipertansiyon hastasnın 34'ü ilaç tedavisi görmektedir. Sistolik ve diastolik kan basınçlarının ortalmasının ilaç tedavisi alan hasta sayısının fazla olmasından kaynaklı düşük çıktığı düşünülmektedir. Dahiliye uzmanı tarafından ilaç tedavisi takibi yapılan hasta sayısını yüksek olması sebebiyle hastalara uyguladığımız

probiyotik, *Arthrospira platensis* ve üzüm çekirdeği ekstratının tansiyon üzerine etkisi incelenemiştir.

5.7.3. Düzenli *Arthrospira platensis* Tüketiminin Biyokimya ve Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bozulmuş glikoz toleransı, normal bir insülin konsantrasyonunun periferik hedef dokularda etkili bir insülin tepkisine yol açmadığı bir durumu tanımlayan önemli bir metabolik sendrom fenotipidir (458). Bozulmuş glikoz toleransı, Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnç tedavisinin temelini kalori kısıtlaması, yaşam tarzı değişikliği ve fiziksel aktivite oluşturmaktadır. Fakat çalışmaların hız kazanmasıyla birlikte fonksiyonel gıdalar önlem ve tedavinin bir parçası haline gelmeye başlamıştır. Bu fonksiyonel besinlerden bire de *Arthrospira platensis*dır. *Arthrospira platensis*, protein, çoklu doymamış yağ asitleri ve fikosiyanin gibi biyoaktif bileşikler açısından zengin olan bir siyanobakteridir. Fikosiyanin, anti-enflamatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Lipid ve glukoz metabolizması üzerinde olası etkileri bulunmaktadır. Bu etki, çoklu doymamış yağ asitleri(PUFA) içeriğinin yanı sıra dipeptidil peptidaz-IV inhibe edici aktiviteye sahip peptitlerin üretilmesine dayandığı düşünülmektedir (459).

Hu ve ark. (460), *Arthrospira platensis* ile LC-MS/MS analizi kullanarak 11 peptidin izole edildiğini ve bunların üçünün in vitro antidiyabetik aktiviteler sergilediğini göstermiştir. Bu etki, bu peptidlerin dipeptidil peptidaz-4, α-amilaz ve α-glukozidaz üzerinde inhibisyon potansiyeline sahip olmaları düşünülebilir.

Antihipertansif tedavi alan obez hastalar üzerinde yapılan bir incelemede günde 2 g *Arthrospira platensis* tüketimi, plasebo grubuna kıyasla insülin duyarlılık oranında iyileşme ile sonuçlanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalar için iki ay boyunca *Arthrospira platensis* takviyesi (2 g/gün), daha düşük açlık kan şekeri, postprandiyal kan şekeri ve HbA1c seviyeleri ile sonuçlanmıştır (461).

Spirulinadaki C-fikosiyaninin sıçanlarda vücuttan kolesterol atılımını artırdığı, fikosiyanobilinin anti inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu, spirulinanın hepatik yağ birikimini ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği, pankreatik lipazı inhibe ederek yemek sonrası trigliserit seviyelerini azaltabildiği ve içerdiği gama linolenik asit ve niasinin dislipidemiyi iyileştirdiği bildirilmektedir (462).

Spirulina platensis %95 etanol ekstraktındaki çoklu doymamış yağ asitleri, bağırsaktaki Prevotella ve SCFA üreticileri de dahil olmak üzere yüksek yağlı diyetle beslenen Wistar sıçanlarında karaciğerde adenozin 5' monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) -α'yı yukarı regüle ederek ve SREBP-1c ve HMG-CoA yolaklarını aşağı regüle ederek hipolipidemik bir etki göstermiştir. Spesifik faydalı mikroorganizma yoğunluğunu artırarak mikrobiyotayı da düzenlediği gösterilmiştir (463).

Bohorquez-Medina ve ark. (464) 338 çalışma üzerinden rastgele seçilmiş yedi çalışma ile *Arthrospira platensis* takviyesinin lipid profili, glukoz metabolizması ve anti-enflamatuar belirteçler üzerindeki etkilerinin meta-analizini gerçekleştirmiştir. *Arthrospira platensis* takviyesi sonrasında açlık kan şekeri (AKŞ) düzeylerinde (MD: -3.38 mg/dL; %95 CI: [-9.88 -3.12], HbA1c (MD: -0.27; %95 CI: [-0.94 -0.39]) ve insülin düzeylerinde (MD: -8.79 pmol/L; %95 CI: [-26.65 - 9.06]) anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir.

Hamedifard ve ark. (245) metabolik sendromlu hastalarda *Arthrospira platensis*nın glikoz kontrolü üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir sistemik derleme ve meta-analiz gerçekleştirmiştir. Hastaların diyetlerine *Arthrospira platensis* takviyesi yapmanın açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonlarını azaltabileceği sonucuna varmışlardır.

Rostami ve ark. (465) yeni tanı almış 30 tip 2 diyabet hastasında *Arthrospira platensis*nın, lipid profili, glikoz ve malondialdehit seviyeleri üzerindeki olası etkilerini araştırmışlardır. 8 hafta süren çalışmada deney grubuna günde 4 gram *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. bireylerin müdahale öncesi ve sonrası karşılatırıldığında açlık kan glukozunda azalma görülmüş fakat istatiksel olarak anlamlı bir sonuca varılamamıştır (p=0,11).

Parikh ve ark. (461) *Arthrospira platensis*nın hipoglisemik ve hipolipidemik rolünü değerlendirmeyi amacıyla bir çalışma yürütmüştür. 25 diyabetik hastaya 8 hafta boyunca günde 2 gram *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. 2 aylık *Arthrospira platensis* takviyesi sonrası, açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri seviyelerinde kayda değer bir düşüşle sonuçlanmıştır.

Hatami ve ark. (466) Tip 2 diyabet hastalarında *Arthrospira platensis* takviyesinin glisemik ilişkili belirteçler ve lipid profili üzerindeki etkisini araştıran tüm klinik araştırmaları dahil ettiği bir meta-analiz yürütmüştür. Meta-analize sekiz çalışma dahil

edilmiştir. Meta-analizin sonucunda, *Arthrospira platensis* takviyesinin açlık kan glukoz seviyesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur (MD: -17.88 mg/dl; %95 CI: -26.99, -8.78).

Bununla birlikte, *Arthrospira platensis* takviyesi sonrasında glukoz metabolizmasında herhangi bir iyileşme gözlenmeyen çalışmalar da mevcuttur (321,370).

Bu çalışmada *Arthrospira platensis* takviyesi verilen grup 4 hafta süreyle takip edilmiştir. Müdahale öncesi 172,60±53,99 mg/dL olan açlık kan glukozu müdahale sonrası 120,05±32,11 mg/dL olmuştur. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (p=0,006). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde açlık kan glukozu ile insülin ve HbA1c verileri de incelendiğini görüyoruz. Bu çalışmada hastanede dahiliye uzman hekiminin rutin kontroller için istediği biyokimya verileri kullanıldığı için bu parametreler çalışılamamıştır. Çalışma sonunda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan bozulmuş açlık glukozunun önlem ve tedavisinde *Arthrospira platensis* takviyesinin kullanabileceği görüşünü desteklemektedir.

*Arthrospira platensis*nın hipolipidemik etkilerinden sorumlu aktif bileşenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Gıda, kozmetik ve ilaç endüstrisinde doğal bir boya maddesi olarak C-fikosiyanin, *Arthrospira platensis*nın temel bir pigmentidir (467). C-fikosiyanin, serbest radikalleri temizleyerek, lipid peroksidasyonunu engelleyerek, NADPH oksidazı inhibe ederek ve GSH peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitesini artırarak lipit konsantrasyonlarını azaltır (468,469). Fikosiyanin, fikosyanobilin olarak bilinen açık zincirli bir tetrapirrol kromofor içerir. Bu kromofor, farelerde endotelyal hücrelerde aterosklerozu düzeltmeye yardımcı olan ateroprotektif heme oksijenaz-1 (HMOX-1) adlı önemli bir enzimi aktive eder. HMOX-1, heme katabolik yolakta anahtar bir enzimdir (470). Fikosiyanin kanıtlanmış antioksidan, anti inflamatuar ve radikal süpürücü özelliklere sahiptir (471). Yapılan hayvan deneylerinde fikosiyanin serumdaki toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürür, hepatik glikojen seviyesini arttırır ve karaciğerde glukokinaz (GK) ekspresyonunu sürdüğü görülmüştür (472). *Arthrospira platensis*dan izole edilen başka bir bileşen olan glikolipid H-b2, pankreatik lipazın aktivitesini doza bağımlı olarak inhibe ettiği görülmüştür (473). *Arthrospira platensis*nın önemli bir bileşeni daha, prostaglandin ve kolesterol sentezinin düzenlenmesiyle bilinen bir omega-6 yağ asidi olan gamma-linolenik asittir (GLA). Farklı deneysel modellerde *Arthrospira platensis* takviyelerinin lipoprotein lipaz ve karaciğer trigliserit lipaz

aktivitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (474). Ayrıca, *Arthrospira platensis* takviyelerinin kolesterolsüz bir protein kaynağı olduğu için intrahepatik trigliserit kompozisyonunu azaltabileceği rapor edilmiştir (475). Yapılan çalışmalar *Arthrospira platensis* beslenme takviyelerinin, bağırsakta kolesterolün asimilasyonunu ve ileumda safra asitlerinin geri emilimini azaltma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (476,477).

Arthrospira platensis, nükleer faktör KB (NF-kB) aktivitesini baskılayarak ve pro-inflamatuar sitokin üretimini azaltarak inflamatuar süreci azaltabilir (357,478). Tüm bu biyolojik süreçler, *Arthrospira platensis*'nın hipolipidemik etkilerinde rol oynayan temel mekanizmaları açıklamaya yardımcı olabilir.

Serban ve ark. (479) meta-analiz sonuçlarına göre; *Arthrospira platensis* takviyesinin plazma total kolesterol, LDL-C, trigliserit konsantrasyonlarını azaltmada ve HDL-C düzeylerini artırmada önemli bir etkisi olduğu bulunmuştur. *Arthrospira platensis*nın plazma total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları üzerindeki etkisi verilen dozdan bağımsız olarak görülmüştür. *Arthrospira platensis* ile yapılan takviyelerin süresi ile ilgili olarak, plazma total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve trigliserit konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Zeinalian ve ark. (359) *Arthrospira platensis*nın obez bireylerde antropometrik parametreler, serum lipidleri, iştah ve serum vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Obez bireylerden oluşan deney(n:29) ve kontrol grubu(n:27) ile tasarlanmış çalışmada 12 hafta boyunca deney grubuna 2x250mg/gün şeklinde *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Müdahale öncesi 36.55 ± 10.21mg/dL olan HDL kolesterol seviyesi 38.75 ± 8.84mg/dL, 190.48 ± 35.25mg/dL olan trigliserid seviyesi 180.10 ± 31.13 mg/dL olmuştur ($p<0,05$). Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde meydana gelen azalma istatiksel oalrak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Yousefi ve ark. (248) *Arthrospira platensis*nın obez bireylerde antropometrik ölçümler, iştah ve metabolik parametreler üzerindeki olası etkilerini araştırmışlardır. Kontrol(n:19) ve deney grubundan(n:19) oluşan obez bireylere 12 hafta boyunda kalori kısıtlı diyet ve kalori kısıtlı diyet+ 4x500mg/gün *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Müdahale sonrası veriler incelendiğinde Trigliserid($p<0,05$) ve LDL kolesterol($p<0,001$) seviyesinde anlamlı azalma, total kolesterol ve HDL kolesterol seviyesinde meydana gelen azalma ise istatiksel olarak önemsizdir.

Bohorquez-Medina ve ark. (464) *Arthrospira platensis*nın lipit profili, glikoz metabolizması ve anti-inflamatuar belirteçler üzerindeki etkilerini analiz etmek için sistematik derleme çalışmışlardır. Randomize kontrollü araştırmalar arasından seçilen yedi makale ile meta-analiz gerçekleştirilmiştir. *Arthrospira platensis* takviyesinin trigliseritleri (MD: - 15,34 mg/dL; %95 Cl: - 29,76 ila - 0,91) ve toplam kolesterol düzeylerini (MD: - 11,83 mg/dL; %95 Cl: - 20,56 ila - 3,10) önemli ölçüde azalttığını bulunmuştur. Ancak, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) (MD: - 7,80 mg/dL; %95 GA: - 16,94 - 1,33) seviyesi anlamlı ölçüde azalmamıştır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) (MD: 0,73 mg/dL; %95 GA: - 2,49 - 3,94) seviyesinde meydana gelen artış anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir.

Hamedifard ve ark. (245) *Arthrospira platensis*nın metabolik sendrom (MetS) hastalarında glisemik kontrol ve serum lipoproteinleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla sistematik derleme ve meta-analiz çalışmışlardır. *Arthrospira platensis* tedavisini takiben toplam kolesterol (MD: -20.50; %95 CI [-38.25, -2.74]), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol(LDL-C) (MD: -19.02; %95 CI [-36.27, -1.78]), çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-C) (MD: -6.72; %95 CI [-9.19, -4.26]) konsantrasyonlarında anlamlı bir azalma ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde (HDL-C) (MD: 1.42; %95 CI [0.16, 2.68]) düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür.

Chen ve ark. (480) *Arthrospira platensis*nın yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların lipid metabolizması ve bağırsak mikrobiyatası üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Normal yağ içeren diyet(NFD), yüksek yağlı diyet(HFD) ve yüksek yağlı diyet+ GSE(HFD+GSE) olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. Yüksek yağlı diyet+ GSE grubuna 8 hafta boyunca 150mg/kg/gün üzüm çekirdeği ekstratı verilmiştir. Müdahale sonrası HFD grubunun serum trigliserid düzeyi, NFD grubundan daha yüksekti ($p< 0.01$). Ancak NFD+GSE grubundaki serum trigliserid düzeyi, HFD grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştı ($P < 0.01$). Benzer şekilde, HDF+GSE grubu ile HFD grubu arasında serum total kolesterol açısından anlamlı bir fark vardı ($p< 0.05$). NDF+GSE grubu, HFD grubu ile karşılaştırıldığında serum total kolesterol düzeyini %27.62 oranında azalmıştır. Böylece serum total kolesterol düzeyi NFD grubuna benzer düzeye inmiştir. Deneyin başlangıcında üç grup arasında serum HDL-C düzeyinde anlamlı bir fark yoktu. Müdahale sonrası HFD+GSE grubunun HDL-C düzeyi, HFD grubu ile

karşılaştırıldığında %24.44 oranında artmıştır ($p< 0.05$). Tedavinin başlangıcında, tüm tedavi gruplarının LDL-K içeriği, NFD ve HFD grupları arasında anlamlı bir fark olmaksızın ($P > 0.05$) benzer seviyelerde gözlendi (Tablo 2). Bununla birlikte 4. ve 8. haftaların sonunda, HFD+GSE grubundaki LDL-C düzeyi, HFD grubuna göre anlamlı derecede düşük gözlenmiştir ($p< 0.01$). Benzer şekilde 8. hafta sonunda HFD+GSE grubunun HDL-K düzeyi HFD grubuna göre anlamlı yüksek ($p< 0.05$) ve NFD grubuna benzer olduğu görülmüştür. Sonuçlar, HFD+GSE'nin ratlarda serum HDL-C seviyesini önemli ölçüde artırabildiğini göstermiştir.

Lallah Nina Koite ve ark. (246) üzüm çekirdeği ekstratının oksidatif belirteçleri, metabolik sendromlu bireylerde lipid ve glukoz metabolizmasına etkisini araştırmak için çalışma yürütmüşlerdir. 12 hafta boyunca 40 metabolik sendromlu hasta ile kontrollü, randomize, çift kör bir tasarım gerçekleştirilmiştir. *Arthrospira platensis* likit eksrat ve plasebo olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Müdahale sonrası trigliserid($p=0,003$), HDL kolesterol($p=0,031$) seviyelerinde anlamlı iyileşme görülmüştür. Total kolesterol seviyesinde azalma, LDL kolesterol seviyesinde istatiksel olarak anlamsız artış görülmüştür.

Bu çalışmada metabolik sendromlu deney grubuna 4x300/gün dozunda *Arthrospira platensis* takviyesi 4 hafta süreyle verilmiştir. HDL kolesterol seviyesi müdahale öncesi(51,45±15,25mg/dL) ve müdahale sonrası (53,10±13,91mg/dL) kıyaslandığında artış olmasına rağmen bu düzey istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde azalma olmasına rağmen anlamlı değildir ($p>0,05$). Müdahale öncesi 215,55±153,30 mg/dL olan trigliserid düzeyi müdahale sonrası 165,10±146,00mg/dL olmuştur. Elde edilen sonuç istaitksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Elde edilen verilerin literatür verilerine kıyasla yalnızca trigliserid seviyesinle meydana gelen anlamlı değişiklik olmasının sebebi örneklem büyüklüğü, sprirulina dozu, çalışma süresi faktörlerinden kaynalandığı düşünülmektedir.

Üç deney grubunda da verilen besin takviyesi farketmeksizin müdahale sonrası lipid profil parametrelerinde müdahale öncesi değerlerine göre anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Plazma lipid parametrelerinde müdahale öncesi ve sonrası değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Elde edilen verilen besin takviylerinin matabolik sendrom hastalarında lipid parametreleri üzerinde olumlu etkisi olduğu yönündeki çalışmaları desteklemektedir.

Mikroskobik ve filamentli bir siyanobakteri olan *Arthrospira platensis*, hastalıkalrın önlenmesi ve tedavisinde rol oynama potansiyeli bulunan, sürdürülebilir ve çevre dostu bir mikroalg olarak kabul edilir (481). *Arthrospira platensis*'nın antioksidan, antiinflamatuar ve immünomodülatör aktiviteleri, hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda araştırılmıştır (481-484). İnsan araştırmalarında hipoglisemik ve hipolipidemik aktiviteler tanımlanmıştır (479,482-484). *Arthrospira platensis*nın antihipertansif aktivitesi, kısmen yüksek protein içeriğine ve anjiyotensin-I-dönüştürücü enzim (ACE-I; EC 3.4.15.1) ve renin (3.4.23.15) inhibitör aktiviteleri ile biyoaktif peptitlerin potansiyel salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Biyoaktif peptitler, genellikle 2-30 amino asit uzunluğunda, ana proteinin dizilimi içinde aktif olmayan ancak salındıktan sonra vücut sistemleri üzerinde olumlu sağlık sonuçları olan kısa dizilerdir (485).

Arthrospira platensis alımının kan basıncı üzerindeki etkisi, bazı insan randomize klinik deneylerinde ele alınmıştır. Ancak sonuçlar tamamen belirleyici değildir. Yapılan çalışmalar, *Arthrospira platensis*nın yalnızca sistolik kan basıncını (SBP) veya yalnızca diyastolik kan basıncını (DBP) önemli ölçüde değiştirdiğini göstermiştir. Martínez-Sámano ve ark. (486) sistemik arteriyel hipertansiyonu (SAH) olan 16 hastada 12 hafta boyunca 4,5 g/gün *Arthrospira platensis* maxima uygulamasının endotel hasar ve oksidatif stres göstergeleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Müdahale sonrası yalnızca sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür($p<0,05$). Miczke ve ark. (360) hipertansiyonu olan ancak kardiyovasküler hastalık kanıtı olmayan 40 hasta ile çift kör, plasebo kontrollü çalışmada spirulanın antropometrik parametreler, sistolik kan basıncı (SBP), diyastolik kan basıncı (DBP) ve sertlik indeksi (SI) üzerine etkisi araştırılmıştır. Deney grubuna 12 hafta boyunca boyunca 2 g/gün *Arthrospira platensis* verilmiştir. Müdahale sonrası yalnızca sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür($p<0,05$). Lee ve ark. (370) (370) tip 2 diyabetli hastalarda *Arthrospira platensis* müdahalesinin etkilerini incelemeşlerdir. 37 Tip2 diabetus mellitus hastası ile 12 hafta süresince 8g/gün *Arthrospira platensis* uygulanmıştır. Müdahale sonrası sistolik kan basıncında anlamlı azalma görülmezken, diastolik kan basında meydana gelen azalma istatiksel olarak anlamlıdır.

Jensen ve ark. (487) randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile *Arthrospira platensis*nın antikoagülan aktivite ve trombosir aktivasyonu odaklı bir

çalışma yürütmütür. 2 hafta süren açlışmada 24 hastaya 2,3g/gün *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Müdahale sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında istatiksel olarak anlamlı azalma görülmemiştir (p>0,05). Moradi ve ark. (363) ülseratif kolit hastalarında *Arthrospira platensis* takviyesinin antropometrik indeksler, kan basıncı, uyku kalitesi, ruh sağlığı, yorgunluk durumu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. 8 hafta süreyle bireylere 1 g/gün *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Müdahale sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında önemli ölçüde düşme görülmemiştir (p>0,05).

Arthrospira platensis'nın hipotansif etkisini tespit etmek için, daha büyük örneklem boyutları ve daha uzun sürelerle daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.8. DÜZENLİ PROBİYOTİK, ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRATI VE *ARTHROSPİRA* PLANTENSİS TÜKETİMİNİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.8.1. Düzenli Probiyotik, Üzüm Çekirdeği Ekstratı ve *Arthrospira platensis* Tüketiminin Malondialdehit Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendromun etiyopatolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte insülin direnci, büyüme hormonu eksikliği, kalıtsal faktörler, sedanter yaşam tarzı, diyette yüksek kalori alımı, aterojenik süreçlere bağlı ilerleyici doku iskemisi, inflamatuvar faktörler ve oksidatif stres gibi olası patojenik faktörlerin rol oynayabileceği belirtiliyor (38,488-490). Metabolik sendromlu hastalarda, lipid oksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) ve serum ürik asit düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Bu bulgular, bu hastalarda yüksek düzeyde oksidatif stresin mevcut olduğunu göstermektedir (491). Oksidatif stres, metabolik sendromun etiyopatogenezindeki en önemli faktörlerden biridir. Hiperglisemi ve artmış inflamatuvar faktörler gibi bazı metabolik sendrom faktörleri, ROS üretiminin artmasına neden olabilir. ROS'un lipidler, tiyol proteinleri ve nükleik asitler dahil olmak üzere makromoleküllere zarar verdiği ve böylece yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açtığı için hücrelere zararlı olduğu uzun zamandır bilinmektedir (77,492). Kapsamlı sitosolik ve mitokondriyal enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemleri, fizyolojik süreçlerde ve patolojik durumlarda ROS'u süpürmek için hareket eder (493).

Serum ürik asit ve MDA, oksidatif stresin iki önemli biyobelirtecidir (494-496). Özellikle MDA, çeşitli durumlarda (örn. diyabet) hücrelere ve dokulara verilen oksidatif hasarın en sık kullanılan göstergesidir (497). MDA, lipid peroksidasyonundan kaynaklanan aldehitlerin toksik bir ürünüdür. Yüksek serum MDA düzeyleri, glukoz ve lipid profillerinin metabolik düzensizliği ile ilişkilidir (498).

Bir çalışmada metabolik sendromlu hastaların plazmasında sağlıklı kişilere göre daha düşük CAT ve SOD aktivitesi, doymamış yağ asidi peroksidasyonunun bir yan ürünü olan MDA plazma seviyelerinin ise daha yüksek olduğu belirlenmiştir (499)

Bir çalışmada hiperkalorik diyetle beslenen sıçanlar 8 hafta boyunca *Arthrospira platensis* verilmesinin ileumdaki interlökin-1β ve MDA düzeyini azalttığı, SOD ve GSH aktivitesinin arttırdığı, toplam antioksidan kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir (500).

Demircan ve ark. (295) metabolik sendrom hastalarında serum sistatin C, malondialdehit ve total antioksidan durumunu değerlendirmiştir. ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan olgular (18 kadın, 12 erkek), yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller (20 kadın, 17 erkek) ile karşılaştırılmıştır. Yapılan ölçümler sonucunda, TAS seviyesi kontrol grubunda 1,77±20 mmol/L, MetS grubunda 1,48±0,14 mmol/L; MDA seviyesi kontrol grubunda 0,86± 0,89±0,18 mmol/L, MetS grubunda 1,14±0,25 mmol/L hesaplanmıştır. MDA seviyeleri kıyalanınca MetS grubunun anlamlı düzeyde yüksek, TAS seviyesinin de anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,01$).

Wu ve ark. (497) metabolik sendromlu hastalarda serum ürik asit, malondialdehit düzeyleri ve karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışmaya dahil olacak kişileri belirlerken Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ATP III kriterlerini kullanmışlardır. Tanı kriterlerinden biri olan bel çevresi uzunluğu asya ülkelerine uyarlanmış eşik değerleri(erkek>90cm, kadın>80cm) kullanılmıştır. kriterlerden üç veya daha fazlası bir arada bulunan kişilere metabolik sendrom tanısı konulmaktadır. Bireyler MetS kriter sayılarına gruplandırılmıştır (sıfır kriter, n = 21; bir, n = 19; iki, n = 27; üç, n = 26; dört, n = 25; beş, n = 16). Metabolik sendrom kriter sayısı arttıkça MDA seviyenin anlamlı düzeyde yükseldiği görülmüştür ($p<0,001$).

Bakhtiari ve ark. (501) yaşlanma, metabolik sendrom (MetS) ve oksidatif stres(OxS) durumunun birbirleriyle olan ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmanın örneklemini metabolik sendrom(n:75) ve sağlıklı grup(n:89) oluşturmaktadır. Sağlıklı grubun MDA

seviyesi 3.6±0.17 µmol/l, MetS'li grubun 5.1±0.28 µmol/l; sağlıklı grubun TAS 1.505±0.04 mmol/l, MetS'li grubun 1.304±0.04 mmol/l olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre sağlıklı grup ve metabolik sendrom koyaslandığında MDA ve TAS arasında istatiksel olarak anlamlı farklılar vardır (p<0,001). Metabolik sendrom grubunda MDA seviyesi ile bel çevresi uzunluğu, trigliserid ve açlık kan glukozu arasında pozitif korelasyon; HDL kolesterol ile negatif korelasyon vardır (p<0,001). Aynı grupta TAS seviyesi ile bel çevresi uzunluğu, trigliserid ve açlık kan glukozu arasında negatif; HDL kolesterol ile poazitif korelasyon olduğu görülmüştür (p<0,01)

Guerrero-Romero ve Rodriguez-Moran (502) metabolik sendrom (MetS), hipomagnezemi, inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. MetS grubu (84 kadın ve 63 erkek), yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu (163 kadın ve 131 erkek) ile karşılaştırılmıştır. MetS grubu, Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Metabolik sendrom grubunda MDA seviyesi 68.3±6.1 mg/dL iken kontrol grubunda 22.1±14.7mg/dL hesaplanmıştır. Metabolik sendrom grubunda MDA düzeyinin yüksek olması istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,0001).

Sarbijani ve ark. (503) Metabolik sendrom ile inflamatuvar belirteçler ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi inlemişlerdir. Çalışmanın örneklemini Metabolik sendrom grubu (n:40) ve sağlıklı grup(n:40) oluşturmaktadır. Metabolik sendromlu aşırı kilolu ve obez kişilerde ortalama malondialdehit düzeyi kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Obez MetS'li hastaların MDA saviyesi yüksek kilolu MetS'li hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Malondialdehit ile açlık kan şekeri, trigliserit ve sistolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon vardır (p < 0.05).

Zheng ve ark. (504) diyabetik hastalarda probiyotik ve sinbiyotik takviyesinin serum yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri ve oksidatif stresin biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla meta-analiz yürütülmüştür.1060 çalışma taranıp, 16 çalışma üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Veri havuzu, probiyotik ve sinbiyotik desteğin ardından MDA seviyesinde önemli bir azalma göstermiştir (MD=-0.61; %95 Cl: -0.89, -0.32; p=0.000). Müdahale süresini kullanarak yapılan alt grup analiz sonuçları; probiyotik takviyenin 12 hafta süren alt grupta (n = 6; MD = -0.80; %95 Cl: -1.11, -0.48; p=0.000), 6 hafta süren alt gruplara (n

= 2; MD = -0.18; %95 Cl: -0.49, 0.13; p= 0.244) ve 8 hafta süren alt gruplara (n = 2; MD = -0.51; %95 Cl: -1.53, 0.51; p= 0.327) kıyasla MDA seviyesini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

Heshmati ve ark. (505) probiyotik takviyesinin oksidatif stres biyobelirteçleri üzerindeki etkisini araştırmak için meta-analiz yürütmüşlerdir. 1363 denekten (709 olgu ve 699 kontrol) oluşan 27 makale analiz edilmiştir. Ortalama MDA seviyeleri, probiyotiklerle tedavi edilen deneklerde kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (MD = -0.45 µmol/L, %95CI = -0.63 ila -0.26, p< 0.001).

Akbari ve ark. (506) randomize, çift kör ve kontrollü klinik çalışma ile probiyotik takviyesinin bilişsel işlev ve metabolik durum üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Probiyotik deney grubu, 12 hafta boyunca *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus fermentum* (her biri 2×10^9 CFU/g) içeren 200 ml/gün probiyotik süt verilmiştir. Müdahale öncesi 4.31±0.26µmol/L olan MDA seviyesi 3.21±0.23µmol/L seviyesine düşmüştür. Meydana gelen değişim istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Rezazadeh. (507), metabolik sendromlu hastalarda probiyotik içeren yoğurdun (*Lactobacillus acidophilus La5 ve Bifidobacterium lactis Bb12* içeren) oksidatif stres biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişleridir. 8 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel çalışma deney(n:22) ve konrtol grubundan(n:22) oluşmaktadır. Deney grubuna probiyotik yoğurt (300ml/gün), kontrol grubuna ise konvensiyonel yoğurt(300ml/gün) verilmiştir. Müdahale öncesi 0.65 ± 1.99nmol/ml olan MDA seviyesi müdahale sonrası 0.68 ± 1.90nmol/ml olmuştur. Deney grubu ve kontrol grubunda MDA seviyesinde artış meydana gelmiştir (p>0,05).

Mazloom ve ark. (508) probiyotiklerin diyabet hastaların biyokimyasal indekslerini ne düzeyde etkileyebileceği araştırılmıştır. Deney(n:16) ve kontrol grubundan(n:18) oluşan çalışmada, deney grubuna 2x1,5gr/gün probiyotik takviyesi (*L. acidophilus, L. bulgaricus, L. bifidum, and L. casei.*) verilmiştir. Müdahale sonrası MDA ve IL-6 seviyeleri tedavi grubunda azalmış. Ancak değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmada, metabolik sendrom hastalarına grubuna $10x10^9$ CFU/gün probiyotik takviyesi 4 hafta süreyle verilmiştir. Müdahale öncesi 37,02±25,33 nmol/L olan MDA seviyesi müdahale sonrası 43,83±24,69 nmol/L olmuştur. MDA seviyesinde

meydana gelen azalma istatiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Örneklemin tamamı değerlendirildiğinde müdahale öncesi ve sonrası MDA seviyesinde meydana gelen değişim -6,63 nmol/L olup, anlamlı değildir (p>0,05).

Probiyotiklerin MDA seviyelerini düşürmede serum lipid profillerini düzenleyici etkisinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Probiyotik bakterilerin düzenli tüketiminin kolesterol düşürücü etkisinin potansiyel mekanizmaları; safra tuzu hidrolaz enzimleri tarafından katalize edilen dekonjugasyon, lipid metabolizmasının modülasyonu ve bağırsak kolesterolünün dekonjuge safra tuzları ile birlikte çökelmesi yoluyla bağırsak kolesterolünün emiliminin azalmasından oluşur (509,510). Yağların oksidasyonu genellikle özellikle MDA'nın ikincil bileşimini artırır. Artmış oksidatif stresin, endotel hasarıyla birlikte vücuttaki lipitlerin oksidasyonunu arttırdığı ve MDA seviyesinin yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir. MDA seviyesinin artışını lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak düşünmek mümkündür (511).

Bazı araştırmalar, fonksiyonel besin olarak *Arthrospira platensis*nın kolesterol düzenleyici, konakçı bağışıklık sistemi modüle edici ve yoğun antioksidan etki gösterdiğini bildirmektedir (197,198).

Rostami ve ark. (465) yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında lipid profili, glikoz ve malondialdehit seviyeleri üzerinde *Arthrospira platensis*nın olası etkilerini değerlendirmişlerdir. Deney (n:15) ve kontrol grubundan (n:15) oluşan çalışma 8 hafta sürmüştür. Deney grubuna 4 g/gün *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Müdahale sonrası kontrol grubunda MDA seviyesinde anlamlı değişiklik olmazken, *Arthrospira platensis* verilen deney grubunda istatiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (p<0,05). Metabolik sendrom bileşenleri ve MDA seviyesi arasında korelasyonlar inceleninice, yalnızca trigliserid ile negatif korelasyon görülmüştür (p<0,05). Bu beklenen bir sonuç değildir. Çünkü çalışmalar, lipid oksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA)'in trigliserid seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini desteklemektedir (491).

Alshafei ve ark. (512) *Arthrospira platensis (AP)* ve *bifidobacterium longum* (BL) takviyelerinin metabolik sendrom bileşenleri üzerine etkisini araştırmıştır. 28 dişi rat ile dört grup oluşturulmuştur. Birinci grup (G1), yüksek yağlı diyet (HFD); ikinci grup(G2), HFD+ (BL) (10^8 CFU/ml); üçüncü grup(G3), HFD+ (BL) (10^8 CFU/ml) + *AP* (0.37gm/kg); dördüncü grup(G4), temel diyet ile 8 hafta boyunca beslenmiştir. Deneklerin müdahale sonrası en düşük MDA seviyesi temel diyet ile beslenen G4

grubunun olduğu görülmüştür. En yüksek MDA seviyesi ise 8 hafta boyunca yüksek yağlı beslenen G1 grubu olmuştur. Yüksek yağlı diyet ile birlikte *AP* ve BL verilen G2 ve G3 kıyaslandığında G3 grubunda MDA seviyesi daha düşük bulunmuştur.

Nasirian ve ark. (513) diyabetik farelerde *Arthrospira platensis* takviyesinin antioksidan ve antiinflamatuar etkilerini değerlendirmiştir. Çalışma örneklemi, diyabetik ve sağlıklı olmak üzere iki grup, kendi aralarında dört gruptan oluşmaktadır. Diyabetik gruba sırasıyla 0 (diyabetik kontrol), 10, 20,30 mg/kg *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Sağlıklı gruba da sırasıyla 0(sağlıklı kontrol), 10, 20,30 mg/kg *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Müdahale sonunda 20 ve 30 mg/kg vücut ağırlığı seviyelerinde *Arthrospira platensis* ile oral takviye, antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırmış ve MDA seviyelerini düşürmüştür ($p<0,05$).

Mazzola ve ark. (514) *Arthrospira platensis* ve orta düzeyde egzersizin sıçanlarda oksidatif stres ve lipid profilleri üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Egzersiz, *Arthrospira platensis* ve egzersiz+*Arthrospira platensis* grup olarak üç grup oluşturulmuştur. Deneklere egzersiz olarak 30 dk yüzme, takviye olarak ise 26mg/kg *Arthrospira platensis* verilmiştir. Müdahale sonrası MDA plazma konsantrasyonlarının *Arthrospira platensis* takviyesinden sonra önemli ölçüde azaldığı görülmüştür ($p< 0.05$).

KOAH hastalarında 2 ay boyunca *Arthrospira platensis* takviyesi, MDA, lipid hidroperoksit azalması ve GSH, C vitamini ve 1g/gün takviyesinin ardından SOD ve glutatyon-s-transferaz (GST) aktivitesinde artışa neden olmuştur (515).

2005 ve 2018 yılları arasında yayınlanan 11 çalışmanın kapsamlı incelemesi ile 1-16 haftalık bir süre içinde *Arthrospira platensis* uygulamasının (1-8 g/gün) IL-2 konsantrasyonlarında önemli bir artışa, TNF-α ve MDA konsantrasyonları üzerinde önemli bir etkisi olmadığı görülmüştür (516).

Tamtaji ve ark., alzheimer olan hastalarda *Arthrospira platensis* alımının bilişsel işlev ve metabolik durum üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. *Arthrospira platensis* grubu(n:27) ve kontrol grubu(n:26) 12 hafta boyunca takip edilmiştir. Deney grubuna 500mg/gün *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Müdahale sonrası grupların MDA seviyesinde anlamlı bir azalma görülmemiştir ($p>0,05$)(517).

Bu çalışmada metabolik sendromlu deney grubuna 4x300/gün dozunda *Arthrospira platensis* takviyesi 4 hafta süreyle verilmiştir. Müdahale öncesi 39,18±32,06

nmol/L olan MDA seviyesi müdahale sonrası 31,39±19,81 nmol/L olmuştur. MDA seviyesinde meydana gelen azalma istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Üzüm çekirdeği resveratrol, antosiyaninler, proantosiyanidinler ve polifenolik flavonoidler gibi birçok biyolojik olarak aktif bileşik açısından zengin bir kaynaktır (518). Bu flavonoidler oksidatif stres için kemoprotektif özelliklere sahiptir (437). Antioksidanlar, oksidasyon nedeniyle DNA, lipitler ve proteinler gibi yapıların hasar görmesini önleyerek, durdurarak ve onararak oksidatif strese karşı savunma sağlar (145).

Çalışmalar üzüm çekirdeği ekstresinin, hücreleri ROS aracılı DNA hasarından koruyabilen bir antioksidan özelliğe sahip olduğunu göstermektedir (519).

Mutlu ve ark. (520) streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda üzüm çekirdeği ekstratının (GSE) lipit peroksidasyonu üzerindeki olası etkilerini araştırmıştır. Çalışma; kontrol grubu, diyabetik kontrol grubu, üzüm çekirdeği ekstraktı grupları (100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozları) ve soya fasulyesi esktratı grupları (100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozları) olmak üzere 8 gruptan oluşmaktadır. Kontrol grubuna (1. grup) normal diyet, diyabet gruplarına (grup 2,3,4,5,6,7 ve 8) ise yüksek yağlı diyet 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Müdahale sonrası diyabetik kontrol grubunda karaciğer ve pankreas dokularından yapılan analiz sonucunda her iki dokuda da MDA seviyesi yüksek bulunmuştur. Tedavi gruplarında GSE dozuna bağlı olarak MDA seviyesinin azaldığı, glutatyon seviyesinin arttığı gözlenmiştir ($p<0,05$).

Rameshrad ve ark. (521) GSE ve resveratrolün metabolik sendromun bileşenlerine karşı koruyucu rolünü araştırmıştır. Bisfenol-A(BPA) ile indüklenen metabolik sendromlu ratlarda farklı dozlarda üzüm çekirdeği ekstratı ve reseratrol 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Müdahale sonrası doza bağlı olarak üzüm çekirdeği ekstratı uygulanan ratlarda karaciğer ve aort dokularında MDA seviyesi önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,05$).

El-awdan ve ark. (522) streptozotosin (STZ; 50 mg/kg) ile indüklenen sıçanlarda üzüm çekirdeği ekstraktının (GSE), hiperglisemi ile ilişkili bazı metabolik ve biyokimyasal parametreler üzerine olası yararlı etkilerini araştırmışlardır. 4 hafta süren bu çalışmada kontrol grubu, hiperglisemi grubu, Glicazide grubu, 100mg/kg/gün ve 300mg/kg/gün olmak üzere beş grup oluşturulmuştur. Streptozotosin indükleme sonrası MDA seviyesinin normalin 3 katına çıkmıştır. Hiperglisemik sıçanların 4 hafta boyunca GSE 100 mg/kg/gün ve 300 mg/kg/gün ile oral tedavisi, serum MDA seviyesinde

sırasıyla normal değerlerin yaklaşık %252 ve %216'sına ulaşan bir düşüş göstermiştir. Gliklazid ile benzer bir tedavi, yükselmiş serum MDA düzeyini neredeyse normale yakın bir değere indirgendiği görülmüştür.

Mohamed ve ark. (523) GSE'nin potansiyel anti-obezite, dislipidemi ve oksidatif strese karşı etkisini araştırmışlardır. Ratlarda obeziteyi tetiklemek için 4 ay boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Sağlıklı grup, obez grup, kalori kısıtlaması yapılan grup, GSE verilen grup, kalori kısıtı yapılan+GSE verilen grup olmak üzere beş grup oluşturulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, obez sıçanların normal gruba kıyasla karaciğerdeki MDA düzeyinde %72'lik bir artış görülmüştür. Kalori kısıtlaması veya GSE uygulaması tek başına veya bir arada kullanıldığında, karaciğerdeki MDA seviyesinde meydana gelen artış sırasıyla %23.2, %34.9 ve %44.2 oranında önemli ölçüde engellemiştir. Obez sıçanlarla karşılaştırıldığında, kalori kısıtlama ve GSE uygulaması MDA seviyesini %27.3 oranında azaltmıştır.

Pourghassem-Gargar ve ark. (448) Tip 2 diabetes mellituslu kişilerde GSE takviyesinin antioksidan savunma sistemi ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Randomize çift kör bir klinik çalışmada, tip 2 diyabetli yetişkin deneklere iki ay boyunca 200 mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı ve plasebo verilmiştir. Müdahale öncesi 3.5±0.67 nmol/ml olan MDA seviyesi müdahale sonrası 3.1±0.88 nmol/ml olmuştur. MDA düzeyinde meydana gelen bu azalma istatistik düzeyde anlamlı değildir ($p>0,05$).

Belviranlı ve ark. (524) akut ve kronik olarak egzersiz yapan sıçanlarda GSE takviyesinin egzersiz performansı ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Kontrol, kronik egzersiz kontrolü, akut egzersiz kontrolü (AEC), GSE destekli kontrol, GSE destekli kronik egzersiz ve GSE destekli akut egzersiz grupları olmak üzere altı grup oluşturulmuştur.

Kronik egzersiz grubuna, 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 45 dakika 25 m/dk temposunda bandında koşu uygulanmıştır. Akut egzersiz gruplarındaki ratlara, koşu bandında 30 m/dk hızla yorulana kadar çalıştırılmıştır. Üzüm çekirdeği ekstratı ise 6 hafta boyunca içme suyu ile 100 mg/kg dozunda verilmiştir. Müdahale sonrası plazma MDA seviyeleri, GSE ile desteklenmiş tüm gruplarda, desteklenmeyen kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca en yüksek MDA

düzeyi akut egzersiz grubunda, en düşük ise GSE takviyesi verilen grupta gözlenmiştir (524).

Foshati ve ark. (525) GSE takviyesinin oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesini ve meta-analizini yapmayı amaçlamıştır. 2020 yılına kadar tüm yayınlar taranmış olup, sistematik incelemeye 23 çalışma, meta-analize ise 19 çalışma dahil edilmiştir. Alt grup analizinde, ortalama BKİ $\geq$ 25 kg/m^2 olan denekler üzerinde yürütülen çalışmalarda MDA'nın GSE takviyesinden önemli ölçüde etkilenmediğini göstermiştir ($p= 0.575$). Ancak, ortalama BKİ<25 kg/m^2 olan denekler üzerinde yapılan çalışmalarda MDA önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). Ayrıca çalışmalar üzüm çekirdeği ekstratının MDA üzerinde etkisinin uygulama süresi ve dozuna bağlı olarak değiştini bildirmektedir.

Bu çalışmada metabolik sendromlu deney grubuna 4x300/gün dozunda *Arthrospira platensis* takviyesi 4 hafta süreyle verilmiştir. Müdahale öncesi 31,33±18,59 nmol/L olan MDA seviyesi müdahale sonrası 39,18±32,06 nmol/L olmuştur. MDA seviyesinde meydana gelen artış istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Üzüm çekirdeği ekstratı takviyesinin lipid peroksidasyonu üzerine etkilerinin kesin biyokimyasal mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalar üzüm çekirdeği ekstratı takviyesinin, MDA ve oxLDL dahil olmak üzere lipid peroksidasyonunun biyobelirteçlerini azaltabileceğini göstermektedir (525). Üzüm çekirdeği ekstratının, serbest radikallerin doğrudan temizlenmesi, geçiş metallerinin şelasyonu, indirgenmiş glutatyon ve katalaz gibi enzimlerinin aktivitelerini artırma üzerine etkisi olabileceği çalışmalarda desteklenmektedir (151,526-531). Ayrıca, üzüm çekirdeği ekstratı takviyesi ile paraoksonazın artan enzimatik aktivitesinin, lipid peroksidasyon biyobelirteçlerinin azalmasında anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir (532).

Üzüm çekirdeği ekstratı takviyesinin oksidatif stres biyobelirteçlerinde, üzüm çekirdeği ekstratının türünden, veriliş dozu, süresinden ve deneklerin özelliklerinden kaynaklı farklı sonuçlara ulaşmak mümkündür. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

5.8.2. Düzenli Probiyotik, Üzüm Çekirdeği Ekstratı ve *Arthrospira platensis* Tüketiminin Total Antioksidan Seviyesi, Total Oksidan Seviyesi ve Oksidatif Stres İndeksi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Oksidatif stres ve antioksidan ajanlar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diabetes mellitus ve MetS gibi çeşitli kronik hastalıkların patofizyolojisinde, önlenmesinde veya tedavisinde rol oynar (533,534). İnsülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve visseral obezite dahil olmak üzere MetS bileşenleri, oksidatif stresi artırabilir ve antioksidan savunmaları azaltabilir. Bu durum, redoks dengesizliğine ve prooksidatif ortamın ilerlemesine sebep olur (535). Mevcut kanıtlar MetS ile yüksek oksidatif stres arasında güçlü bir ilişkiyi doğrulamaktadır ve yüksek oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon ve T2DM dahil olmak üzere MetS komplikasyonlarında önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (536,537).

Plazmada tüm antioksidanlar etkileşim içerisinde birbirleri arasında bir denge söz konusudur. Sülfidril grupları, C vitamini, Evitamini, ürik asit, bilurubin seruloplazmin, transferrin gibi antioksidan seviye parametrelerinin tek tek ölçümü zaman ve maliyet oluşturmaktadır. Antioksidan kapasiteyi toplamda ölçmek için "toplam antioksidan kapasite (TAC)" ve "antioksidan kapasite (AOC)" gibi parametreler literatüre kazandırılmıştır. Total antioksidan ölçümü ile daha kolay ve net sonuçlara ulaşmak mümkün hale gelmiştir. Farklı oksidan türlerinin serum veya plazmada konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Ancak ölçümler zaman alan, maliyetli ve karmaşık teknikler gerektirir. Oksidan moküller arasında antioksidanlar gibi etkileşim olduğu için ayrı ayrı ölçüm yapmak sağlıklı sonuçlar vermeyebilir. Bu sebeplerden dolayı total oksidan seviye (TOS) tercih edilmektedir (230).

TAS (Total Antioksidan Seviye), TOS (Total Oksidan Seviye) ve OSI (Oksidan Stres İndeksi) değerleri sayesinde organizmada birçok hastalığın nedeni olarak bilinen oksidan-antioksidan kapasite durumu hakkında bilgi sahibi olunabilmekte ve yorum yapılabilmektedir (538).

Hama ve ark. (539) Hipertansif olmayan diyabetik ve diyabetik olmayan hipertansif metabolik sendrom hastalarında redoks dengesi durumu araştırılmıştır. 35 sağlıklı, 33 hipertansif nondiyabetik ve 21 diyabetik, hipertansif olmayan metabolik sendrom hastasının serumunda TOS, TAS, lipit profili ve açlık serum glukozu ölçülmüştür. TAS düzeyi sağlık bireylerde 3.15±0.09 mmol/L, hipertansif(non-diyabetik)

grupta 2.94±0.19 mmol/L ve diyabetik(non-hipertansif) grupta 3.06±0.102 mmol/L ölçülmüştür. Gruplar arası TAS düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). TOS düzeyi sağlık bireylerde 0.15±0.01 mmol/L, hipertansif(non-diyabetik) grupta 0.25±0.01 mmol/L ve diyabetik(non-hipertansif) grupta 0.26±0.02 mmol/L ölçülmüştür. TOS düzeyinde sağlıklı grup ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmüştür (p<0,05). OSI oranı sağlık bireylerde 0.05±0.00 AU, hipertansif(non-diyabetik) grupta 0.11±0.01 AU ve diyabetik(non-hipertansif) grupta 0.09±0.01 AU ölçülmüştür. OSI oranında sağlıklı grup ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmüştür (p<0,05). Her iki çalışma patolojisi de sağlıklı kontrole kıyasla daha yüksek TOS göstermiştir. Ancak ne hipertansiyon ne de diabetes mellituslu metabolik sendromlu hastalar arasında TOS arasında belirgin bir fark görülmemiştir.

Kandilci (540), obez(n:45) ve sağlıklı bireylerde(n:45) TAS, TOS ve tiyol disülfit düzeylerini karşılaştırmıştır. Deney grubunun TAS düzeyi 0,47 mmol troloxEqv./L, kontrol grubunun 0,57 mmol troloxEqv./L bulunmuştur. Gruplar arası TAS düzeyi arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,01). Deney grubunun TOS düzeyi 23,6 mol H2O2 ekivalent/L, kontrol grubunun 19,6 mol H2O2 ekivalent/L bulunmuştur. Gruplar arası TOS düzeyi arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,01). Deney grubunun OSI oranı 5,16 AU, kontrol grubunun 2,33 AU bulunmuştur. Gruplar arası OSI oranları arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Hopps ve ark. (298) MetS olan kişileri diabetes mellitus varlığına göre alt gruplara ayırarak TAS incelemiştir. 103 metabolik sendrom hastası diyabetik(n:43) ve non-diyabetik(n:60) olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Elde edilen veriler ile normal deneklerle karşılaştırıldığında, tüm metabolik sendrom denek grubunda TAS'ta belirgin bir azalma olduğunu görülmüştür. TAS, diyabetik ve diyabetik olmayan MS denekler arasında önemli ölçüde farklı olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca TAS ile yaş, vücut ağırlığı, bel çevresi, açlık kan glukozu ve trigliserid arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Shafi ve ark. (541) TAS ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere çalışma yürütmüştür. Kontrol grubunda TAS 18.13 ± 12.90 mmol/L iken, Metabolik Sendrom grubunda ise 4.56 ± 7.43 mmol/L olarak tespit edilmiştir. TAS konsantrasyonu, metabolik Sendrom grubuna kıyasla kontrol grubunda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Bakhtiari ve ark. (501) yaşlanma, MetS ve oksidatif stres durumunun birbirleriyle olan ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmanın örneklemini metabolik sendrom(n:75) ve sağlıklı grup(n:89) oluşturmaktadır. Grupların TAS konsantrasyonları değerlendirildiğinde sağlıklı grubunun (1,50±0,04 mmol/L), MetS grubuna (1.30±0.04 mmol/L) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). MetS grubunda TAS konsantrasyonu ile bel çevresi uzunluğu, trigliserid ve açlık kan glukozu arasında nagatif korelasyon; HDL kolesterol ile pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$).

Kawk ve ark. (542) Koreli yetişkinlerde TAS'ın metabolik risk faktörleri ile ilişkisini incelemişlerdir. Toplam 406 erkek ve kadında antropometrik ölçümler, kan basıncı, serum lipidleri, açlık glukozu ve TAS ölçülmüştür. Bireylerin toplam TAS düzeyi 0.97±0.34 mmol/L bulunmuştur. Bireylerin TAS ile vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi uzunluğu, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Hipertrigliseridemik bireylerin (TG ≥150 mg/dl) ortalama TAS değeri, trigliserid değeri 150 mg/dl'nin altında olan bireylerin ortalama TAS değerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$).

Rowicka ve ark. (543) obezite ile TOS ve TAS arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. 62 obez, 21 non-obez çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. TOS kıyaslandığında obez çocukların (0.22 mmol/L), non-obez çocuklara (0.15 mmol/L) kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). TAS kıyaslandığında obez çocukların (1.22 ± 0.44 mmol/L), non-obez çocuklara (1.47 ± 0.52 mmol/L) kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). OSİ kıyaslandığında obez çocukların (0.18), non-obez çocuklara (0.11) kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) . Yapılan çalışmlar yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezite süresi ve oksidatif stres arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (544).

Demir ve ark. (545) insülin direnci olmayan orta düzeyde obez olan çocuklarda TAS ve TOS düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sonuçlar obez çocukların (2,27±0,28 mmol Trolox Eq./L) normal ağırlıklı çocuklardan (2,76±0,35 mmol Trolox Eq./L) daha düşük TAS'a sahip olduğunu ortaya koyulmuştur. Obez (6,08±3,63 μmol H_2O_2 Eq./L) ve kontrol grup (5,25±4,16 μmol H_2O_2 Eq./L) arasında TOS'ta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,333$). OSİ obez grupta (2,65±1,52), kontrol grubuna (1,92±1,56) kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p=0,029$).

Özdemir ve ark. (546) klinik periodontal parametreleri ve oksidatif durumu değerlendirerek obezite ve periodontal hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkiyi değerlendirmiştir. Obez bireyler (0.19 mmol Trolox Eq./L), sağlıklı bireylerle (0.41 mmol Trolox Eq./L) kıyaslandığında TAS konsantrasyonu istatiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Obez bireylerde, sağlıklı bireylerle kıyasla TOS konsantrasyonunun anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Oksidatif stres indeksi ise obez bireylerde istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,05$).

Özbek ve ark. (547) MetS hastaları arasında diabetes mellitusu olan ve olmayan grupların, iskeminin etkisi altında albumin (IMA) ve oksidatif stres göstergeleri TAS ve TOS açısından meydana gelen farklılıkları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. 52 metabolik sendrom hastası ve 26 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı grup, diyabetik ve non-diyabetik metabolik sendrom hastaları arasından TAS VE TOS konsantrasyonlarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır($p>0,05$).

Pourghassem-Gargari ve ark. (448) Tip 2 diabetes mellituslu kişilerde GSE takviyesinin antioksidan savunma sistemi ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Randomize çift kör bir klinik çalışmada, tip 2 diyabetli yetişkin deneklere iki ay boyunca 200 mg/gün üzüm çekirdeği ekstratı ve plasebo verilmiştir. Müdahale öncesi 0.72±0.17 mmol Fe^{2}+/L olan TAS seviyesi müdahale sonrası 0.688±0.17 mmol Fe^{2}+/L olmuştur. TAS düzeyinde meydana gelen bu artış istatistik düzeyde anlamlıdır ($p<0,05$).

Mohamed ve ark. (548) GSE'nin potansiyel anti-obezite, dislipidemi ve oksidatif strese karşı etkisini araştırmışlardır. Ratlarda obeziteyi tetiklemek için 4 ay boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Sağlıklı grup, obez grup, kalori kısıtlaması yapılan grup, GSE verilen grup, kalori kısıtı yapılan+GSE verilen grup olmak üzere beş grup oluşturulmuştur. Müdahale sonrası obez sıçanların hepatik TAS kapasitesinde normal gruba göre %52.5 oranında önemli bir azalma görülmüştür. Tek başına ve kombine formda kalori kısıtlama veya GSE uygulama, obez sıçanlara kıyasla sırasıyla hepatik TAS %49.1, %66.7 ve %128 oranında önemli artış göstermiştir. Obez sıçanlarla karşılaştırıldığında, kalori kısıtlama ve GSE uygulaması TAS seviyesini %52,9 oranında arttırmıştır.

Bir tür mavi-yeşil alg olan *Arthrospira platensis*, metabolik ve inflamatuar hastalıkların adjuvan tedavisinde kullanılır. *Arthrospira platensis*'nın antioksidan sistem üzerindeki etkilerine dair kanıtlar çelişkilidir. Bu nedenle, *Arthrospira platensis* uygulamasının antioksidan durum biyobelirteçleri üzerindeki etkileri üzerinde kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Naeini ve ark.(549) *Arthrospira platensis* besin takviyesinin antioksidan ve oksidan belirteçler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla meta-analiz yürütmüştür. Bu çalışma kapsamında, toplam 415 katılımcının yer aldığı dokuz makale değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, *Arthrospira platensis* takviyesinin TAS üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu göstermiştir (SMD = 0.49; %95 CI: -0.001, 0.98; $p<0.05$). Alt grup analizinin bulguları, müdahale dozu ≤5 g/gün ve takviyenin süresi 12 hafta olduğunda, *Arthrospira platensis* takviyesinin TAS üzerinde önemli bir artışa neden olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Park ve ark. (550) sağlıklı yaşlı deneklerde *Arthrospira platensis*nın antioksidan kapasitesini, immünomodülatör ve lipid düşürücü etkilerini belirlemek ve *Arthrospira platensis*nın yaşlılar için fonksiyonel bir gıda olarak etkinliği üzerine çalışmışlardır. 78 kişi ile randomize çift kör, plasebo kontrollü *Arthrospira platensis* ve plasebo olmak üzere iki grup ile çalışma planlanmıştır. Deney grubuna 16 hafta boyunca 6gram/gün *Arthrospira platensis* takviyesi verilmiştir. Kadın ve erkek olarak alt gruba ayrılan deney grubunda, müdahale sonrası *Arthrospira platensis* takviyesinin TAS konsantrasyonu kadınlar üzerinde anlamlı artış($p<0,05$) sağlarken, erkeklerde bu artış istatiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır ($p>0,05$). Fakat her iki grupta da takviye süresinin TAS seviyesi üzerinde etkisinin istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Miczke ve ark. (360) hipertansiyonu olan ancak kardiyovasküler hastalık kanıtı olmayan 40 hasta ile çift kör, plasebo kontrollü çalışmada spirulanın antropometrik parametreler, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve sertlik indeksi üzerine etkisi araştırılmıştır. Deney grubuna 12 hafta boyunca boyunca 2 g/gün *Arthrospira platensis* verilmiştir. *Arthrospira platensis* takviyesi alan bireylerin, plasebo ile tedavi edilen bireylere kıyasla TAS konsantrasyonu anlamlı düzeyde yükselmiştir ($p<0,05$). TAS, insülin duyarlılığı ve LDL kolesterol düzeyi için tedavi ve zaman faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı etkileşim olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmalar, probiyotiklerin bağırsak mikroorganizmasını modüle ederek diyabet gibi metabolik hastalıkları potansiyelini desteklemektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler tarafından değiştirilmesi, antioksidan durumunu iyileştirmek için yeni bir yaklaşım olarak kabul edilebilir (551,552).

Rezazadeh (507) metabolik sendromlu hastalarda probiyotik içeren yoğurdun (*Lactobacillus acidophilus La5* ve *Bifidobacterium lactis Bb12* içeren) oksidatif stres biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişleridir. 8 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel çalışma deney(n:22) ve konrtol grubundan(n:22) oluşmaktadır. Deney grubuna probiyotik yoğurt (300ml/gün), kontrol grubuna ise konvensiyonel yoğurt(300ml/gün) verilmiştir. probiyotik yoğurt alan grubun müdahale öncesi 0.31±1.39 mmol/L olan TAS konsantrasyonu, müdahale sonrası 0.27 ±1.47 mmol/L olmuştur ($p<0,05$). Konvansiyonel yoğurt verilen grupta müdahale öncesi 0.28±1.50 mmol/L olan TAS konsantrasyonu 0.29±1.45 mmol/L olmuştur ($p>0,05$). Bu çalışmanın sonuçları, probiyotik yoğurt tüketiminin 8 hafta boyunca serum TAS önemli ölçüde artırdığını ve serum MDA düzeyi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak, çalışmanın sonunda probiyotik ve düzenli yoğurt grupları arasında TAS düzeyinde önemli bir fark gözlenmemiştir.

Ahmadian ve ark. (553) tip 2 diyabetik hastalarda probiyotiklerin antioksidan durum üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlamıştır. Tip 2 diabetes mellituslu 25-65 yaş arası 59 hasta üzerinde çift kör, randomize, kontrollü bir klinik çalışma yürütülmüştür. Denekler, 6 hafta boyunca günde iki kez çoklu tür probiyotik takviyeleri ($n = 30$) veya plasebo ($n = 29$) almak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Plaseboya kıyasla probiyotik takviyelerin tüketimi, TAS önemli bir artışla sonuçlanmıştır ($p< 0.001$). Ancak probiyotiklerin TOS ve paraoksonaz üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır ($p> 0.05$).

Korhonen ve ark. (554) probiyotik yoğurt tüketiminin açlık kan şekerini, eritrosit süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerini ve toplam antioksidan durumunu iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, antioksidan peptitlerin varlığından dolayı fermente sütlerin hem radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu hem de lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.

Roshan ve ark. (555) probiyotiklerin ve sinbiyotik takviyesinin antioksidan biyobelirteçler üzerindeki etkinliğini ele almıştır. Probiyotiklerin veya sinbiyotiklerin

(SOD aktivitesi, TAS ve GSH seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendiren tüm randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilerek meta- analiz yapılmıştır. Bu çalışmada 915 katılımcıdan oluşan 16 uygun rastgele kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Çalışma sonunda, probiyotikler ve sinbiyotiklerin TAS seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (MD: 0.04, %95 CI: 0.07, 0.15, p: 0.50).

Bu çalışmada metabolik sendrom hastalarına probiyotik, üzüm çekirdeği ve *Arthrospira platensis* takviyesi uygulaması sonrası deneklerin TOS, TAS ve oksidatif stres indeksi müdahale önce ve sonrası değerleri incelenmiştir. Müdahale öncesi metabolik sendromlu bireylerin TAS konsantrasyonu probiyotik (1,94±0,23), üzüm çekirdeği (1,96±0,27) ve *Arthrospira platensis* gruplarında (1,81±0,24) hesaplanmıştır. 4 haftalık müdahale sonrası probiyotik alan metabolik sendrom grubunda total antioksidan seviyesinde istatiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür($p<0,05$). Gruplar arası değerlendirildiğinde tüm gruplarda TAS kontrasyonunda azalma olduğu fakat anlamlı düzeyde olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Müdahale öncesi metabolik sendromlu bireylerin TOS probiyotik (4,39±2,42), üzüm çekirdeği (4,49±1,54) ve *Arthrospira platensis* gruplarında (4,70±2,19) hesaplanmıştır. 4 haftalık müdahale sonrası grupların total oksidan seviyesinde istatiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Grup içi ve gruplar arası değerlendirildiğinde tüm gruplarda TOS kontrasyonunda artış olduğu ve probiyotik grubunda bu artışın anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Müdahale öncesi metabolik sendromlu bireylerin OSİ probiyotik (0,23±0,14), üzüm çekirdeği (0,23±0,08) ve *Arthrospira platensis* gruplarında (0,27±0,15) hesaplanmıştır. 4 haftalık müdahale sonrası probiyotik alan metabolik sendrom grubunda oksidatif stres indeksi(OSI) istatiksel olarak anlamlı artış görülmüştür($p<0,05$). Gruplar arası değerlendirildiğinde tüm gruplarda meydana gelen OSİ oranında ki artış istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Çalışmalar besin takviyelerinin antioksaidan-oksidan denge üzerine etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlanmış değildir. Fakat mevcut çalışmalar ile üzüm çekirdeğini ekstratının fenolik asit, antosiyanin, flavonoid, oligomerik proantosiyanidin kompleksleri içeriği yönünden zengin olması; *Arthrospira platensis*nın yoğun makro ve mikro besin içeriğinin çok zengin olması; probiyotiklerin bağırsak mikroorganizmasını modüle ederek antioksaidan kapasiteyi arttırması görüşlerini destekler niteliktedir. Örneklemi oluşturan bireylerin antioksidan içeriği zengin besin tüketimi, oksidatif stresi

tetikleyecek fizyolojik ve psikolojik durumu, müdahale süresi, müdahale dozu gibi faktörler çalışma sonucunu doğrudan etkileyebilecek faktörlerdir.

5.8.3. Düzenli Probiyotik, Üzüm Çekirdeği Ekstratı ve *Arthrospira platensis* Tüketiminin Tiyol/Disülfit Homeostazı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Oksidatif stres, obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde yer alan ana moleküler mekanizmalardan biridir. Oksidatif stresin çoklu biyobelirteçleri, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların belirleyicileri olarak tanımlanmaktadır (556-559).

Tiyoller, oksidatif strese karşı savunmada etkili olan indirgeyici, organik bileşiklerdir. Albümin tiyolleri, protein tiyollerive sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistei ve γ-glutamil sisteinin plazmada bulunan başlıca düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir. Organizmada oluşan serbest radikaller fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktarırlar ve tiyol grupları okside olur. Oksitlenmiş tiyol grupları disülfit bağlarının oluşmasına neden olur. Oluşan disülfit bağları tekrar tiyollere indirgenebilir. Bu tiyol-disülfit homeostazı olarak tanımlanır. antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücresel sinyal iletiminde dinamik tiyol-disülfit homeostazı önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, dinamik tiyol-disülfit homeastazının bozulmasının diyabet, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik böbrek hastalıkları, kronik enflamatuar eklem hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabileceğini göstermektedir. Dinamik tiyol-disülfit homeostazı verileri ile birçok biyokimyasal duruma ilişkin bilgi elde edilebilir (66,560,561).

Metabolik sendromlu hastalarda besin takviyesi uygulamasının antioksidan ve oksidan durumlarının değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Metabolik sendrom hastalarında besin takviyesinin tiyol disülfit dengesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmaya rastlanılmamıştır.

Vücutta tiyol grupları içeren endojen bileşikler olan indirgenmiş glutatyon (GSH), sistein, homosistein ve lipoik asit (LA) önemli antioksidanlardır. N-asetil sistein (NAC), sisteamin, 1,4-ditiyoeritritol (DTE), glutatyon etil ester (GSHEE) ve metiyonin diğer tiyol grubu antioksidanlardır (562).

İn vivo redüktazlar, hücre içinde NADH veya NADPH kullanarak disülfidleri tekrar tiyollere dönüştürür. Tiyoredoksin redüktaz bu enzimlerden biridir (563).

A. *platensis*'ten tiyoredoksin disülfit redüktazın Val 368 ve His 379 arasındaki alanından türetilen VH12 adlı kısa bir peptidin, hidroksil ve süperoksit radikaline karşı antioksidan aktivite sergilediği, kardiyak miyositlerde ve zebra balığı embriyolarında hücre içi ROS seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (564).

Özer ve ark. (565) tokluk lipemisi (PPL) olan MetS hastalarında açlık sırasında tiyol/disülfit homeostazı ve oksidatif stresi ile postprandiyal dönemdeki zamana bağlı değişiklikleri göz önünde bulundurarak incelemişlerdir. 25 metabolik sendrom ve 25 sağlıklı konrtol grubundan oluşan gruplara 6 saatlik postprandiyal analizler yapılmıştır. MetS'de açlıkta ve postprandial dönemde kontrol grubuna göre disülfit seviyeleri, disülfid/doğal tiyol oranı, TOS ve OSI değerleri yüksek bulunmuştur. Bu değerler her iki grupta da 4. saatte pik yaptığı gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Kaya (566), metabolik sendrom ile AGEs-sRAGE oksidatif stres eksenindeki moleküler parametreler arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Metabolik sendrom (n:60) ve sağlıklı grup olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Metabolik sendrom grubunda 740.0±18.7 µM olan tiyol seviyesi kontrol grubunda 762.7±25.7µM bulunmuştur. Metabolik sendrom olan bireylerde total tiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

2020 yılında yayınlanmış bir çalışmada obez çocuklarda tiyol/disülfit homeostazisinin bozulduğu belirlenmiş, sağlıklı kontrol grubuna göre nativ tiyol/toplam tiyol oranı daha düşük ve disülfit/toplam tiyol oranları daha yüksek olduğu belirlenmiştir (567)

Elmas ve ark. (568) oksidatif stresin yeni ve hassas bir belirteci olan tiyol/disülfit homeostazı ile bazı inflamatuar ve kardiyovasküler belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. Eksojen obez çocuk ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Her iki grupta da tiyol/disülfit homeostaz parametreleri ve enflamatuar (beyaz kan hücreleri, trombositler, ortalama alyuvar hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein) ve kardiyovasküler (epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve sol ventrikül kütle indeksi) belirteçler çalışılmıştır. Obez grup ve kontrol grubu doğal tiyol, total tiyol, disülfit/nativ tiyol ve disülfit/total tiyol değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($p<0,05$). Beden kitle indeksi(BKİ) ile doğal tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol arasında negatif korelasyon; disülfit/doğal tiyol ve disültif/total tiyol arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($p<0,05$).

Kandilci (540), obez(n:45) ve sağlıklı bireylerde(n:45) TAS, TOS ve tiyol disülfit düzeylerini karşılaştırmıştır. Kontol ve deney grubu arasında doğal tiyol ve total tiyol seviyesi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0,05$). Disülfit, disültif/total tiyol, diasülfit/doğal tiyol seviyelerinde ise deney ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür($p<0,05$). Parametreler arası korelasyon incelendiğinde: total tiyol ile serbest tiyol ve disülfit pozitif; Serbest tiyol ile disülfit/ total tiyol ve disülfit/ serbest tiyol negatif; disülfit ile disülfit/ total tiyol ve disülfit/ serbest tiyol negatif; disülfit/ serbest tiyol ile disülfit/ total tiyol pozitif korelasyon görülmüştür.

Tiyolların indirgenmesi ile meydana gelen disülfit seviyesinin deney grubunda yüksek olmasının sebebi obez bireylerde oksidatif dengenin bozulmuş olmasından kaynaklanmaktadır. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla TAS'ın düşük, total TOS'un de yüksek olması bu durumu desteklemektedir.

Ateş ve ark. (569) pre-diyabetik hastalarda önemli bir rolü olan tiyol/disülfid dengesini incelemişlerdir. Bu dengenin hücresel aktivitelerde, antioksidan koruma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptoz gibi birçok süreçte kritik bir rolü vardır. 125 pre-diyabet ve 125 sağlıklı birey ile iki grup oluşturulmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, doğal tiyol ($p<0,001$), total tiyol ($p=0,008$) düzeyleri ve doğal tiyol/total tiyol ($p =0,022$) oranı daha düşük; disülfid ($p =0,001$) düzeyi, disülfit/doğal tiyol ($p =0,003$) ve disülfit/total tiyol ($p=0,022$) oranları prediyabetik hastalarda daha yüksekti bulunmuştur. Disülfit seviyesi ile açlık kan şekeri ($r=0,394$, $p=0,017$) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ($r=0,307$, $p=0,011$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca doğal tiyol ile açlık kan şekeri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=0,335$, $p=0,004$). İnsülin direnci olan hastalar ile oluşturulan alt grup incelendiğinde doğal tiyol, total tiyol, disülfit, doğal tiyol/total tiyol, disülfit/doğal ve disülfit/total tiyol arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışma verileri oksidatif denge parametrelerinin yaş ile doğrudan ilişkili olduğu göstermektedir. Diastolik ve sistolik kan basıncı deney ve kontrol grubunda anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bir çalışmada Arthrospira Platensis 15 gün boyunca hidrojen peroksite maruz bırakılmıştır. Hidrojen peroksite muamelesine karşı olarak süperoksit dismutaz, tiyoredoksin disülfit redüktaz, glutatyon redüktaz, peroxiredoxin ve transglutaminaz ekspresyonunlarının arttığı gösterilmiştir (570).Yazarlar glutatyon redüktaz,

transglutaminaz ve tiyoredoksin disülfit redüktaz'da bulunan tiyol gruplarının hidrojen peroksit detoksifikasyonunu sağlayacaklarını öne sürmüşlerdir.

Arthrospira Platensis'ten elde edilen tiyoredoksin disülfit redüktazın Val ^{368} ve His ^{379}'u arasındaki alanından türetilen VH12 olarak adlandırılan kısa bir peptidin, hidroksil ve süperoksit radikaline karşı antioksidan aktivite sergilediği, kalp miyositlerinde ve zebra balığı embriyolarında hücre içi ROS seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (564).

Probiyotiklerin gastrointestinal bozukluklar, otoimmün hastalıklar, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik hastalıklarda yararlı olduğu klinik olarak kanıtlanmıştır. *Lactobacillus* grubu bakterilerin antioksidan etkilere sahip oldukları bildirilmiştir. Antioksidan özelliklere sahip *Lactobacillus fermentum* suşları, lipid peroksidasyonunu önlemede önemli bir savunma aracı olan mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD) salınımına neden olur ve önemli miktarda glutatyon içerir (571,572).

Kayacan ve ark. (573) kronik egzersizle birlikte probiyotik kullanımının oksidatif stresin yeni bir belirteci olan tiyol/disülfit homeostazı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Kontrol, egzersiz, probiyotik ve egzersiz+probiyotik olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Probiyotik alan deney hayvanlarına sekiz hafta boyunca günlük olarak $6x10^8$ CFU L. rhamnosus, L. paracasei, L. acidophilus ve B. lactis içeren bir kapsül verilmiştir. Müdahale sonrası total tiyol düzeyi egzersiz grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,047$, $\eta^2 = 0,259$). Bir oksidasyon belirteci olan disülfid seviyesi, probiyotik+egzersiz grubunda önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ($p = 0.042$, $\eta^2 = 0.266$). Disülfid parametresinin en yüksek değeri egzersiz grubunda bulunmuştur. Tek başına probiyotik kullanımının tiyol/disülfit homeostazı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır($p > 0,05$).

Probiyotiklerin laktoperoksidaz gibi oksidatif strese karşı koruyucu, bağırsak pH'ını düşürerek bakteriyel enfeksiyonları baskılayıcı etkisi vardır. Bazı sindirim enzimlerini ve vitaminleri üreterek, hidrojen peroksit, diasetil, asetaldehit ve laktoperoksidaz gibi antibakteriyel maddeler üreterek görev yaptıkları bildirilmiştir (574). Farklı araştırmalardaki bulgular, probiyotik kullanımının insanlarda ve deney hayvanlarında antioksidan kapasiteyi geliştirdiğini göstermiştir (574,575).

Bu çalışmada probiyotik grubunun müdahale öncesi total tiyol konsantrasyonu (315,45±107,48 μmol/L) ile müdahale sonrası total tiyol konsantrasyonu (316,75±66,04

μmol/L) arasında istatiksel olarak bir fark bulunamadı (p>0,05). Doğal tiyol seviyesinde müdahale öncesi (192,70±52,28 μmol/L), müdahale sonrasına (210,10±50,45 μmol/L) kıyasla artış gösterse de istaitksel olarak anlamlı değildir(p>0,05). Disülfit seviyesi müdahale öncesi 61,38±50,27 μmol/L iken müdahale sonrası 53,33±53,33 μmol/L olmuştur. Fakat disülfit seviyesinde ki azalma anlamlı düzeyde olmamıştır (p>0,05). Disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranlarında meydana gelen değişim istatiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Ancak bu çalışmada tek başına probiyotik kullanımının oksidatif stres üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Literatürde probiyotiklerin oksidatif stres üzerindeki etkisinde kullanılan suş, kullanım süresi, cinsiyet ve hastalık düzeyi gibi faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir (576,577). Bu nedenle, probiyotiklerin antioksidan seviyeleri üzerinde olumlu etkileri olduğu yönündeki yaygın görüşe rağmen, tiyol/disülfit homeostazı üzerinde tespit edilen etkilerinin yukarıda bahsedildiği gibi diğer faktörlerden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Bu çalışmada üzüm çekirdeği ekstratı verilen grubunun müdahale öncesi total tiyol konsantrasyonu (284,25±67,55 μmol/L) ile müdahale sonrası total tiyol konsantrasyonu (327,65±51,90 μmol/L) arasında istatiksel olarak bir fark bulunmuştur (p<0,05). Doğal tiyol seviyesinde müdahale öncesi (193,45±59,11 μmol/L), müdahale sonrasına (242,55±71,54 μmol/L) kıyasla artış gösterse de istatiksel olarak anlamlı değildir(p>0,05). Disülfit seviyesi müdahale öncesi 45,40±22,64 μmol/L iken müdahale sonrası 42,55±20,94 μmol/L olmuştur. Fakat disülfit seviyesinde ki azalma anlamlı düzeyde olmamıştır (p>0,05). Disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranlarında meydana gelen değişim istatiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Üzüm ve bileşenlerinden elde edilen ürünler, fenolik asitler, stilbenler (trans-resveratrol) ve flavonoidler gibi antioksidanlar açısından zengindir. Keshavarzi ve ark. (578) taze kırmızı üzüm suyu ve üzüm fermentatif ürününün insan eritrositlerinde oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. 125 sağlıklı birey ile deney ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Deney grubuna üzüm suyu ve kırmızı şarap verilerek belli saat dilimlerinde ölçümler yapılmıştır. Üzüm suyu ve kırmızı üzüm şarabı, 24 saatlik tedaviden sonra lipid peroksidasyonunu azalttığı, tiyol gruplarının düzeyini ve toplam antioksidan kapasitesini arttırdığı görülmüştür ($p < 0.05$).

Keshavarzi ve ark. (579) taze kırmızı üzüm suyu ve üzüm fermentatif ürününün oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu kapsamda 27 adet erkek Wistar sıçanının (220-250 g) karaciğerinden mitokondri izole edilmiştir. İzole edilen mitokondriler farklı dozlarda kırmızı şarap ve taze kırmızı üzüm suyunda 24, 48 ve 72 saat kültürlenmiştir. Tedavi sonrası sıçan karaciğerinin izole mitokondrilerinde toplam antioksidan kapasite, lipid peroksidasyon, toplam tiyol grupları ve katalaz aktivitesi incelenmiştir. Hem taze üzüm suyu hem de kırmızı şarap total tiyol düzeyinde artış görülmüştür. Bu artış 24 saat sonra ölçümde kontrol gruba kıyasla hem üzüm suyunde hem kızmızı şarapta istatiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca kırmızı şarap 24 ve 48 saatte kontrol grubuna göre total tiyol düzeyinde anlamlı artışa neden olmuştur ($p<0.05$). Hem taze üzüm suyu hem de kızmızı şarap, 72 saatlik işlemden sonra kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

El-noor ve ark. (580) yetişkin erkek albino sıçanların ince bağırsaklarında potasyum dikromatın oluşturduğu oksidatif DNA hasarına karşı GSE'nin antioksidan etkisini biyokimyasal ve mikroskobik çalışma yürütümüştür. Bu çalışmaya 40 erişkin erkek albino sıçan dört gruba ayrımıştır. Grup 1(sağlıklı kontrol), grup 2(100mg/kg GSE), grup 3 (15 mg/kg potasyum dikromat), grup 4(100mg/kg GSE+ potasyum dikromat) olarak çalışma tasarlanmıştır. Mevcut çalışma, oral olarak potasyum dikromat verilen yetişkin erkek albino sıçanların vücut ağırlığında azalma, plazma ve bağırsak dokusu MDA'sında önemli artış ve plazma ve bağırsak dokusu tiyol seviyesinde önemli düşüş görülmüştür. Grup 4 verileri incelendiğinde GSE'nin, oksidatif stresi ve DNA hasarını hafifleterek potasyum dikromatın toksik etkisine karşı koyduğu bulunmuştur.

Bir çalışmada, reaktif oksijen türü olan peroksinitrit ile indüklenen oksidatif stres koşulları altındaki insan plazmasında üzüm çekirdeği ekstraktının tiyol oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (429).

Üzüm çekirdeği ekstraktının antioksidan koruyucu etkisi, aktif metallerin şelasyonu, bazı reaktif oksijen türlerinin tutulması ve GSH sentezi için hız sınırlayıcı enzim olan γ-glutamil sistein sentetazın ekspresyonunun indüklenmesi yoluyla olabileceği düşünülmektedir (581). Metal iyonlarının antioksidan sistem üzerinde inhibitor etkisi oksidatif stress oluşumunu tetikler. Üzüm çekirdeği ekstratında yoğun olarak bulunan flavonoidler, antioksidan aktivite gösterir. Flavonoidler, metal:flavonoid şeklinde çeşitli oranlarda bağlayabilirler. Bazı flavonoidlerin antioksidan özellikleri

demir ve bakır gibi metallerin şelasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Fenton reaksiyonlarında metal iyonları kritik kofaktörledir. Flavonodilerin, metaller ile şelasyonu bu tip reaksiyonlarda metalleri kullanılmaz yapar (582).

-SH gurubu içeren bileşikler tiyoller olarak gösterilir. Plazma tiyollerinin antioksidan ve prooksidan etkileri vardır. tiyollerin antioksidan ve prooksidan mekanizmasında etki gösterip göstermeyeceği mevcut oksidatif stress durumu, fizyolojik koşullar ve sülfür içeren aminoasitlerin ortamda yoğunluğu belirlemektedir. Plazmaya tiyolleri sistein, homosistin ve GSH olarak bulunur. Aktif metaller hücrelerin antioksidan komponentlerine etki ederek, proksidan-antioksidan dengesinin bozulmasına ve oksidatif hasar oluşmasına sebebiyet vermektedir. Glukoz–6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dizmutaz(SOD) ve katalaz (CAT) gibi bazı antioksidanların –SH(tiyol) grubuna bağlanarak onları etkisiz hale getirir (583,584).

Üzüm çekirdeği ekstresi kateşin ve proantosiyanidin bakımından zengindir. Bu polifenoller güçlü antioksidan özelliklere sahiptir. Bu çalışmada total tiyol seviyesinin anlamlı artışı, flavonoidlerin metal şelasyonu oluşturması ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada *arthrospira platensis* grubunun müdahale öncesi total tiyol konsantrasyonu (316,75±126,18 µmol/L) ile müdahale sonrası total tiyol konsantrasyonu (376,55±118,95 µmol/L) arasında istatiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Doğal tiyol seviyesinde müdahale öncesi (194,50±47,13 µmol/L), müdahale sonrasına (261,85±73,59 µmol/L) kıyasla artış istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Disülfit seviyesi müdahale öncesi 61,13±54,71 µmol/L iken müdahale sonrası 57,35±42,00 µmol/L olmuştur. Fakat disülfit seviyesinde ki azalma anlamlı düzeyde olmamıştır ($p>0,05$). Disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranlarında meydana gelen değişim istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile metabolik sendromlu bireylerde fonksiyonel besin ve bioakif bileşenlerin antropometri, metabolik sendrom bileşenleri, biyokimya ve oksidatif stres parametreleri üzerinde etkisi araştırılmıştır. 60 kişiden oluşan metabolik sendrom örneklemi probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* olmak üzere üç gruba ayrımıştır. Probiyotik takviyesi deney grubuna 14 cins canlı bakteri (*Lactobacillus Acidophilus La-14, Lactobacillus Helveticus, Lactobacillus Rhamnosus Lr-32, Bifidobacterium Longum BI-05, Bifidobacterium Infantis BI-26, Bifidobacterium Lactis BI-04, Bacillus Subtilis* vs.) bulunduran $10x10^9$ CFU/gün kapsül, üzüm çekirdeği ekstratı alan gruba günlük 900mg GSE içeren kapsül, *Arthrospira platensis* grubuna ise günde 1200mg *Arthrospira platensis* içeren tablet verilmiştir. 4 haftalık müdahale sonrası aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Çalışmaya katılan metabolik sendrom hastalarının %65'i (39 kişi) kadın, %35'ini (21 kişi) erkekler oluşturmakta olup, her deney grubunda kadınlar çoğunluktadır.
- Çalışmaya katılan bireylerin büyük çoğunluğu (%81,7) evli olup, medeni durum açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,150).
- Bireylerin demografik özellikleri incelendiğinde deney grupları arası istatiksel açıdan fark olmadığı ve gruplar arası benzer dağılım gösterdiği saptanmıştır (p>0,05).
- Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunu ilkokul (%31,7) ve ortaokul (%30,0) mezunları oluşturmaktadır.
- Çalışmaya katılan bireylerin meslek dağılımları incelendiğinde %21,67'sinin çalışmadığı, %6,67' sinin memur, %36,67' sinin işçi, %23,33' ünün ev hanımı, %5' inin emekli ve %6,67' sinin serbest meslek sahibi olduğu görülmüştür.
- Çalışmaya katılan bireyler 32-63 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 51,13±7,72 yıldır. Probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 51,25±7,27 yıl, 51,20±8,48

yıl, 50,95±7,81yıl olup, gruplar arasında istatiksel fark olmadığı saptanmıştır(p=0,992).

- Çalışmaya katılan metabolik sendrom hastaların %65'inin önce herhangi bir sebeple ile diyetisyen destekli diyet yaptığı, uygulanan diyetlerin ortalama 3,69±2,15 ay sürdüğü saptanmıştır.
- Bireylerin %41,7'si sigara kullandığını, %58,3'ü sigara kullanmadığını bildirmiştir. Günlük sigara tüketim miktarı ortalama 18,54±6,83 olup, 10-30 adet arasında değişiklik göstermektedir (p=0,755).
- Alkol tüketimine ilişkin olarak, bireylerin yaklaşık üçte biri (%76,7) alkol tüketmediğini bildirmiştir (p=1,00). Aylık alkol tüketim sıklığına ilişkin olarak, aylık minimum 1 defa, maksimum 4 defa olduğu bildirilmiştir.
- Çalışmaya katılan bireylerin kronik hastalık durumu sorgulandığında %88,3'ü en az bir hastalığının olduğunu bildirmiştir. Bireylerin %19,23' ünde kalp, %38,46'sında diyabet, %19,23'ünde yüksek tansiyon, %1,92' sinde insülin direnci, %3,85' inde ruhsal sorumlar, % 5,77'sinde kas iskelet sistemi problemleri ve %11,54'ünde vitamin ve mineral yetersizliği olduğu bildirilmiştir.
- Çalışmaya katılan bireylerin %73,3'ü hipertansiyon hastası olduklarını bildirmiştir. Gruplar arası sistolik kan basınçlarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,573). Gruplar arası diastolik kan basınçlarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,945
- Metabolik sendromlu bireyler fiziksel aktivite durumları IPAQ ölçeğine göre değerlendirildiğinde %70'inin minimum aktif, %20'si çok aktif ve %10'u inaktif grubunda yer almıştır. Gruplar arası fiziksel aktivite durumları benzer dağılım göstermektedir. Örneklemi oluşturan metabolik sendrom hastalarının ortalama fiziksel aktivite düzeyi(MET) skoru 2155,78MET olarak hesaplanmıştır.
- Çalışmaya katılan bireylerin yeterli ve dengeli beslenme durumları sorgulandığında bireylerin %53,3'ü bazen, %38,3'ü hayır ve %3,3'ü evet olarak cevaplamıştır.

- Çalışmaya katılan bireyler günde ortalama 2,50±0,54 öğün tükettiklerini bildirmiştir. Öğünler günde minimum 2 öğün, maksimum 4 öğün olarak dağılım göstermiştir. Bireylerin ana öğün sayıları gruplar arası benzer dağılım göstermektedir (p=0,320).
- Çalışmaya katılan bireylerin ara öğün tüketimleri incelendiğinde ortalama 0,98±0,89 öğün/gün olduğu saptanmıştır. Ara öğün sayıları gruplar arasında benzer dağılım göstermektedir (p=0,299).
- Bireylerin %76,6'sı en az bir ana öğün atladığını, bunların da %50'si öğle yemeğini atladıklarını bildirmiştir. Bireylerin %85'i en az bir ara öğün atladığını, bunlarında %46,3'ü kuşluk, %29,6'sı gece ara öğünün atladığını bildirmiştir.
- Bireylere ara öğün atlama nedenleri sorulduğunda ise; zamanım yok (%16,6), işe geç kalıyorum (%21,6), alışkanlığım yok (%30) ve canım istemiyor/iştahsızım (%26,6) yanıtlarını vermişlerdir
- Bireylerin %54,2'si ev dışında yemek yerken, %45,7'si tüm öğünleri evde tükettiğini bildirmişlerdir. Ev dışında yemek yiyenlerin %65,6'sı öğle yemeğini dışarda yediğini bildirmiştir. Bireylere dışarda yemek yeme sıklığı sorulduğunda %46,8'i her gün bir öğün yediğini bildirmiştir.
- Çalışmaya katılan bireylerin kontrolsüz yemek yeme seviyesinin 8-18 değerleri arasında 12,50±1,72 ortalama ile duygusal yemek yeme seviyesinin 3-12 değerleri arasında 9,83±2,28 ortalama ile bilinçli yemek yeme seviyesinin 14-21 değerleri arasında 17,25±1,77 ortalama ile açlığa duyarlılık seviyesinin 5-13 değerleri arasında 8,88±1,87 ortalama ve üç faktörlü yeme ölçek düzeylerinin 40-59 değerleri arasında 48,47±4,34 ortalama ile dağılım gösterdiği görülmektedir.
- Duygusal yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Probiyotik besin takviye grubunda yer alanların duygusal yemek yeme seviyeleri üzüm çekirdeği ekstresi besin takviye grubunda yer alanların duygusal yemek yeme seviyelerine göre anlamlı derecede düşüktür.

Bilinçli yemek yeme seviyesi açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

- Üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri açısından besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Müdahale öncesi BKİ düzeyleri ile kontrolsüz yemek yeme seviyesi, duygusal yemek yeme seviyesi, bilinçli yemek yeme seviyesi, açlığa duyarlılık seviyesi ve üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Müdahale sonrası BKİ düzeyleri ile kontrolsüz yemek yeme seviyesi, duygusal yemek yeme seviyesi, bilinçli yemek yeme seviyesi, açlığa duyarlılık seviyesi ve üç faktörlü yeme ölçek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Müdahale öncesi, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, açlık kan glikoz seviyesi, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, total tiyol, tative tiyol, disülfit, MDA, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile besin takviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Bireylerin müdahale önce ve müdahale sonrası vücut ağırlığı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi vücut ağırlığı düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Müdahale öncesi vücut ağırlığı düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Bel çevresi müdahale öncesi ve sonrası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Kalça çevresi müdahale öncesi ve sonrası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kalça çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Bel/Kalça oranı müdahale öncesi ve sonrası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel/kalça düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.

- Bireylerin müdahale öncesi BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Probiyotik besin takviyesi grubunda, müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Probiyotik besin takviyesi grubunda müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Probiyotik besin takviyesi grubunda müdahale öncesi ve sonrası kalça çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Probiyotik besin takviyesi grubunda müdahale öncesi ve sonrası BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Üzüm çekirdeği ekstresi besin takviyesi grubunda, vücut ağırlığı önce/sonra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Üzüm çekirdeği ekstresi besin takviyesi grubunda müdahale öncesi ve sonrası bel çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Üzüm çekirdeği ekstresi besin takviyesi grubunda müdahale önce ve sonrası kalça çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi kalça çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Üzüm çekirdeği ekstresi besin takviyesi grubunda müdahale öncesi ve sonrası BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.

- *Arthrospira platensis* besin takviyesi grubunda, müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi vücut ağırlığı düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- *Arthrospira platensis* besin takviyesi grubunda müdahale öncesi ve sonrası bel çevresi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi bel çevresi düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- *Arthrospira platensis* besin takviyesi grubunda müdahale öncesi ve sonrası bel/kalça oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$)
- *Arthrospira platensis* besin takviyesi grubunda müdahale öncesi ve sonrası BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi BKİ düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Çalışmaya katılan bireylerin müdahale öncesi açlık kan glikozu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- üdahale önce ve sonrası LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Probiyotik verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Probiyotik verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

- Probiyotik verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Probiyotik verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi trigliserit değerleri anlamlı derecede yüksektir.
- Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glikoz önce/sonra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi trigliserit değerleri anlamlı derecede yüksektir.
- *Arthrospira platensis* alan deney grubunda, müdahale öncesi ve sonrası açlık kan glikoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi açlık kan glikoz düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Müdahale öncesi ve sonrası HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

- Müdahale öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi trigliserit değerleri anlamlı derecede yüksektir.
- Çalışmaya katılan bireylerin, müdahale öncesi ve sonrası total tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası doğal tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi doğal tiyol düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Müdahale öncesi ve sonrası disülfit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır($p>0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Müdahale öncesi ve sonrası OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Probiyotik verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi TAS düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası doğal tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Üzüm çekirdeği ekstratı verilen deney grubunda müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi TAS düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.

- *Arthrospira platensis* verilen deney grubunda, Müdahale öncesi ve sonrası doğal tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi doğal tiyol düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.
- Müdahale öncesi ve sonrası TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Müdahale öncesi TAS düzeyleri anlamlı derecede yüksektir.

Metabolik sendrom, bir dizi tıbbi durumla karakterize edilen polimorfik bir hastalıktır. Başlıca metabolik sendrom bileşenleri abdominal obezite, glukoz intoleransı veya insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyondur. Yüksek enerjili beslenme, sedanter yaşam ve diğer obezojenik sosyoekonomik ortam, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bir obezite pandemisini beraberinde getirmiştir. Obezite ve proinflamatuar reaksiyonlara genetik yatkınlık, metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunabilir. Metabolik sendrom patogenizin açıklayacak tek bir faktör tanımlanamamıştır. Obezite, yağ dokusu metabolizmasında bozukluk, insülin direnci ve bağımsız faktörler başlığı altında incelenebilmektedir.

Metabolik sendromda primer koruma, risk faktörlerinin gelişmeden tespit edilmesidir. Yüksek kalorili beslenme, sedanter yaşam, VKİ>25.0 kg/m² olanlar, genetik yatkınlık, aile öyküsü (tip II diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkalar vb.) gibi risk faktörleri bulunan bireyler koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında takip edilerek, yeterli ve dengeli beslenme, egzersiz ve diğer faktörlerin çözümü konusunda önlem ve önerilerin yapılması gerekmektedir.

Metabolik sendromda sekonder koruma, risk faktörleri bulunan bireylerde, tanının konulması, kardiyovasküler hastalık gelişimini ve Tip II diyabeti önleyecek önlemlerin alınması, yeterli ve dengeli beslenme planı, fiziksel aktivitenin artttırılması ve gerektiğinde farmokolojik ve cerrahi tedavilerin uygulanması sekonder korumayı kapsamaktadır. Sekonder tedavi yöntemleri;

- Davranış değişikliği, psikolojik yaklaşım,
- Fiziksel aktitive arttırılması, egzersiz planlarının oluşturulması,
- Yeterli, dengeli ve sürdürülebilir beslenme planının oluşturulması,

- Farmakolojik tedavi
- Cerrahi yöntemler ile tedavi olarak sıralanabilir.

Bu çalışmanın sonucu tüm bu koruma ve tedavi yöntemlerine ek olarak fonksiyonel besinlerin ve bioaktif bileşenlerin etkileri olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmadaki örneklem büyüklüğü, ana sonuç değişkenlerindeki istatistiksel olarak anlamlı etkileri ayırt etmek için yeterli gücü sağlasa da, bazı değişiklikler anlamlı olmaya yakındı. Daha fazla örneklem büyüklüğü kullanılması durumunda daha iyi sonuçlar elde etmek mümkündür. Takviye öncesi ve sonrası kolon mikroflorasını, meyve ve sebzeler gibi diğer antioksidan kaynakları tüketim sıklığı, kullanılan besin takviyelerinin tek olmaması, yaş aralığı, cinsiyet alt grubu ile verilerin değerlendirilememesi başlıca kısıtlamalardandır. Çalışmada kullanılan probiyotik aktif bakteri cinsinin ve dozunun çalışmayı doğrudan etkilediği görülmektedir. Deneklerin yaşı, cinsiyeti, beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivie durumu vb. birçok faktör çalışmanın seyrini değiştirme potansiyeline sahiptir. Öte yandan hayvan deneylerinde, müdahale zamanı, hayvan sayısı, hayvan modeli (örneğin, sıçan, hamster, fare), türler (örneğin, Sprague Dawley, C57BL/6J, Wistar, BALB/c) gibi faktörler dahil olmak üzere çalışmalar arasındaki heterojenlik, cinsiyet (erkek veya dişi), besleme şekli (örneğin, su, fosfat tamponlu salin), kafesin çevre koşulları, diyet kontrolü, bu çalışmaların önemli bir kısıtlılığını göstermektedir. Metabolik sendromla ilişkili hastalıkları olan hastaların tedavisinde probiyotik, üzüm çekirdeği ekstratı ve *Arthrospira platensis* uygulamaları hakkında kesin sonuçlara ulaşmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

1.Hu, Qiao, Tuomilehto, JBalkau, BBorch-Johnsen, KPyorala, Kve ark.Group, DS. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of internal medicine*, *164*(10), 1066-1076.

2.McNeill, AMRosamond, WDGirman, CJGolden, SHSchmidt, MIEast, HE, . . . Heiss, G. (2005). The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes care*, *28*(2), 385-390.

3.Qiu, BLiang, Jve ark.Li, C. (2023). Effects of fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, *18*(7), e0288718.

4.Gupta, MDey, SMarbaniang, DPal, PRay, Sve ark.Mazumder, B. (2020). Grape seed extract: Having a potential health benefits. *Journal of food science and technology*, *57*, 1205-1215.

5.Ovando, CACarvalho, JCdVinícius de Melo Pereira, GJacques, PSoccol, VTve ark.Soccol, CR. (2018). Functional properties and health benefits of bioactive peptides derived from Spirulina: A review. *Food reviews international*, *34*(1), 34-51.

6.Han, TLean, M. (2015). Metabolic syndrome. *Medicine*, *43*(2), 80-87.

7.Alberti, KGMMveZimmet, P. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, *15*(7), 539-553.

8.Kylin, E. (1923). Studien uber das Hypertoni-Hyperglyce mi-Hyperurikemi syndrom. *Zentralblatt fur innere Medizin*, *44*, 105-112.

9.Camus, J. (1966). Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique. *Rev Rheumat*, *33*, 10-14.

10.Avogaro, PveCrepaldi, G. (1967). Plurimetabolic syndrome. *Acta diabetologica*, *4*, 572-580.

11.Mehnert, HveKuhlmann, H. (1968). Hypertonie und Diabetes mellitus, Deutsch. med. *J*, *19*, 567-571.

12.Hanefeld, M. (1981). Das metabolische syndrom. *Dt Gesundh Wesen*, *36*, 545-551.

13.Reaven, GM. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, *37*(12), 1595-1607.

14.Kaplan, N. (1989). The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine*, *149*(7), 1514-1520.

15.DeFronzo, RveFerrannini, E. (1991). Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*, *14*(3), 173-194.

16.Odle, AKDrew, PDve ark.Childs, GV. (2015). Giant mice reveal new roles for GH in regulating the adipose immune microenvironment. In: Oxford University Press.

17.Dabke, KHendrick, Gve ark.Devkota, S. (2019). The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, *129*(10), 4050-4057.

18.Jacks, DveKerna, N. (2018). A Comprehensive Analysis of Obesity Part 1. *Overview of Obesity. J Obes Nutr Disord: JOND-130. DOI*, *10*, 2577-2244.

19.Oda, E. (2012). Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta diabetologica*, *49*, 89-95.

20.Wen, JYang, JShi, YLiang, YWang, FDuan, X, . . . Tian, Y. (2015). Comparisons of different metabolic syndrome definitions and associations with coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a rural Chinese population. *PloS one*, *10*(5), e0126832.

21.World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*.

22.Expert Panel on Detection, E. (2001). 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). In *Jama* (Vol. 285, pp. 2486-2497).

23.Alberti, GZimmet, Pve ark.Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, *366*(9491), 1059-1062. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8

24.Arslan, MAtmaca, AAyvaz, GBaşkal, NBeyhan, ZBolu, E, . . . Demirağ, NG. (2009). *Metabolik sendrom klavuzu*. Metabolik Sendrom Çalışma Grubu.

25.Cheong, KGhazali, SHock, LSubenthiran, SHuey, TKuay, L, . . . Mustafa, A. (2015). The discriminative ability of waist circumference, body mass index and waist-to-hip ratio in identifying metabolic syndrome: Variations by age, sex and race. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *9*(2), 74-78.

26.McAloon, CJBoylan, LMHamborg, TStallard, NOsman, FLim, PBve ark.Hayat, SA. (2016). The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. *International journal of cardiology*, *224*, 256-264.
27.Liu, LOza, SHogan, DPerin, JRudan, ILawn, JE, . . . Black, RE. (2015). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet*, *385*(9966), 430-440.
28.Mathers, CDveLoncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, *3*(11), e442.
29.Ricci, GPirillo, ITomassoni, DSirignano, Ave ark.Grappasonni, I. (2017). Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. *Clinical and experimental hypertension*, *39*(1), 8-16.
30.World Health Organization. (2013). Cardiovascular diseases (CVDs): fact sheet no. 317. *Media centre. World Health Organization*, *20*(1), 3.
31.Saklayen, MG. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, *20*(2), 1-8.
32.Ataey, AJafarvand, EAdham, Dve ark.Moradi-Asl, E. (2020). The relationship between obesity, overweight, and the human development index in world health organization eastern mediterranean region countries. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, *53*(2), 98.
33.Wang, YMi, JShan, XWang, QJve ark.Ge, K. (2007). Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. *International journal of obesity*, *31*(1), 177-188.
34.GBD Obesity Collaborators. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England journal of medicine*, *377*(1), 13-27.
35.Hotamışlıgil, GArner, PCaro, JAtkinson, RLve ark.Spiegelman, BM. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, *95*(5), 2409-2415.
36.Federici, MHribal, MLMenghini, RKanno, HMarchetti, VPorzio, O, . . . Cunsolo, V. (2005). Timp3 deficiency in insulin receptor–haploinsufficient mice promotes diabetes and vascular inflammation via increased TNF-α. *The Journal of clinical investigation*, *115*(12), 3494-3505.
37.Katagiri, HYamada, Tve ark.Oka, Y. (2007). Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circulation research*, *101*(1), 27-39.
38.Dandona, PAljada, AChaudhuri, AMohanty, Pve ark.Garg, R. (2005). Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, *111*(11), 1448-1454.
39.American Association of Clinical Endocrinologists. (2003). ACE position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice*, *9*(3), 240-249.
40.Grundy, SCleeman, JDaniels, SDonato, KEckel, RFranklin, B, . . . Smith Jr, S. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, *112*(17), 2735-2752.
41.Willett, WCSacks, FTrichopoulou, ADrescher, GFerro-Luzzi, AHelsing, Eve ark.Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American journal of clinical nutrition*, *61*(6), 1402S-1406S.
42.Minehira, KveTappy, L. (2002). Dietary and lifestyle interventions in the management of the metabolic syndrome: present status and future perspective. *European journal of clinical nutrition*, *56*(12), 1264-1269.
43.Tuomilehto, JLindström, JEriksson, JGValle, TTHämäläinen, HIlanne-Parikka, P, . . . Rastas, M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England journal of medicine*, *344*(18), 1343-1350.
44.Group, DPPR. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England journal of medicine*, *346*(6), 393-403.
45.Akyol, AD. (2007). Metabolik Sendrom. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, *23*(2), 173-182.
46.Torgerson, JSHauptman, JBoldrin, MNve ark.Sjöström, L. (2004). XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Clinical Diabetology*, *5*(2), 95-104.
47.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara*.
48.Hsieh, C-JWang, P-WLiu, R-TTung, S-CChien, W-YChen, J-F, . . . Hu, Y-H. (2005). Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss. *Diabetes research and clinical practice*, *67*(1), 78-83.

49.Didangelos, TThanopoulou, ABousboulas, SSambanis, CAthyros, VSpanou, E, . . . Karamitsos, D. (2004). The Orlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Current medical research and opinion*, *20*(9), 1393-1401.
50.Hollander, P. (2003). Orlistat in the treatment of obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, *30*(2), 427-440.
51.Hsu, Y-WChu, D-CKu, P-WLiou, T-Hve ark.Chou, P. (2010). Pharmacotherapy for obesity: past, present and future. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, *2*(3), 118-123.
52.Tanakol, R. (2003). Obezite tedavisinde orlistat. *Turkish Journal of Endoctinology abd Metabolism*, *7*(Suppl 2), 87-97.
53.Pagotto, UvePasquali, R. (2005). Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *The Lancet*, *365*(9468), 1363-1364.
54.Van Gaal, LFRissanen, AMScheen, AJZiegler, Ove ark.Rössner, S. (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *The Lancet*, *365*(9468), 1389-1397.
55.Nordisk, N. (2013). Victoza package insert. *Princeton, NJ, Novo Nordisk*.
56.Kelley, D. (2004). Thermodynamics, liposuction, and metabolism. *New England journal of medicine*, *350*(25), 2542-2544.
57.Klein, SFontana, LYoung, VLCoggan, ARKilo, CPatterson, BWve ark.Mohammed, BS. (2004). Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *New England journal of medicine*, *350*(25), 2549-2557.
58.Buchwald, HAvidor, YBraunwald, EJensen, MPories, WFahrbach, Kve ark.Schoelles, K. (2004). Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama Network*, *292*(14), 1724-1737.
59.Folli, FPontiroli, Ave ark.Schwesinger, W. (2007). Metabolic aspects of bariatric surgery. *Medical Clinics of North America*, *91*(3), 393-414.
60.Sjöström, LNarbro, KSjöström, CDKarason, KLarsson, BWedel, H, . . . Carlsson, B. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New England journal of medicine*, *357*(8), 741-752.
61.Prasad, HRyan, DACelzo, MFve ark.Stapleton, D. (2012). Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgraduate medicine*, *124*(1), 21-30.
62.Sies, H. (1985). Oxidative stress: introductory remarks.[In] Sies H.(ed.) Oxidative Stress. In: Academic Press.
63.Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, *82*(2), 291-295.
64.Chandrasekaran, AIdelchik, MdPSve ark.Melendez, JA. (2017). Redox control of senescence and age-related disease. *Redox biology*, *11*, 91-102.
65.Lobo, VPatil, APhatak, Ave ark.Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, *4*(8), 118.
66.Özcan, OErdal, HÇakırca, Gve ark.Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, *6*(3), 331-336.
67.Halliwell, B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free radical research*, *31*(4), 261-272.
68.Genestra, M. (2007). Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular signalling*, *19*(9), 1807-1819.
69.Bahorun, TSoobrattee, MLuximon-Ramma, Vve ark.Aruoma, O. (2006). Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*, *1*(2), 25-41.
70.Willcox, JKAsh, SLve ark.Catignani, GL. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*, *44*(4), 275-295.
71.Das, T. (2015). Role of antioxidants in health and diseases-a review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *8*(8), 1033-1037.
72.Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001
73.Parthasarathy, SSantanam, NRamachandran, Sve ark.Meilhac, O. (1999). Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal. *Journal of Lipid Research*, *40*(12), 2143-2157.
74.Frei, B. (1997). Reactive oxygen species and antioxidant vitamins. *Linus Pauling Institute. Oregon State University*.
75.Marr, JveMuller, M. (1995). *Biochemistry and molecular biology of parasites*. Elsevier.
76.Rice-Evans, C. (1995). Free radicals and antioxidants in atherosclerosis. *Immunopharmacology of free radical species*, 39-52.

77.Freeman, BveCrapo, J. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *47*(5), 412-426.
78.Jakubczyk, KDec, KKałduńska, JKawczuga, DKochman, Jve ark.Janda, K. (2020). Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, *48*(284), 124-127.
79.Van Poppel, GveGoldbohm, RA. (1995). Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention. *The American journal of clinical nutrition*, *62*(6), 1393S-1402S.
80.Woo, RAMcLure, KGLees-Miller, SPRancourt, DEve ark.Lee, PW. (1998). DNA-dependent protein kinase acts upstream of p53 in response to DNA damage. *Nature*, *394*(6694), 700-704.
81.Hattori, YNishigori, CTanaka, TUchida, KNikaido, OOsawa, T, . . . Toyokuni, S. (1996). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is increased in epidermal cells of hairless mice after chronic ultraviolet B exposure. *Journal of investigative dermatology*, *107*(5), 733-737.
82.Akkuş, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, *1*, 57-63.
83.Cheeseman, KveSlater, T. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, *49*(3), 481-493.
84.Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical society transactions*, *35*(5), 1147-1150.
85.Pacher, PBeckman, Jve ark.Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, *87*(1), 315-424.
86.Young, IveWoodside, J. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, *54*(3), 176-186.
87.Valko, MRhodes, CMoncol, JIzakovic, Mve ark.Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, *160*(1), 1-40.
88.Pizzino, GBitto, AInterdonato, MGalfo, FIrrera, NMecchio, A, . . . Minutoli, L. (2014). Oxidative stress and DNA repair and detoxification gene expression in adolescents exposed to heavy metals living in the Milazzo-Valle del Mela area (Sicily, Italy). *Redox biology*, *2*, 686-693.
89.Ceriello, A. (2008). Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes care*, *31*, S181.
90.Chatterjee, MSaluja, RKanneganti, SChinta, Sve ark.Dikshit, M. (2007). Biochemical and molecular evaluation of neutrophil NOS in spontaneously hypertensive rats. *Cellular and Molecular Biology*, *53*(1), 84-93.
91.Allan Butterfield, D. (2002). Amyloid β-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free radical research*, *36*(12), 1307-1313.
92.Christen, Y. (2000). Oxidative stress and Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*, *71*(2), 621S-629S.
93.Singh, RPSharad, Sve ark.Kapur, S. (2004). Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*, *5*(3), 218-225.
94.Caramori, GvePapi, A. (2004). Oxidants and asthma. *Thorax*, *59*(2), 170-173. https://doi.org/10.1136/thorax.2002.002477
95.Guo, R-FveWard, P. (2007). Role of oxidants in lung injury during sepsis. *Antioxidants & redox signaling*, *9*(11), 1991-2002.
96.Hoshino, YveMishima, M. (2008). Redox-based therapeutics for lung diseases. *Antioxidants & redox signaling*, *10*(4), 701-704.
97.MacNee, W. (2001). Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *European journal of pharmacology*, *429*(1-3), 195-207.
98.Mahajan, AveTandon, VR. (2004). Antioxidants and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc*, *12*, 139-142.
99.Walston, JXue, QSemba, RFerrucci, LCappola, ARicks, M, . . . Fried, L. (2006). Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *American Journal of Epidemiology*, *163*(1), 18-26.
100.Santosa, SveJones, PJ. (2005). Oxidative stress in ocular disease: does lutein play a protective role? *CMAJ*, *173*(8), 861-862.
101.Meyer, CHveSekundo, W. (2005). Nutritional supplementation to prevent cataract formation. *Nutrition and the Eye*, *38*, 103-119.
102.Beatty, SKoh, H-HPhil, MHenson, Dve ark.Boulton, M. (2000). The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*, *45*(2), 115-134. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00140-5
103.Biri, ABozkurt, NTurp, AKavutçu, MHimmetoğlu, Öve ark.Durak, İ. (2007). Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecologic and obstetric investigation*, *64*(4), 187-192.

104.Braekke, KHarsem, Nve ark.Staff, A. (2006). Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia. *Pediatric research*, *60*(5), 560-564.
105.Hracsko, ZOrvos, HNovak, ZPal, Ave ark.Varga, I. (2008). Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation. *Redox report*, *13*(1), 11-16.
106.Myatt, L. (2006). Placental adaptive responses and fetal programming. *The Journal of physiology*, *572*(1), 25-30.
107.Bhattacharyya, AChattopadhyay, RMitra, Sve ark.Crowe, S. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, *94*(2), 329-354.
108.Valko, MLeibfritz, DMoncol, JCronin, MTMazur, Mve ark.Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *39*(1), 44-84.
109.Valko, MMorris, Hve ark.Cronin, M. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, *12*(10), 1161-1208.
110.Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, *17*(2), 143-154.
111.Sen, SveChakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. In *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy* (pp. 1-37). ACS Publications.
112.Mirończuk-Chodakowska, IWitkowska, AMve ark.Zujko, ME. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in medical sciences*, *63*(1), 68-78.
113.Carlsen, MHalvorsen, BHolte, KBøhn, SDragland, SSampson, L, . . . Sanada, C. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition journal*, *9*(1), 1-11.
114.Nguyen, LAHe, Hve ark.Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International journal of biomedical science: IJBS*, *2*(2), 85.
115.Petersen, RCThomas, RGGrundman, MBennett, DDoody, RFerris, S, . . . Levey, A. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England journal of medicine*, *352*(23), 2379-2388.
116.Miller III, ERPastor-Barriuso, RDalal, DRiemersma, RAAppel, LJve ark.Guallar, E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of internal medicine*, *142*(1), 37-46.
117.Li, YveSchellhorn, HE. (2007). New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *The Journal of nutrition*, *137*(10), 2171-2184.
118.Naidu, KA. (2003). Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutrition journal*, *2*, 1-10.
119.Holzapfel, NPHolzapfel, BMChamp, SFeldthusen, JClements, Jve ark.Hutmacher, DW. (2013). The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *International journal of molecular sciences*, *14*(7), 14620-14646.
120.Seren, SLieberman, RBayraktar, UDHeath, ESahin, KAndic, Fve ark.Kucuk, O. (2008). Lycopene in cancer prevention and treatment. *American journal of therapeutics*, *15*(1), 66-81.
121.Donaldson, M. (2004). Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition journal*, *3*(1), 1-21.
122.Pham-Huy, CNguyen, PMarchand, VDumery, BWarnet, JThevenin, M, . . . Duc, H. (2001). Selenium and tobacco smoke tars: In vitro effects on different immunocompetent cells. Toxicology,
123.Higdon, JDrake, Vve ark.Whanger, P. (2007). Selenium. *Linus Pauling Institute. Oregon State University. Micronutrient Information Center*.
124.Miller, AL. (1996). Antioxidant flavonoids: structure, function and clinical usage. *Alt Med Rev*, *1*(2), 103-111.
125.Hanneken, ALin, F-FJohnson, Jve ark.Maher, P. (2006). Flavonoids protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative-stress–induced death. *Investigative ophthalmology & visual science*, *47*(7), 3164-3177.
126.Devasagayam, TTilak, JBoloor, KSane, KGhaskadbi, Sve ark.Lele, R. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Journal of the Association of Physicians of India*, *52*(794804), 4.
127.Bati, B. (2013). *Etil Alkol ile Deneysel Oksidatif Stres Oluşturulan Sıçanlarda Ceviz İçinin (Juglans regia L.) Karaciğer Koruyucu ve Antioksidan Rolünün Belirlenmesi* Yüzüncü Yıl Üniversitesi].
128.Bannister, JBannister, Wve ark.Rotilio, G. (1987). Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutas. *Critical Reviews in Biochemistry*, *22*(2), 111-180.
129.Johnson, FveGiulivi, C. (2005). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular aspects of medicine*, *26*(4-5), 340-352.

130.Wuerges, JLee, J-WYim, Y-IYim, H-SKang, S-Ove ark.Carugo, KD. (2004). Crystal structure of nickel-containing superoxide dismutase reveals another type of active site. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(23), 8569-8574.
131.Corpas, FBarroso, Jve ark.del Río, L. (2001). Peroxisomes as a source of reactive oxygen species and nitric oxide signal molecules in plant cells. *Trends in plant science*, *6*(4), 145-150.
132.Chelikani, PFita, Ive ark.Loewen, P. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *61*, 192-208.
133.Gaetani, GFFerraris, AMRolfo, MMangerini, RArena, Sve ark.Kirkman, H. (1996). Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes.
134.Eisner, TveAneshansley, D. (1999). Spray aiming in the bombardier beetle: photographic evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(17), 9705-9709.
135.Meister, AveAnderson, ME. (1983). Glutathione. *Annual review of biochemistry*, *52*(1), 711-760.
136.Brigelius-Flohé, R. (1999). Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, *27*(9-10), 951-965.
137.Hayes, JFlanagan, Jve ark.Jowsey, L. (2005). Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, *45*, 51-88.
138.Fairlamb, AveCerami, A. (1992). Metabolism and functions of trypanothione in the Kinetoplastida. *Annual review of microbiology*, *46*(1), 695-729.
139.Caniato, RFilippini, RPiovan, APuricelli, LBorsarini, Ave ark.Cappelletti, E. (2003). Melatonin in plants. *Developments in tryptophan and serotonin metabolism*, *527*, 593-597.
140.Nassar, EMulligan, CTaylor, LKerksick, CGalbreath, MGreenwood, M, . . . Willoughby, DS. (2007). Effects of a single dose of N-Acetyl-5-methoxytryptamine (Melatonin) and resistance exercise on the growth hormone/IGF-1 axis in young males and females. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *4*(1), 14.
141.Tan, D-XManchester, LCReiter, RJQi, W-BKarbownik, Mve ark.Calvo, JR. (2000). Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Neurosignals*, *9*(3-4), 137-159.
142.Schieber, AStintzing, Cve ark.Carle, R. (2001). By-products of plant food processing as a source of functional compounds—recent developments. *Trends in food science & technology*, *12*(11), 401-413.
143.Badavi, MAbedi, HADianat, Mve ark.Sarkaki, AR. (2013). Exercise training and grape seed extract co-administration improves lipid profile, weight loss, bradycardia, and hypotension of stz-induced diabetic rats. *International cardiovascular research journal*, *7*(4), 111.
144.Shi, JYu, JPohorly, JEve ark.Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in grape seeds—biochemistry and functionality. *Journal of Medicinal Food*, *6*(4), 291-299.
145.Nassiri-Asl, MveHosseinzadeh, H. (2009). Review of the pharmacological effects of Vitis vinifera (Grape) and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *23*(9), 1197-1204.
146.Xia, E-QDeng, G-FGuo, Y-Jve ark.Li, H-B. (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. *International journal of molecular sciences*, *11*(2), 622-646.
147.Yadav, MJain, SBhardwaj, ANagpal, RPuniya, MTomar, R, . . . Marotta, F. (2009). Biological and medicinal properties of grapes and their bioactive constituents: an update. *Journal of Medicinal Food*, *12*(3), 473-484.
148.Yamakoshi, JSaito, MKataoka, Sve ark.Kikuchi, M. (2002). Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Food and chemical toxicology*, *40*(5), 599-607.
149.Feringa, HHLaskey, DADickson, JEve ark.Coleman, CI. (2011). The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Dietetic Association*, *111*(8), 1173-1181.
150.van Mierlo, LAZock, PLvan der Knaap, HCve ark.Draijer, R. (2010). Grape polyphenols do not affect vascular function in healthy men. *The Journal of nutrition*, *140*(10), 1769-1773.
151.Kar, PLaight, DRooprai, HShaw, Kve ark.Cummings, M. (2009). Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabetic medicine*, *26*(5), 526-531.
152.Sivaprakasapillai, BEdirisinghe, IRandolph, JSteinberg, Fve ark.Kappagoda, T. (2009). Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*, *58*(12), 1743-1746.
153.Brooker, SMartin, SPearson, ABagchi, DEarl, JGothard, L, . . . Yarnold, J. (2006). Double-blind, placebo-controlled, randomised phase II trial of IH636 grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) in patients with radiation-induced breast induration. *Radiotherapy and Oncology*, *79*(1), 45-51.

154.Sano, AUchida, RSaito, MShioya, NKomori, YTho, Yve ark.Hashizume, N. (2007). Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *53*(2), 174-182.
155.Ward, NCHodgson, JMCroft, KDBurke, VBeilin, LJve ark.Puddey, IB. (2005). The combination of vitamin C and grape-seed polyphenols increases blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of hypertension*, *23*(2), 427-434.
156.Clifton, P. (2004). Effect of grape seed extract and quercetin on cardiovascular and endothelial parameters in high-risk subjects. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, *2004*(5), 272.
157.Vigna, GBCostantini, FAldini, GCarini, MCatapano, ASchena, F, . . . Morazzoni, P. (2003). Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metabolism*, *52*(10), 1250-1257.
158.Preuss, HGWallerstedt, DTalpur, NTutuncuoglu, SOEchard, BMyers, A, . . . Bagchi, D. (2000). Effects of niacin-bound chromium and grape seed proanthocyanidin extract on the lipid profile of hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Journal of medicine*, *31*(5-6), 227-246.
159.Belay, AOta, YMiyakawa, Kve ark.Shimamatsu, H. (1993). Current knowledge on potential health benefits of Spirulina. *Journal of applied Phycology*, *5*, 235-241.
160.Blinkova, LGorobets, Ove ark.Baturo, A. (2001). Biological activity of Spirulina. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*(2), 114-118.
161.Khan, ZBhadouria, Pve ark.Bisen, P. (2005). Nutritional and therapeutic potential of Spirulina. *Current pharmaceutical biotechnology*, *6*(5), 373-379.
162.Kuhad, ATirkey, NPilkhwal, Sve ark.Chopra, K. (2006). Renoprotective effect of Spirulina fusiformis on cisplatin-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats. *Renal failure*, *28*(3), 247-254.
163.Mohan, IKKhan, MShobha, JCNaidu, MURPrayag, AKuppusamy, Pve ark.Kutala, VK. (2006). Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity by Spirulina in rats. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *58*, 802-808.
164.Thomas, S. (2010). The role of parry organic Spirulina in health management. *Valensa International: Eustis, FL, USA*.
165.Moorhead, KCapelli, Bve ark.Cysewski, G. (2005). Nature's superfood: Spirulina. *Cyanotech corporation*.
166.Hirahashi, TMatsumoto, MHazeki, KSaeki, YUi, Mve ark.Seya, T. (2002). Activation of the human innate immune system by Spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of Spirulina platensis. *International immunopharmacology*, *2*(4), 423-434.
167.Løbner, MWalsted, ALarsen, RBendtzen, Kve ark.Nielsen, CH. (2008). Enhancement of human adaptive immune responses by administration of a high-molecular-weight polysaccharide extract from the cyanobacterium Arthrospira platensis. *Journal of Medicinal Food*, *11*(2), 313-322.
168.Desai, KveSivakami, S. (2004). Spirulina: The wonder food of the 21st Century. *Asia-Pacific Biotech News*, *8*(23), 1298-1302.
169.Capelli, BveCysewski, G. (2010). Potential health benefits of spirulina microalgae* A review of the existing literature. *Nutrafoods*, *9*(2), 19-26.
170.Mittal, ASuresh Kumar, PBanerjee, SRao, Ave ark.Kumar, A. (1999). Modulatory potential of Spirulina fusiformis on carcinogen metabolizing enzymes in Swiss albino mice. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *13*(2), 111-114.
171.Trushina, EGladkikh, OGadzhieva, ZMustafina, Ove ark.Pozdniakov, A. (2007). The influence of Spirulina and Selen-Spirulina on some indexes of rat's immune status. *Voprosy Pitaniia*, *76*(2), 21-25.
172.Hoang, MHKim, J-YLee, JHYou, Sve ark.Lee, S-J. (2015). Antioxidative, hypolipidemic, and anti-inflammatory activities of sulfated polysaccharides from Monostroma nitidum. *Food Science and Biotechnology*, *24*, 199-205.
173.Li, X-LXu, GChen, TWong, Y-SZhao, H-LFan, R-R, . . . Chan, JC. (2009). Phycocyanin protects INS-1E pancreatic beta cells against human islet amyloid polypeptide-induced apoptosis through attenuating oxidative stress and modulating JNK and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *41*(7), 1526-1535.
174.Xia, DLiu, BLuan, XSun, JLiu, NQin, Sve ark.Du, Z. (2016). Protective effects of C-phycocyanin on alcohol-induced acute liver injury in mice. *Chinese Journal of Oceanology and Limnology*, *34*, 399-404.
175.Bai, S-KLee, S-JNa, H-JHa, K-SHan, J-ALee, H, . . . Kim, Y-M. (2005). β-Carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redox-based NF-κB activation. *Experimental & molecular medicine*, *37*(4), 323-334.

176.Mallikarjun Gouda, KGUdaya Sankar, Kve ark.Ravishankar, G. (2015). Supercritical CO 2 extraction of functional compounds from Spirulina and their biological activity. *Journal of food science and technology*, *52*, 3627-3633.
177.Shalaby, EAveShanab, SM. (2013). Comparison of DPPH and ABTS assays for determining antioxidant potential of water and methanol extracts of Spirulina platensis.
178.Teng, Y-NSheu, M-JHsieh, Y-WWang, R-YChiang, Y-Cve ark.Hung, C-C. (2016). β-carotene reverses multidrug resistant cancer cells by selectively modulating human P-glycoprotein function. *Phytomedicine*, *23*(3), 316-323.
179.Huang, ZGuo, BWong, Rve ark.Jiang, Y. (2007). Characterization and antioxidant activity of selenium-containing phycocyanin isolated from Spirulina platensis. *Food Chemistry*, *100*(3), 1137-1143.
180.Lorenz, R. (1999). A review of Spirulina and Haematococcus algae meal as a carotenoid and vitamin supplement for poultry. *Spirulina Pacifica Technical Bulletin*, *53*, 1-14.
181.Sudharsan, SSubhapradha, NSeedevi, PShanmugam, VMadeswaran, PShanmugam, Ave ark.Srinivasan, A. (2015). Antioxidant and anticoagulant activity of sulfated polysaccharide from Gracilaria debilis (Forsskal). *International journal of biological macromolecules*, *81*, 1031-1038.
182.Wang, LWang, XWu, Hve ark.Liu, R. (2014). Overview on biological activities and molecular characteristics of sulfated polysaccharides from marine green algae in recent years. *Marine Drugs*, *12*(9), 4984-5020.
183.Das, U. (2007). Gamma-linolenic acid therapy of human glioma-a review of in vitro, in vivo, and clinical studies. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *13*(7), RA119-131.
184.Hoseini, SMKhosravi-Darani, Kve ark.Mozafari, MR. (2013). Nutritional and medical applications of spirulina microalgae. *Mini reviews in medicinal chemistry*, *13*(8), 1231-1237.
185.Bergé, JDebiton, EDumay, JDurand, Pve ark.Barthomeuf, C. (2002). In vitro anti-inflammatory and anti-proliferative activity of sulfolipids from the red alga Porphyridium cruentum. *Journal of agricultural and food chemistry*, *50*(21), 6227-6232.
186.El Baz, FEl Baroty, GAbd El Baky, HAbd El-Salam, Ove ark.Ibrahim, E. (2013). Structural characterization and biological activity of sulfolipids from selected marine algae. *Grasas y aceites*, *64*(5), 561-571.
187.Kato, IKiyohara, YKubo, MTanizaki, YArima, HIwamoto, H, . . . Fujishima, M. (2003). Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population: the Hisayama Study. *Journal of clinical epidemiology*, *56*(2), 196-204.
188.Takai, YHosoyamada, Yve ark.Kato, T. (1991). Effect of water soluble and water insoluble fractions of Spirulina over serum lipids and glucose resistance of rats. *J Jpn Soc Nutr Food Sci*, *44*, 273-277.
189.Becker, EJakober, BLuft, Dve ark.Schmulling, R. (1986). Clinical and biochemical evaluations of the alga Spirulina with regard to its application in the treatment of obesity. A double-blind cross-over study. *Nutrition Reports International*, *33*(4), 565-574.
190.Iwata, KInayama, Tve ark.Kato, T. (1990). Effects of Spirulina platensis on plasma lipoprotein lipase activity in fructose-induced hyperlipidemic rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *36*(2), 165-171.
191.Kushak, RVanCott, EDrapeau, Cve ark.Winter, H. (1999). Effect of Algae Aphantizomenon Flos Aquae on Digestive Enzyme Activity and Polyunsaturated Fatty Acids Level in Blood Plasma. *GASTROENTEROLOGY-BALTIMORE THEN PHILADELPHIA-*, *116*, G2455-G2455.
192.Shastri, DKumar, Mve ark.Kumar, A. (1999). Modulation of lead toxicity by Spirulina fusiformis. *Phytotherapy Research*, *13*(3), 258-260.
193.Kapoor, RveMehta, U. (1998). Supplementary effect of spirulina on hematological status of rats during pregnancy and lactation. *Plant Foods for Human Nutrition*, *52*, 315-324.
194.Mathew, BSankaranarayanan, RNair, PPVarghese, CSomanathan, TAmma, BP, . . . Nair, MK. (1995). Evaluation of chemoprevention of oral cancer with Spirulina fusiformis.
195.Hayashi, OKATOH, Tve ark.OKUWAKI, Y. (1994). Enhancement of antibody production in mice by dietary Spirulina platensis. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *40*(5), 431-441.
196.Hayashi, OHirahashi, TKatoh, TMIYAJIMA, HHIRANO, Tve ark.OKUWAKI, Y. (1998). Class specific influence of dietary Spirulina platensis on antibody production in mice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *44*(6), 841-851.
197.Qureshi, MveAli, R. (1996). Spirulina platensis exposure enhances macrophage phagocytic function in cats. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, *18*(3), 457-463.
198.Qureshi, MGarlich, Jve ark.Kidd, M. (1996). Dietary Spirulina platensis enhances humoral and cell-mediated immune functions in chickens. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, *18*(3), 465-476.

199.Kim, H-MLee, E-HCho, H-Hve ark.Moon, Y-H. (1998). Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions in rats by Spirulina. *Biochemical Pharmacology*, *55*(7), 1071-1076.
200.Yang, H-NLee, E-Hve ark.Kim, H-M. (1997). Spirulina platensis inhibits anaphylactic reaction. *Life Sciences*, *61*(13), 1237-1244.
201.Pandey, KRNaik, SRve ark.Vakil, BV. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Journal of food science and technology*, *52*, 7577-7587.
202.Kumar, MBehare, PVMohania, DArora, SKaur, Ave ark.Nagpal, R. (2009). Health-promoting probiotic functional foods. *Focus Diet. Fibres*, *20*, 1-5.
203.Nagpal, RveKaur, A. (2011). Synbiotic effect of various prebiotics on in vitro activities of probiotic lactobacilli. *Ecology of food and nutrition*, *50*(1), 63-68.
204.Yadav, HJain, Sve ark.Sinha, P. (2007). Antidiabetic effect of probiotic dahi containing Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei in high fructose fed rats. *Nutrition*, *23*(1), 62-68.
205.Parvez, SMalik, KAAh Kang, Sve ark.Kim, HY. (2006). Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of applied microbiology*, *100*(6), 1171-1185.
206.Turnbaugh, PJLey, REMahowald, MAMagrini, VMardis, ERve ark.Gordon, JI. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, *444*(7122), 1027-1031.
207.Yadav, HJain, Sve ark.Sinha, PR. (2007). Formation of oligosaccharides in skim milk fermented with mixed dahi cultures, Lactococcus lactis ssp diacetylactis and probiotic strains of lactobacilli. *Journal of dairy research*, *74*(2), 154-159.
208.Ferrarese, RCeresola, EPreti, Ave ark.Canducci, F. (2018). Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, *22*(21).
209.Ruiz-Moyano, Sdos Santos, MTPGGalván, AIMerchán, AVGonzález, Ede Guía Córdoba, Mve ark.Benito, MJ. (2019). Screening of autochthonous lactic acid bacteria strains from artisanal soft cheese: Probiotic characteristics and prebiotic metabolism. *Lwt*, *114*, 108388.
210.Bhat, BveBajaj, BK. (2019). Hypocholesterolemic potential and bioactivity spectrum of an exopolysaccharide from a probiotic isolate Lactobacillus paracasei M7. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, *19*, 100191.
211.Dushku, EIoannou, AStaikou, Ave ark.Yiangou, M. (2019). Probiotic properties and immunomodulatory activity of gastrointestinal tract commensal bacterial strains isolated from the edible farmed snail Cornu aspersum maxima. *Fish & shellfish immunology*, *92*, 792-801.
212.Manzoor, AveTayyeb, A. (2019). Functional probiotic attributes and gene encoding plantaracin among variant Lactobacillus plantarum strains. *Microbial pathogenesis*, *131*, 22-32.
213.Iraporda, CRubel, IManrique, Gve ark.Abraham, A. (2019). Influence of inulin rich carbohydrates from Jerusalem artichoke (Helianthus tuberosus L.) tubers on probiotic properties of Lactobacillus strains. *Lwt*, *101*, 738-746.
214.Samedi, LveCharles, AL. (2019). Isolation and characterization of potential probiotic Lactobacilli from leaves of food plants for possible additives in pellet feeding. *Annals of Agricultural Sciences*, *64*(1), 55-62.
215.Yu, H-SJang, HJLee, N-Kve ark.Paik, H-D. (2019). Evaluation of the probiotic characteristics and prophylactic potential of Weissella cibaria strains isolated from kimchi. *Lwt*, *112*, 108229.
216.Han, QKong, BChen, QSun, Fve ark.Zhang, H. (2017). In vitro comparison of probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from Harbin dry sausages and selected probiotics. *Journal of Functional Foods*, *32*, 391-400.
217.da Cruz Rodrigues, VCda Silva, LGSSimabuco, FMVenema, Kve ark.Antunes, AEC. (2019). Survival, metabolic status and cellular morphology of probiotics in dairy products and dietary supplement after simulated digestion. *Journal of Functional Foods*, *55*, 126-134.
218.Cai, YYuan, WWang, SGuo, WLi, AWu, Y, . . . Zhou, Y. (2019). In vitro screening of putative probiotics and their dual beneficial effects: to white shrimp (Litopenaeus vannamei) postlarvae and to the rearing water. *Aquaculture*, *498*, 61-71.
219.Mukherjee, AChandra, Gve ark.Ghosh, K. (2019). Single or conjoint application of autochthonous Bacillus strains as potential probiotics: Effects on growth, feed utilization, immunity and disease resistance in Rohu, Labeo rohita (Hamilton). *Aquaculture*, *512*, 734302.
220.Landaburu, MFDaneri, GALRelloso, SZarlenga, LJVinante, MAve ark.Mujica, MT. (2020). Fungemia following Saccharomyces cerevisiae var. boulardii probiotic treatment in an elderly patient. *Revista Argentina de microbiologia*, *52*(1), 27-30.
221.Lee, N-KHong, J-YYi, S-HHong, S-PLee, J-Eve ark.Paik, H-D. (2019). Bioactive compounds of probiotic Saccharomyces cerevisiae strains isolated from cucumber jangajji. *Journal of Functional Foods*, *58*, 324-329.

222.Gut, AMVasiljevic, TYeager, Tve ark.Donkor, O. (2019). Characterization of yeasts isolated from traditional kefir grains for potential probiotic properties. *Journal of Functional Foods*, *58*, 56-66.
223.Banik, AMondal, JRakshit, SGhosh, KSha, SPHalder, SK, . . . Mondal, KC. (2019). Amelioration of cold-induced gastric injury by a yeast probiotic isolated from traditional fermented foods. *Journal of Functional Foods*, *59*, 164-173.
224.Zullo, BveCiafardini, G. (2019). Evaluation of physiological properties of yeast strains isolated from olive oil and their in vitro probiotic trait. *Food microbiology*, *78*, 179-187.
225.Eken, A. (2017). Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, *1*, 69-73.
226.Sen, CvePacker, L. (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American journal of clinical nutrition*, *72*(2), 653S-669S.
227.Erel, ÖveNeşelioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, *47*(18), 326-332.
228.Babademez, MAGül, FKale, HMüderris, TBayazit, YErgin, M, . . . Kiris, M. (2017). Thiol/disulphide homeostasis in Bell's palsy as a novel pathogenetic marker. *Clinical otolaryngology*, *42*(2), 239-244.
229.Niki, E. (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, *49*(4), 503-515.
230.Fraga, COteiza, Pve ark.Galleano, M. (2014). In vitro measurements and interpretation of total antioxidant capacity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1840*(2), 931-934.
231.Harma, MveErel, Ö. (2003). Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss medical weekly*, *133*(4142), 563-566.
232.Ceriello, AveMotz, E. (2004). Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *24*(5), 816-823.
233.Ford, EMokdad, AGiles, Wve ark.Brown, D. (2003). The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, *52*(9), 2346-2352.
234.Urakawa, HKatsuki, ASumida, YGabazza, ECMurashima, SMorioka, K, . . . Hori, Y. (2003). Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *The journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(10), 4673-4676.
235.Armutcu, FAtaymen, MAtmaca, Hve ark.Gurel, A. (2008). Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *46*(6), 785-790.
236.Palmieri, VOGrattagliano, IPortincasa, Pve ark.Palasciano, G. (2006). Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*, *136*(12), 3022-3026.
237.Taşlı, HveSağır, S. (2021). Obezitenin belirlenmesinde kullanılan beden kitle indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı metotlarının karşılaştırılması. *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, *7*(1), 138-150.
238.Kêkê, LSamouda, HJacobs, JDi Pompeo, CLemdani, MHubert, H, . . . Guinhouya, BC. (2015). Body mass index and childhood obesity classification systems: A comparison of the French, International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) references. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*, *63*(3), 173-182.
239.Kıraç, DKaspar, EÇAvcılar, TÇakır, ÖKUlucan, KKurtel, H, . . . Güney, Aİ. (2015). Obeziteyle ilişkili beslenme alışkanlıklarının araştırılmasında yeni bir yöntem "Üç faktörlü beslenme anketi". *Clinical and Experimental Health Sciences*, *5*(3), 162-169.
240.Rzewnicki, RAuweele, YVve ark.De Bourdeaudhuij, I. (2003). Addressing overreporting on the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) telephone survey with a population sample. *Public health nutrition*, *6*(3), 299-305.
241.Boudreau, DMalone, DRaebel, MFishman, PNichols, GFeldstein, A, . . . Okamoto, L. (2009). Health care utilization and costs by metabolic syndrome risk factors. *Metabolic syndrome and related disorders*, *7*(4), 305-314.
242.Grundy, SBrewer Jr, HBCleeman, JSmith Jr, Sve ark.Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, *109*(3), 433-438.
243.Edirisinghe, IRandolph, JCheema, MTadapaneni, RPark, EBurton-Freeman, Bve ark.Kappagoda, T. (2013). Effect of grape seed extract on postprandial oxidative status and metabolic responses in men and women with the metabolic syndrome-randomized, cross-over, placebo-controlled study. *Functional Foods in Health and Disease*, *2*(12), 508-521.

244.Green, MArora, Kve ark.Prakash, S. (2020). Microbial medicine: prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences*, *21*(8), 2890.
245.Hamedifard, ZMilajerdi, AReiner, ŽTaghizadeh, MKolahdooz, Fve ark.Asemi, Z. (2019). The effects of spirulina on glycemic control and serum lipoproteins in patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, *33*(10), 2609-2621.
246.Koite, NDLNSanogo, NgILépine, OBard, J-Mve ark.Ouguerram, K. (2022). Antioxidant Efficacy of a Spirulina Liquid Extract on Oxidative Stress Status and Metabolic Disturbances in Subjects with Metabolic Syndrome. *Marine Drugs*, *20*(7), 441.
247.Mallappa, RHRokana, NDuary, RKPanwar, HBatish, VKve ark.Grover, S. (2012). Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, *16*(1), 20.
248.Yousefi, RMottaghi, Ave ark.Saidpour, A. (2018). Spirulina platensis effectively ameliorates anthropometric measurements and obesity-related metabolic disorders in obese or overweight healthy individuals: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, *40*, 106-112.
249.Yousefi, RSaidpour, Ave ark.Mottaghi, A. (2019). The effects of Spirulina supplementation on metabolic syndrome components, its liver manifestation and related inflammatory markers: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, *42*, 137-144.
250.Oğuz, AKilickap, MGüleç, HAltuntas, YKarsidag, KTemizhan, A, . . . Yusuf, S. (2020). Risk of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome: Results of a population-based prospective cohort study (PURE Turkey). *Anatolian Journal of Cardiology*, *24*(3).
251.Abacı, AKılıçkap, MGöksülük, HKaraaslan, DBarçın, CKayıkçıoğlu, M, . . . Tokgözoğlu, L. (2018). Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, *46*(7), 591-601.
252.Kozan, OOguz, AAbaci, AErol, COngen, ZTemizhan, Ave ark.Celik, S. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition*, *61*(4), 548-553.
253.Süleymanlar, GUtaş, CArinsoy, TAteş, KAltun, BAltiparmak, MR, . . . Başçi, A. (2011). A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *26*(6), 1862-1871.
254.Gündogan, KBayram, FCapak, MTanriverdi, FKaraman, AOzturk, A, . . . Kalkan, A. (2009). Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metabolic syndrome and related disorders*, *7*(5), 427-434.
255.Zoghi, MveKış, M. (2017). Türkiye'de yaşlı hastalarla ilgili çalışmalar ve sonuçları. *Turk Kardiyol Dern Ars*, *45*(5), 143-146.
256.Rguibi, MveBelahsen, R. (2004). Metabolic syndrome among Moroccan Sahraoui adult women. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association*, *16*(5), 598-601.
257.Kim, HCKang, DRChoi, KSNam, CMThomas, GNve ark.Suh, I. (2006). Spousal concordance of metabolic syndrome in 3141 Korean couples: a nationwide survey. *Annals of epidemiology*, *16*(4), 292-298.
258.Cho, KIKim, BHJe, HGJang, JSve ark.Park, YH. (2016). Gender-Specific associations between socioeconomic status and psychological factors and metabolic syndrome in the Korean population: Findings from the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *BioMed research international*, *2016*.
259.Kutlu, RveÇivi, S. (2014). Aile hekimliği polikliniğine başvuran yirmi yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili faktörler. *Konuralp Medical Journal*, *6*(2), 47-54.
260.Chen, C-CLi, T-CChang, P-CLiu, C-SLin, W-YWu, M-T, . . . Lin, C-C. (2008). Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism*, *57*(4), 544-548.
261.Kim, SWKim, HJMin, KLee, HLee, S-HKim, S, . . . Oh, B. (2021). The relationship between smoking cigarettes and metabolic syndrome: A cross-sectional study with non-single residents of Seoul under 40 years old. *PloS one*, *16*(8), e0256257.
262.Sun, KLiu, Jve ark.Ning, G. (2012). Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies.
263.Hulley, SveGordon, S. (1981). Alcohol and high-density lipoprotein cholesterol: causal inference from diverse study designs. *Circulation*, *64*(3 Pt 2), III 57-63.

264.Koppes, LDekker, JHendriks, HBouter, Lve ark.Heine, R. (2005). Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes care*, *28*(3), 719-725.
265.Nakanishi, NMakino, KNishina, KSuzuki, Kve ark.Tatara, K. (2002). Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *26*(7), 988-994.
266.van Tol, Avan der Gaag, MSScheek, LMvan Gent, Tve ark.Hendriks, HF. (1998). Changes in postprandial lipoproteins of low and high density caused by moderate alcohol consumption with dinner. *Atherosclerosis*, *141*, S101-S103.
267.Yoon, YSOh, SWBaik, HWPark, HSve ark.Kim, WY. (2004). Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults: the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *The American journal of clinical nutrition*, *80*(1), 217-224.
268.Nanchahal, KAshton, WDve ark.Wood, DA. (2000). Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *International Journal of Epidemiology*, *29*(1), 57-64.
269.Wannamethee, SGveShaper, AG. (2003). Alcohol, body weight, and weight gain in middle-aged men. *The American journal of clinical nutrition*, *77*(5), 1312-1317.
270.Rodríguez-Monforte, MSánchez, EBarrio, FCosta, Bve ark.Flores-Mateo, G. (2017). Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of nutrition*, *56*, 925-947.
271.Alkhulaifi, FveDarkoh, C. (2022). Meal timing, meal frequency and metabolic syndrome. *Nutrients*, *14*(9), 1719.
272.He, YFang, YBromage, SFung, TBhupathiraju, SBatis, C, . . . Hu, F. (2021). Application of the Global Diet Quality Score in Chinese adults to evaluate the double burden of nutrient inadequacy and metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*, *151*(Supplement_2), 93S-100S.
273.Kastorini, C-MMilionis, HEsposito, KGiugliano, DGoudevenos, Jve ark.Panagiotakos, D. (2011). The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American college of cardiology*, *57*(11), 1299-1313.
274.Ha, KveSong, Y. (2019). Associations of meal timing and frequency with obesity and metabolic syndrome among Korean adults. *Nutrients*, *11*(10), 2437.
275.Yoshida, JEguchi, ENagaoka, KIto, Tve ark.Ogino, K. (2018). Association of night eating habits with metabolic syndrome and its components: a longitudinal study. *BMC Public Health*, *18*(1), 1-12.
276.Holmbäck, IEricson, UGullberg, Bve ark.Wirfält, E. (2010). A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men. *British journal of nutrition*, *104*(7), 1065-1073.
277.Titan, SMBingham, SWelch, ALuben, ROakes, SDay, Nve ark.Khaw, K-T. (2001). Frequency of eating and concentrations of serum cholesterol in the Norfolk population of the European prospective investigation into cancer (EPIC-Norfolk): cross sectional study. *Bmj*, *323*(7324), 1286.
278.Pendergast, FJLivingstone, KMWorsley, Ave ark.McNaughton, SA. (2016). Correlates of meal skipping in young adults: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *13*, 1-15.
279.Sierra-Johnson, JUndén, ALLinestrand, MRosell, MSjogren, PKolak, M, . . . Hellénius, ML. (2008). Eating meals irregularly: a novel environmental risk factor for the metabolic syndrome. *Obesity*, *16*(6), 1302-1307.
280.Gierach, MGierach, JEwertowska, MArndt, Ave ark.Junik, R. (2014). Correlation between body mass index and waist circumference in patients with metabolic syndrome. *International Scholarly Research Notices*, *2014*.
281.Wong, JCO'Neill, SBeck, BRForwood, MRve ark.Khoo, SK. (2021). Comparison of obesity and metabolic syndrome prevalence using fat mass index, body mass index and percentage body fat. *PloS one*, *16*(1), e0245436.
282.Bulur, ŞÇeçen, Sve ark.Eren, F. (2014). Spor fizyolojisi bölümüne fazla ilo yakınması ile başvuran bireylerin antropometrik ve biyokimyasal özellikleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 29 - 35.
283.Cornier, M-ADesprés, J-PDavis, NGrossniklaus, DKlein, SLamarche, B, . . . Towfighi, A. (2011). Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *124*(18), 1996-2019.
284.Gülmez, HveKUt, A. (2017). Metabolik sendromu olan hastalarda visseral yağlanma oranı ve boyun çevresi arasındaki ilişki. *Genel Tıp Dergisi*, *27*(1), 15-22.
285.Fernández-Verdejo, RveGalgani, J. (2022). Exploring the sequential accumulation of metabolic syndrome components in adults. *Scientific Reports*, *12*(1), 15925.

286.Ashwell, MveGibson, S. (2016). Waist-to-height ratio as an indicator of 'early health risk': simpler and more predictive than using a 'matrix'based on BMI and waist circumference. *BMJ open*, *6*(3), e010159.
287.Meseri, RUcku, Rve ark.Unal, B. (2014). Waist: height ratio: a superior index in estimating cardiovascular risks in Turkish adults. *Public health nutrition*, *17*(10), 2246-2252.
288.Yılmaz, SKÖzçiçek, Fve ark.Mertoğlu, C. (2022). Yetişkin bireylerde metabolik sendromun belirlenmesinde obeziteyle ilişkili geleneksel ve yeni indekslerin karşılaştırılması. *Cukurova Medical Journal*, *47*(1), 62-70.
289.Özturk, EveYildiz, H. (2022). Evaluation of different anthropometric indices for predicting metabolic syndrome. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, *26*(22).
290.Aguilar, MBhuket, TTorres, SLiu, Bve ark.Wong, RJ. (2015). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama Network*, *313*(19), 1973-1974.
291.Öztürk, IDeğer, Ove ark.Ertuğrul, Y. (2022). Metabolik Sendromlu Hastalarda Oksidatif Durumun İncelenmesi. *Farabi Tıp Dergisi*, *1*(1), 8-14.
292.Gündoğan, KBayram, FGedik, VKaya, AKaraman, ADemir, Ö, . . . Coskun, R. (2013). Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Archives of Medical Science*, *9*(2), 243-253.
293.Gutiérrez-Solis, ALDatta Banik, Sve ark.Méndez-González, RM. (2018). Prevalence of metabolic syndrome in Mexico: A systematic review and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*, *16*(8), 395-405.
294.Khanam, MAQiu, CLindeboom, WStreatfield, PKKabir, ZNve ark.Wahlin, Å. (2011). The metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and impact on survival among older persons in rural Bangladesh. *PloS one*, *6*(6), e20259.
295.Demircan, NGürel, AArmutcu, FÜnalacak, MAktunç, Eve ark.Atmaca, H. (2008). The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. *Medical Science Monitor*, *14*(2), 101.
296.Aydın, CSaydam, GSYazıhan, NSelçuk, Hve ark.Temizhan, A. (2008). Metabolik Sendromda Paraoksonaz-1 Aktivitesi ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi. *Yeni Tıp Dergisi*, *25*, 174-177.
297.Sentí, MTomás, MFitó, MWeinbrenner, TCovas, Ma-ISala, J, . . . Marrugat, J. (2003). Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *The journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(11), 5422-5426.
298.Hopps, ECanino, BMontana, MPresti, RLAverna, Mve ark.Caimi, G. (2014). Behavior of the total antioxidant status in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *8*(3), 166-169.
299.Odum, EOrluwene, CEjilemele, Ave ark.Wakwe, V. (2012). Antioxidant status of subjects with Metabolic Syndrome in Port Harcourt, Nigeria. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, *19*(4), 199-203.
300.Sulhan, HveKarakeçi, A. (2014). Deneysel Metabolik Sendrom Oluşturulan Ratlarda Alfa Lipoik Asit Kullanımının Mesane Kontraktilitesi, Histopatolojik Değişimler ve Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Olan Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*, *19*(1), 6-11.
301.Roehrig, MMasheb, RMWhite, MAve ark.Grilo, CM. (2009). The metabolic syndrome and behavioral correlates in obese patients with binge eating disorder. *Obesity*, *17*(3), 481-486.
302.Pataky, ZCarrard, IGay, VThomas, ACarpentier, ABobbioni-Harsch, Eve ark.Golay, A. (2018). Effects of a weight loss program on metabolic syndrome, eating disorders and psychological outcomes: mediation by endocannabinoids. *Obesity facts*, *11*(2), 144-156.
303.Haase Alasantro, LHicks, THGreen-Krogmann, Eve ark.Murphy, C. (2021). Metabolic syndrome and cognitive performance across the adult lifespan. *PloS one*, *16*(5), e0249348.
304.Svendsen, MRissanen, ARichelsen, BRössner, SHansson, Fve ark.Tonstad, S. (2008). Effect of orlistat on eating behavior among participants in a 3-year weight maintenance trial. *Obesity*, *16*(2), 327-333.
305.Aoi, WNaito, Yve ark.Yoshikawa, T. (2011). Dietary exercise as a novel strategy for the prevention and treatment of metabolic syndrome: effects on skeletal muscle function. *Journal of Nutrition and Metabolism*, *2011*.
306.Carroll, SCooke, Cve ark.Butterly, R. (2000). Metabolic clustering, physical activity and fitness in nonsmoking, middle-aged men. *Medicine and science in sports and exercise*, *32*(12), 2079-2086.
307.Eckel, RGrundy, Sve ark.Zimmet, P. (2005). The metabolic syndrome. *The Lancet*, *365*(9468), 1415-1428.
308.Johnson, JSlentz, CHoumard, JSamsa, GDuscha, BAiken, L, . . . Kraus, W. (2007). Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *The American journal of cardiology*, *100*(12), 1759-1766.

309.Patel, AVFriedenreich, CMMoore, SCHayes, SCSilver, JKCampbell, KL, . . . Fulton, JE. (2019). American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. *Medicine and science in sports and exercise*, *51*(11), 2391.
310.Savcı, SÖztürk, Mve ark.Arıkan, H. (2006). Üniversite ö¤ rencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, *34*(3), 166-172.
311.Lee, JKim, Yve ark.Jeon, JY. (2016). Association between physical activity and the prevalence of metabolic syndrome: from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2012. *SpringerPlus*, *5*, 1-12.
312.Olshansky, SJPassaro, DJHershow, RCLayden, JCarnes, BABrody, J, . . . Ludwig, DS. (2005). A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *New England journal of medicine*, *352*(11), 1138-1145.
313.Rennie, KMcCarthy, NYazdgerdi, SMarmot, Mve ark.Brunner, E. (2003). Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *International Journal of Epidemiology*, *32*(4), 600-606.
314.Dalacorte, RReichert, Cve ark.Vieira, J. (2009). Metabolic syndrome and physical activity in southern Brazilian community-dwelling elders: a population-based, cross-sectional study. *BMC Public Health*, *9*(1), 1-8.
315.Suárez-Ortegón, MFArbeláez, AMosquera, MRamírez-Vélez, Rve ark.Plata, A-D. (2014). Evaluation of the relationship between self-reported physical activity and metabolic syndrome and its components in apparently healthy women. *Biomédica*, *34*(1), 60-66.
316.Kazaz, İ. (2016). *Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Yaşayan Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Bireylerde Fiziksel Aktivite Düzeyinin Karşılaştırılması* Eastern Mediterranean University (EMU)-Doğu Akdeniz Üniversitesi (DAÜ)].
317.Cho, J-HKo, Jve ark.Lim, S-T. (2021). Relationship between metabolic syndrome and moderate-to-vigorous physical activity among adults 18 years old and over. *PloS one*, *16*(10), e0258097.
318.Jeejeebhoy, KDhaliwal, RHeyland, DLeung, RDay, ABrauer, P, . . . Pliamm, L. (2017). Family physician-led, team-based, lifestyle intervention in patients with metabolic syndrome: results of a multicentre feasibility project. *Canadian Medical Association Open Access Journal*, *5*(1), E229-E236.
319.Xu, FCohen, SALofgren, IEGreene, GDelmonico, MJve ark.Greaney, ML. (2019). The association between physical activity and metabolic syndrome in older adults with obesity. *The Journal of frailty & aging*, *8*, 27-32.
320.Grundy, S. (2016). Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine*, *26*(4), 364-373.
321.Torres-Duran, PVFerreira-Hermosillo, Ave ark.Juarez-Oropeza, MA. (2007). Antihyperlipemic and antihypertensive effects of Spirulina maxima in an open sample of Mexican population: a preliminary report. *Lipids in Health and Disease*, *6*(1), 1-8.
322.van Namen, MPrendergast, Lve ark.Peiris, C. (2019). Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, *101*, 153988.
323.Lemes, ÍRTuri-Lynch, BCCavero-Redondo, ILinares, SNve ark.Monteiro, HL. (2018). Aerobic training reduces blood pressure and waist circumference and increases HDL-c in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Society of Hypertension*, *12*(8), 580-588.
324.Hadi, AAlizadeh, KHajianfar, HMohammadi, Hve ark.Miraghajani, M. (2020). Efficacy of synbiotic supplementation in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Critical reviews in food science and nutrition*, *60*(4), 584-596.
325.Sanders, MEveMarco, ML. (2010). Food formats for effective delivery of probiotics. *Annual Review of Food Science and Technology*, *1*, 65-85.
326.Yadav, HLee, J-HLloyd, JWalter, Pve ark.Rane, SG. (2013). Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *Journal of biological chemistry*, *288*(35), 25088-25097.
327.Leber, BTripolt, NBlattl, DEder, MWascher, TPieber, T, . . . Stadlbauer, V. (2012). The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. *European journal of clinical nutrition*, *66*(10), 1110-1115.
328.Sharafedtinov, KKPlotnikova, OAAlexeeva, RISentsova, TBSongisepp, EStsepetova, J, . . . Mikelsaar, M. (2013). Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients-a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutrition journal*, *12*, 1-11.
329.Kadooka, YSato, MImaizumi, KOgawa, AIkuyama, KAkai, Y, . . . Tsuchida, T. (2010). Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*, *64*(6), 636-643.

330.Stenman, LKLehtinen, MJMeland, NChristensen, JEYeung, NSaarinen, MT, . . . Linros, J. (2016). Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults—randomized controlled trial. *EBioMedicine*, *13*, 190-200.
331.Jung, SLee, YJKim, MKim, MKwak, JHLee, J-W, . . . Lee, JH. (2015). Supplementation with two probiotic strains, Lactobacillus curvatus HY7601 and Lactobacillus plantarum KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. *Journal of Functional Foods*, *19*, 744-752.
332.Laue, CPapazova, EPannenbeckers, Ave ark.Schrezenmeir, J. (2023). Effect of a Probiotic and a Synbiotic on Body Fat Mass, Body Weight and Traits of Metabolic Syndrome in Individuals with Abdominal Overweight: A Human, Double-Blind, Randomised, Controlled Clinical Study. *Nutrients*, *15*(13), 3039.
333.Rabiei, SHedayati, MRashidkhani, BSaadat, Nve ark.Shakerhossini, R. (2019). The effects of synbiotic supplementation on body mass index, metabolic and inflammatory biomarkers, and appetite in patients with metabolic syndrome: A triple-blind randomized controlled trial. *Journal of dietary supplements*, *16*(3), 294-306.
334.Dallas, CGerbi, AElbez, YCaillard, PZamaria, Nve ark.Cloarec, M. (2014). Clinical study to assess the efficacy and safety of a citrus polyphenolic extract of red Orange, grapefruit, and Orange (Sinetrol-XPur) on weight management and metabolic parameters in healthy overweight individuals. *Phytotherapy Research*, *28*(2), 212-218.
335.Dorenkott, MGriffin, LGoodrich, KThompson-Witrick, KFundaro, GYe, L, . . . Hulver, M. (2014). Oligomeric cocoa procyanidins possess enhanced bioactivity compared to monomeric and polymeric cocoa procyanidins for preventing the development of obesity, insulin resistance, and impaired glucose tolerance during high-fat feeding. *Journal of agricultural and food chemistry*, *62*(10), 2216-2227.
336.Rodríguez-Pérez, CSegura-Carretero, Ave ark.del Mar Contreras, M. (2019). Phenolic compounds as natural and multifunctional anti-obesity agents: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, *59*(8), 1212-1229.
337.Shimada, TTokuhara, DTsubata, MKamiya, TKamiya-Sameshima, MNagamine, R, . . . Aburada, M. (2012). Flavangenol (pine bark extract) and its major component procyanidin B1 enhance fatty acid oxidation in fat-loaded models. *European journal of pharmacology*, *677*(1-3), 147-153.
338.Monagas, MQuintanilla-López, JEGómez-Cordovés, CBartolomé, Bve ark.Lebrón-Aguilar, R. (2010). MALDI-TOF MS analysis of plant proanthocyanidins. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *51*(2), 358-372.
339.Prasain, JKPeng, NDai, YMoore, RArabshahi, AWilson, L, . . . Watts, RL. (2009). Liquid chromatography tandem mass spectrometry identification of proanthocyanidins in rat plasma after oral administration of grape seed extract. *Phytomedicine*, *16*(2-3), 233-243.
340.Bagchi, DBagchi, MStohs, SDas, DRay, SKuszynski, C, . . . Pruess, H. (2000). Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, *148*(2-3), 187-197.
341.Chacón, MCeperuelo-Mallafré, VMaymó-Masip, EMateo-Sanz, JMArola, LGuitiérrez, C, . . . Vendrell, J. (2009). Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes in vitro. *Cytokine*, *47*(2), 137-142. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.06.001
342.Décordé, KTeissèdre, PLSutra, TVentura, ECristol, JPve ark.Rouanet, JM. (2009). Chardonnay grape seed procyanidin extract supplementation prevents high-fat diet-induced obesity in hamsters by improving adipokine imbalance and oxidative stress markers. *Molecular nutrition & food research*, *53*(5), 659-666.
343.Gao, ZLiu, GHu, ZShi, WChen, BZou, Pve ark.Li, X. (2018). Grape seed proanthocyanidins protect against streptozotocin-induced diabetic nephropathy by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Molecular Medicine Reports*, *18*(2), 1447-1454.
344.Sherif, AAAbdelhalim, SZve ark.Salim, EI. (2017). Immunohistochemical and biochemical alterations following administration of proanthocyanidin extract in rats hepatocellular carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *93*, 1310-1319.
345.Xianchu, LMing, LXiangbin, Lve ark.Lan, Z. (2018). Grape seed proanthocyanidin extract supplementation affects exhaustive exercise-induced fatigue in mice. *Food & Nutrition Research*, *62*.
346.Akaberi, MveHosseinzadeh, H. (2016). Grapes (Vitis vinifera) as a potential candidate for the therapy of the metabolic syndrome. *Phytotherapy Research*, *30*(4), 540-556.
347.Mohammad, AShahnaz, Tve ark.Sorayya, K. (2021). Effect of 8 weeks' supplementation grape seed extract on insulin resistance in iranian adolescents with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *15*(1), 197-203.
348.Biesinger, SMichaels, HQuadros, AQian, YRabovsky, ABadger, Rve ark.Jalili, T. (2016). A combination of isolated phytochemicals and botanical extracts lowers diastolic blood pressure in a randomized controlled trial of hypertensive subjects. *European journal of clinical nutrition*, *70*(1), 10-16.

349.Pons, ZMargalef, MBravo, FIArola-Arnal, Ave ark.Muguerza, B. (2017). Chronic administration of grape-seed polyphenols attenuates the development of hypertension and improves other cardiometabolic risk factors associated with the metabolic syndrome in cafeteria diet-fed rats. *British journal of nutrition*, *117*(2), 200-208.
350.Caimari, ADel Bas, JCrescenti, Ave ark.Arola, L. (2013). Low doses of grape seed procyanidins reduce adiposity and improve the plasma lipid profile in hamsters. *International journal of obesity*, *37*(4), 576-583.
351.Ginés, IGil-Cardoso, KSerrano, JCasanova-Martí, ÀBlay, MPinent, M, . . . Terra, X. (2018). Effects of an intermittent grape-seed proanthocyanidin (GSPE) treatment on a cafeteria diet obesogenic challenge in rats. *Nutrients*, *10*(3), 315.
352.Solinas, GveBecattini, B. (2017). JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular metabolism*, *6*(2), 174-184.
353.Zeke, AMisheva, MReményi, Ave ark.Bogoyevitch, MA. (2016). JNK signaling: regulation and functions based on complex protein-protein partnerships. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *80*(3), 793-835.
354.Bagchi, DSen, CRay, SDas, DBagchi, MPreuss, Hve ark.Vinson, J. (2003). Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *523*, 87-97.
355.Jia, ZSong, ZZhao, YWang, Xve ark.Liu, P. (2011). Grape seed proanthocyanidin extract protects human lens epithelial cells from oxidative stress via reducing NF-κB and MAPK protein expression. *Molecular vision*, *17*, 210.
356.Kim, HKim, JYSong, HSPark, KUMun, K-Cve ark.Ha, E. (2011). Grape seed proanthocyanidin extract inhibits interleukin-17-induced interleukin-6 production via MAPK pathway in human pulmonary epithelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *383*, 555-562.
357.Gershwin, MEveBelay, A. (2007). *Spirulina in human nutrition and health*. CRC press.
358.Masuda, KveChitundu, M. (2019). Multiple micronutrient supplementation using spirulina platensis and infant growth, morbidity, and motor development: Evidence from a randomized trial in Zambia. *PloS one*, *14*(2), e0211693.
359.Zeinalian, RFarhangi, MAShariat, Ave ark.Saghafi-Asl, M. (2017). The effects of Spirulina Platensis on anthropometric indices, appetite, lipid profile and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in obese individuals: a randomized double blinded placebo controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*, *17*, 1-8.
360.Miczke, ASzulińska, MHansdorfer-Korzon, RKręgielska-Narożna, MSulibursk a, JWalkowiak, Jve ark.Bogdański, P. (2016). Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: a doubleblind, placebo-controlled, randomized trial. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, *20*(1).
361.Szulinska, MGibas-Dorna, MMiller-Kasprzak, ESulibursk a, JMiczke, AWalczak-Gałezewska, M, . . . Bogdanski, P. (2017). Spirulina maxima improves insulin sensitivity, lipid profile, and total antioxidant status in obese patients with well-treated hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, *21*(10).
362.Mazokopakis, EEPapadomanolaki, MGFousteris, AAKotsiris, DALampadakis, IMve ark.Ganotakis, ES. (2014). The hepatoprotective and hypolipidemic effects of Spirulina (Arthrospira platensis) supplementation in a Cretan population with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective pilot study. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, *27*(4), 387.
363.Moradi, SZiaei, RFoshati, SMohammadi, HNachvak, SMve ark.Rouhani, MH. (2019). Effects of Spirulina supplementation on obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary therapies in medicine*, *47*, 102211.
364.Hernández-Lepe, MALópez-Díaz, JAJuárez-Oropeza, MAHernández-Torres, RPWall-Medrano, Ave ark.Ramos-Jiménez, A. (2018). Effect of Arthrospira (Spirulina) maxima supplementation and a systematic physical exercise program on the body composition and cardiorespiratory fitness of overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, and crossover controlled trial. *Marine Drugs*, *16*(10), 364.
365.Ramamoorthy, AvePremakumari, S. (1996). Effect of supplementation of Spirulina on hypercholesterolemic patients. *JOURNAL OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY-MYSORE-*, *33*, 124-127.
366.Fujimoto, MTsuneyama, KFujimoto, TSelmi, CGershwin, MEve ark.Shimada, Y. (2012). Spirulina improves non-alcoholic steatohepatitis, visceral fat macrophage aggregation, and serum leptin in a mouse model of metabolic syndrome. *Digestive and liver disease*, *44*(9), 767-774.
367.Silverstone, TveGoodall, E. (1984). The clinical pharmacology of appetite suppressant drugs. *International journal of obesity*, *8*, 23-33.

368.Ballinger, AveClark, M. (1994). L-phenylalanine releases cholecystokinin (CCK) and is associated with reduced food intake in humans: evidence for a physiological role of CCK in control of eating. *Metabolism*, *43*(6), 735-738.
369.Gibbs, JFalasco, Jve ark.McHugh, P. (1976). Cholecystokinin-decreased food intake in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *230*(1), 15-18.
370.Lee, EHPark, J-EChoi, Y-JHuh, K-Bve ark.Kim, W-Y. (2008). A randomized study to establish the effects of spirulina in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrition Research and Practice*, *2*(4), 295-300.
371.Ambroselli, DMasciulli, FRomano, ECatanzaro, GBesharat, ZMMassari, MC, . . . Ritieni, A. (2023). New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients*, *15*(3), 640.
372.Delzenne, NNeyrinck, Ave ark.Cani, P. (2011). Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microbial cell factories*, *10*, 1-11.
373.Donath, MveShoelson, S. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews immunology*, *11*(2), 98-107.
374.Qin, JLi, RRaes, JArumugam, MBurgdorf, KSManichanh, C, . . . Yamada, T. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*(7285), 59-65.
375.Firouzi, SBarakatun-Nisak, MIsmail, AMajid, HAve ark.Azmi, KN. (2013). Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. *International journal of food sciences and nutrition*, *64*(6), 780-786.
376.Tonucci, LBDos Santos, KMOde Oliveira, LLRibeiro, SMRve ark.Martino, HSD. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical nutrition*, *36*(1), 85-92.
377.Fasshauer, MvePaschke, R. (2003). Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*, *46*, 1594-1603.
378.Ardeshirlarijani, ETabatabaei-Malazy, OMohseni, SQorbani, MLarijani, Bve ark.Baradar Jalili, R. (2019). Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *DARU Journal of pharmaceutical sciences*, *27*, 827-837.
379.Rabiei, SShakerhosseini, Rve ark.Saadat, N. (2015). The effects of symbiotic therapy on anthropometric measures, body composition and blood pressure in patient with metabolic syndrome: a triple blind RCT. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, *29*, 213.
380.Cicero, AFogacci, FBove, MGiovannini, Mve ark.Borghi, C. (2021). Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *European journal of nutrition*, *60*, 655-663.
381.Kobyliak, NFalalyeyeva, TMykhalchyshyn, GKyriienko, Dve ark.Komissarenko, I. (2018). Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *12*(5), 617-624.
382.Khalili, LAlipour, BAsghari Jafarabadi, MHassanalilou, TMesgari Abbasi, Mve ark.Faraji, I. (2019). Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetology & metabolic syndrome*, *11*(1), 1-9.
383.Bernini, LJSimão, ANCAlfieri, DFLozovoy, MABMari, NLde Souza, CHB, . . . Costa, GN. (2016). Beneficial effects of Bifidobacterium lactis on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*, *32*(6), 716-719.
384.Moran, CPveShanahan, F. (2014). Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, *28*(4), 585-597.
385.Curtis, HBlaser, MDirk, GKota, KRob, KLiu, B, . . . Badger, J. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature (London)*, *486*(7402), 207-214.
386.Wang, P-XDeng, X-RZhang, C-Hve ark.Yuan, H-J. (2020). Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chinese Medical Journal*, *133*(07), 808-816.
387.Gadelha, CJMUveBezerra, AN. (2019). Effects of probiotics on the lipid profile: Systematic review. *Jornal vascular brasileiro*, *18*.
388.Ooi, L-GveLiong, M-T. (2010). Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *International journal of molecular sciences*, *11*(6), 2499-2522.
389.Miglioranza Scavuzzi, BMiglioranza, LHdSHenrique, FCPitelli Paroschi, TLozovoy, MABSimão, ANCve ark.Dichi, I. (2015). The role of probiotics on each component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. *Expert opinion on therapeutic targets*, *19*(8), 1127-1138.
390.Hara, HHaga, SAoyama, Yve ark.Kiriyama, S. (1999). Short-chain fatty acids suppress cholesterol synthesis in rat liver and intestine. *The Journal of nutrition*, *129*(5), 942-948.

391.Noh, DOveGilliland, S. (1993). Influence of bile on cellular integrity and β-galactosidase activity of Lactobacillus acidophilus. *Journal of dairy science*, *76*(5), 1253-1259.
392.Zhuang, GLiu, X-MZhang, Q-XTian, F-WZhang, HZhang, H-Pve ark.Chen, W. (2012). Research advances with regards to clinical outcome and potential mechanisms of the cholesterol-lowering effects of probiotics. *Clinical Lipidology*, *7*(5), 501-507.
393.He, MveShi, B. (2017). Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell & bioscience*, *7*(1), 1-14.
394.Kim, HRSeo, EOh, SSeo, MByun, Kve ark.Kim, B-Y. (2022). Anti-obesity effects of multi-strain probiotics in mice with high-carbohydrate diet-induced obesity and the underlying molecular mechanisms. *Nutrients*, *14*(23), 5173.
395.Abdel-Daim, MMAbushouk, AIAlkhalf, MIToraih, EAFawzy, MSIjaz, H, . . . Bungau, SG. (2018). Antagonistic effects of Spirulina platensis on diazinon-induced hemato-biochemical alterations and oxidative stress in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*, 27463-27470.
396.Guo, ZLiu, XZhang, QShen, ZTian, FZhang, H, . . . Chen, W. (2011). Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *21*(11), 844-850.
397.Razmpoosh, EJavadi, AEjtahed, HSMirmiran, PJavadi, Mve ark.Yousefinejad, A. (2019). The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *13*(1), 175-182.
398.Khanna, SWalia, SKondepudi, KKve ark.Shukla, G. (2020). Administration of indigenous probiotics modulate high-fat diet-induced metabolic syndrome in Sprague Dawley rats. *Antonie Van Leeuwenhoek*, *113*, 1345-1359.
399.Karamali, MDadkhah, FSadrkhanlou, MJamilian, MAhmadi, STajabadi-Ebrahimi, M, . . . Asemi, Z. (2016). Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes & metabolism*, *42*(4), 234-241.
400.Mohamadshahi, MVeissi, MHaidari, FJavid, AZMohammadi, Fve ark.Shirbeigi, E. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *19*(6), 531.
401.Ivey, KLHodgson, JMKerr, DAThompson, PLStojceski, Bve ark.Prince, RL. (2015). The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *25*(1), 46-51.
402.Guerrero-Romero, FveRodríguez-Morán, M. (2005). Concordance between the 2005 international diabetes federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the national cholesterol education program adult treatment panel III and the world health organization definitions. *Diabetes care*, *28*(10), 2588a-2589.
403.Rantala, AKauma, HLilja, MSavolainen, MReunanen, Ave ark.Kesäniemi, Y. (1999). Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *Journal of internal medicine*, *245*(2), 163-174.
404.Zavaroni, IBonora, EPagliara, MDall'Aglio, ELuchetti, LBuonanno, G, . . . Passeri, M. (1989). Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New England journal of medicine*, *320*(11), 702-706.
405.Ishikawa, SShibano, YAsai, YKario, KKayaba, Kve ark.Kajii, E. (2007). Blood pressure categories and cardiovascular risk factors in Japan: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *Hypertension Research*, *30*(7), 643-649.
406.Hall, J. (2000). Pathophysiology of obesity hypertension. *Current hypertension reports*, *2*(2), 139-147.
407.Kabakcı, GAydın, MDemir, İKırma, Cve ark.Özerkan, F. (2010). Global cardiometabolic risk profile in patients with hypertension: results from the Turkish arm of the pan-European GOOD survey. *Age (years)*, *57*, 10.19.
408.Barrett, ERoss, RO'Toole, PFitzgerald, Gve ark.Stanton, C. (2012). γ-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology*, *113*(2), 411-417.
409.Hayakawa, KKimura, MKasaha, KMatsumoto, KSansawa, Hve ark.Yamori, Y. (2004). Effect of a γ-aminobutyric acid-enriched dairy product on the blood pressure of spontaneously hypertensive and normotensive Wistar–Kyoto rats. *British journal of nutrition*, *92*(3), 411-417.
410.Hennessy, ARoss, PDevery, Rve ark.Stanton, C. (2011). The health promoting properties of the conjugated isomers of α-linolenic acid. *Lipids*, *46*(2), 105-119.

411.Inoue, KShirai, TOchiai, HKasao, MHayakawa, KKimura, Mve ark.Sansawa, H. (2003). Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing γ-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *European journal of clinical nutrition*, *57*(3), 490-495.
412.Seppo, L. (2001). The effect of a Lactobacillus helveticus LBK-16 H fermented milk on hypertension-a pilot study on humans. *Milchwissenschaft*, *57*, 124-127.
413.Mizushima, SOhshige, KWatanabe, JKimura, MKadowaki, TNakamura, Y, . . . Ueshima, H. (2004). Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men. *American journal of hypertension*, *17*(8), 701-706.
414.Naruszewicz, MJohansson, M-LZapolska-Downar, Dve ark.Bukowska, H. (2002). Effect of Lactobacillus plantarum 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *The American journal of clinical nutrition*, *76*(6), 1249-1255.
415.Moludi, JAlizadeh, MBehrooz, MMaleki, VSeyed Mohammadzad, MHve ark.Golmohammadi, A. (2021). Interactive effect of probiotics supplementation and weight loss diet on metabolic syndrome features in patients with coronary artery diseases: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American Journal of Lifestyle Medicine*, *15*(6), 653-663.
416.Upadrasta, AveMadempudi, RS. (2016). Probiotics and blood pressure: current insights. *Integrated blood pressure control*, 33-42.
417.Weber, HAHodges, AEGuthrie, JRO'Brien, BMRobaugh, DClark, AP, . . . Smith, CS. (2007). Comparison of proanthocyanidins in commercial antioxidants: grape seed and pine bark extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*, *55*(1), 148-156.
418.Adisakwattana, SJiphimai, PPrutanopajai, PChanathong, BSapwarobol, Sve ark.Ariyapitipan, T. (2010). Evaluation of α-glucosidase, α-amylase and protein glycation inhibitory activities of edible plants. *International journal of food sciences and nutrition*, *61*(3), 295-305.
419.Cheng, MGao, H-qXu, LLi, B-yZhang, Hve ark.Li, X-h. (2007). Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidins extracts in streptozocin induced diabetic rats. *Journal of cardiovascular pharmacology*, *50*(5), 503-509.
420.Meeprom, ASompong, WSuwannaphet, WYibchok-anun, Sve ark.Adisakwattana, S. (2011). Grape seed extract supplementation prevents high-fructose diet-induced insulin resistance in rats by improving insulin and adiponectin signalling pathways. *British journal of nutrition*, *106*(8), 1173-1181.
421.Suwannaphet, WMeeprom, AYibchok-Anun, Sve ark.Adisakwattana, S. (2010). Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Food and chemical toxicology*, *48*(7), 1853-1857.
422.Terra, XFernández-Larrea, JPujadas, GArdevol, ABlade, CSalvado, J, . . . Blay, M. (2009). Inhibitory effects of grape seed procyanidins on foam cell formation in vitro. *Journal of agricultural and food chemistry*, *57*(6), 2588-2594.
423.Vitseva, OVarghese, SChakrabarti, SFolts, JDve ark.Freedman, JE. (2005). Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates. *Journal of cardiovascular pharmacology*, *46*(4), 445-451.
424.Zhang, F-LGao, H-Qve ark.Shen, L. (2007). Inhibitory effect of GSPE on RAGE expression induced by advanced glycation end products in endothelial cells. *Journal of cardiovascular pharmacology*, *50*(4), 434-440.
425.Adisakwattana, SMoonrat, JSrichairat, SChanasit, CTirapongporn, HChanathong, B, . . . Sapwarobol, S. (2010). Lipid-Lowering mechanisms of grape seed extract (Vitis vinifera L) and its antihyperlidemic activity. *Journal of Medicinal Plants Research*, *4*(20), 2113-2120.
426.Heidker, RMCaiozzi, GCve ark.Ricketts, ML. (2016). Dietary procyanidins selectively modulate intestinal farnesoid X receptor-regulated gene expression to alter enterohepatic bile acid recirculation: elucidation of a novel mechanism to reduce triglyceridemia. *Molecular nutrition & food research*, *60*(4), 727-736.
427.Wei, SZheng, YZhang, MZheng, Hve ark.Yan, P. (2018). Grape seed procyanidin extract inhibits adipogenesis and stimulates lipolysis of porcine adipocytes in vitro. *Journal of Animal Science*, *96*(7), 2753-2762.
428.Serrano, JCasanova-Martí, ÀBlay, MTerra, XArdévol, Ave ark.Pinent, M. (2016). Defining conditions for optimal inhibition of food intake in rats by a grape-seed derived proanthocyanidin extract. *Nutrients*, *8*(10), 652.
429.Bijak, MKolodziejczyk-Czepas, JPonczek, MBSaluk, Jve ark.Nowak, P. (2012). Protective effects of grape seed extract against oxidative and nitrative damage of plasma proteins. *International journal of biological macromolecules*, *51*(3), 183-187.
430.Yang, LXian, DXiong, XLai, RSong, Jve ark.Zhong, J. (2018). Proanthocyanidins against oxidative stress: from molecular mechanisms to clinical applications. *BioMed research international*, *2018*.

431.Han, LZhang, LMa, WLi, DShi, Rve ark.Wang, M. (2018). Proanthocyanidin B 2 attenuates postprandial blood glucose and its inhibitory effect on alpha-glucosidase: analysis by kinetics, fluorescence spectroscopy, atomic force microscopy and molecular docking. *Food & function*, *9*(9), 4673-4682.
432.Akkarachiyasit, SCharoenlertkul, PYibchok-Anun, Sve ark.Adisakwattana, S. (2010). Inhibitory activities of cyanidin and its glycosides and synergistic effect with acarbose against intestinal α-glucosidase and pancreatic α-amylase. *International journal of molecular sciences*, *11*(9), 3387-3396.
433.Cermak, RLandgraf, Sve ark.Wolffram, S. (2004). Quercetin glucosides inhibit glucose uptake into brush-border-membrane vesicles of porcine jejunum. *British journal of nutrition*, *91*(6), 849-855.
434.Hanamura, THagiwara, Tve ark.Kawagishi, H. (2005). Structural and functional characterization of polyphenols isolated from acerola (Malpighia emarginata DC.) fruit. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, *69*(2), 280-286.
435.Tadera, KMinami, YTakamatsu, Kve ark.Matsuoka, T. (2006). Inhibition of α-glucosidase and α-amylase by flavonoids. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *52*(2), 149-153.
436.González-Abuín, NMartínez-Micaelo, NMargalef, MBlay, MArola-Arnal, AMuguerza, B, . . . Pinent, M. (2014). A grape seed extract increases active glucagon-like peptide-1 levels after an oral glucose load in rats. *Food & function*, *5*(9), 2357-2364.
437.Chis, IUngureanu, MMarton, ASimedrea, RMuresan, APostescu, I-Dve ark.Decea, N. (2009). Antioxidant effects of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *6*(3), 200-204.
438.Méndez-del Villar, MGonzález-Ortiz, MMartínez-Abundis, EPérez-Rubio, KGve ark.Lizárraga-Valdez, R. (2014). Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metabolic syndrome and related disorders*, *12*(10), 497-501.
439.Jacobson, TMiller, Mve ark.Schaefer, E. (2007). Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clinical therapeutics*, *29*(5), 763-777.
440.Kaur, MSingh, RGu, MAgarwal, Rve ark.Agarwal, C. (2006). Grape seed extract inhibits in vitro and in vivo growth of human colorectal carcinoma cells. *Clinical Cancer Research*, *12*(20), 6194-6202.
441.Nandakumar, VSingh, Tve ark.Katiyar, SK. (2008). Multi-targeted prevention and therapy of cancer by proanthocyanidins. *Cancer letters*, *269*(2), 378-387.
442.Pinent, MBlay, MBlade, MSalvado, MArola, Lve ark.Ardevol, A. (2004). Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology*, *145*(11), 4985-4990.
443.Yamakoshi, JKataoka, SKoga, Tve ark.Ariga, T. (1999). Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, *142*(1), 139-149.
444.Moreno, DAIlic, NPoulev, ABrasaemle, DLFried, SKve ark.Raskin, I. (2003). Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. *Nutrition*, *19*(10), 876-879.
445.Sugiyama, HAkazome, YShoji, TYamaguchi, AYasue, MKanda, Tve ark.Ohtake, Y. (2007). Oligomeric procyanidins in apple polyphenol are main active components for inhibition of pancreatic lipase and triglyceride absorption. *Journal of agricultural and food chemistry*, *55*(11), 4604-4609.
446.Zern, TLWood, RJGreene, CWest, KLLiu, YAggarwal, D, . . . Fernandez, ML. (2005). Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre-and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *The Journal of nutrition*, *135*(8), 1911-1917.
447.Quesada, HDel Bas, JPajuelo, DDíaz, SFernandez-Larrea, JPinent, M, . . . Bladé, C. (2009). Grape seed proanthocyanidins correct dyslipidemia associated with a high-fat diet in rats and repress genes controlling lipogenesis and VLDL assembling in liver. *International journal of obesity*, *33*(9), 1007-1012.
448.Pourghassem-Gargari, BAbedini, SBabaei, HAliasgarzadeh, Ave ark.Pourabdollahi, P. (2011). Effect of supplementation with grape seed (Vitis vinifera) extract on antioxidant status and lipid peroxidation in patient with type II diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*, *5*(10), 2029-2034.
449.Kaseb, FveBiregani, AN. (2016). Effects of olive oil and grape seed oil on lipid profile and blood pressure in patients with hyperlipidemia: A randomized clinical trial. *Food and Nutrition Sciences*, *7*(08), 682.
450.Razavi, S-MGholamin, SEskandari, AMohsenian, NGhorbanihaghjo, ADelazar, A, . . . Argani, H. (2013). Red grape seed extract improves lipid profiles and decreases oxidized low-density lipoprotein in patients with mild hyperlipidemia. *Journal of Medicinal Food*, *16*(3), 255-258.
451.Cishek, MBGalloway, MKarim, MGerman, JBve ark.Kappagoda, CT. (1997). Effect of red wine on endothelium-dependent relaxation in rabbits. *Clinical Science*, *93*(6), 507-511.
452.De Lorgeril, MSalen, PPaillard, FLaporte, FBoucher, Fve ark.de Leiris, J. (2002). Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovascular research*, *54*(3), 503-515.

453.Edirisinghe, IBurton-Freeman, Bve ark.Tissa Kappagoda, C. (2008). Mechanism of the endothelium-dependent relaxation evoked by a grape seed extract. *Clinical Science*, *114*(4), 331-337.
454.Wallerath, TDeckert, GTernes, TAnderson, HLi, HWitte, Kve ark.Förstermann, U. (2002). Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, *106*(13), 1652-1658.
455.López-Sepúlveda, RoJiménez, RRomero, MZarzuelo, MJSánchez, MGómez-Guzmán, M, . . . Pérez-Vizcaíno, F. (2008). Wine polyphenols improve endothelial function in large vessels of female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, *51*(4), 1088-1095.
456.Odai, TTerauchi, MKato, KHirose, Ave ark.Miyasaka, N. (2019). Effects of grape seed proanthocyanidin extract on vascular endothelial function in participants with prehypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, *11*(12), 2844.
457.Pons, ZGuerrero, LMargalef, MArola, LArola-Arnal, Ave ark.Muguerza, B. (2014). Effect of low molecular grape seed proanthocyanidins on blood pressure and lipid homeostasis in cafeteria diet-fed rats. *Journal of physiology and biochemistry*, *70*, 629-637.
458.Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*, *2014*.
459.Lafarga, TFernández-Sevilla, JMGonzález-López, Cve ark.Acién-Fernández, FG. (2020). Spirulina for the food and functional food industries. *Food Research International*, *137*, 109356.
460.Hu, SFan, XQi, Pve ark.Zhang, X. (2019). Identification of anti-diabetes peptides from Spirulina platensis. *Journal of Functional Foods*, *56*, 333-341.
461.Parikh, PMani, Uve ark.Iyer, U. (2001). Role of Spirulina in the control of glycemia and lipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medicinal Food*, *4*(4), 193-199.
462.DiNicolantonio, JJBhat, AGve ark.OKeefe, J. (2020). Effects of spirulina on weight loss and blood lipids: A review. *Open heart*, *7*(1).
463.Li, T-TLiu, Y-YWan, X-ZHuang, Z-RLiu, Bve ark.Zhao, C. (2018). Regulatory efficacy of the polyunsaturated fatty acids from microalgae Spirulina platensis on lipid metabolism and gut microbiota in high-fat diet rats. *International journal of molecular sciences*, *19*(10), 3075.
464.Bohórquez-Medina, SLBohórquez-Medina, ALZapata, VABIgnacio-Cconchoy, FLToro-Huamanchumo, CJBendezu-Quispe, G, . . . Hernandez, AV. (2021). Impact of spirulina supplementation on obesity-related metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *NFS Journal*, *25*, 21-30.
465.Rostami, HAAMarjani, AMojerloo, MRahimi, Bve ark.Marjani, M. (2022). Effect of spirulina on lipid Profile, glucose and malondialdehyde levels in type 2 diabetic patients. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *58*.
466.Hatami, EGhalishourani, S-SNajafgholizadeh, APourmasoumi, MHadi, AClark, CC, . . . Mansour-Ghanaei, F. (2021). The effect of spirulina on type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, *20*, 883-892.
467.Kuddus, MSingh, PThomas, Gve ark.Al-Hazimi, A. (2013). Recent developments in production and biotechnological applications of C-phycocyanin. *BioMed research international*, *2013*.
468.Sharma, NKTiwari, SPTripathi, Kve ark.Rai, AK. (2011). Sustainability and cyanobacteria (blue-green algae): facts and challenges. *Journal of applied Phycology*, *23*, 1059-1081.
469.Upasani, CveBalaraman, R. (2003). Protective effect of Spirulina on lead induced deleterious changes in the lipid peroxidation and endogenous antioxidants in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *17*(4), 330-334.
470.Strasky, ZZemankova, LNemeckova, IRathouska, JWong, RJMuchova, L, . . . Vitek, L. (2013). Spirulina platensis and phycocyanobilin activate atheroprotective heme oxygenase-1: a possible implication for atherogenesis. *Food & function*, *4*(11), 1586-1594.
471.Joventino, IAlves, HNeves, LPinheiro-Joventino, FLeal, LKNeves, S, . . . Viana, G. (2012). The microalga Spirulina platensis presents anti-inflammatory action as well as hypoglycemic and hypolipidemic properties in diabetic rats. *Journal of complementary and integrative medicine*, *9*(1).
472.Ou, YLin, LPan, QYang, Xve ark.Cheng, X. (2012). Preventive effect of phycocyanin from Spirulina platensis on alloxan-injured mice. *Environmental toxicology and pharmacology*, *34*(3), 721-726.
473.Han, L-KLi, D-XXiang, LGong, X-JKondo, YSuzuki, Ive ark.Okuda, H. (2006). Isolation of pancreatic lipase activity-inhibitory component of Spirulina platensis and it reduce postprandial triacylglycerolemia. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, *126*(1), 43-49.
474.Karkos, PLeong, SKarkos, CSivaji, Nve ark.Assimakopoulos, D. (2011). Spirulina in clinical practice: evidence-based human applications. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, *2011*.

475.Westerbacka, JLammi, KHäkkinen, A-MRissanen, ASalminen, IAro, Ave ark.Yki-Järvinen, H. (2005). Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *The journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(5), 2804-2809.
476.Ionov, VveBasova, M. (2003). Use of blue-green micro-seaweed Spirulina platensis for the correction of lipid and hemostatic disturbances in patients with ischemic heart disease. *Voprosy Pitaniia*, *72*(6), 28-31.
477.Kulshreshtha, AJarouliya, UBhadauriya, PPrasad, Gve ark.Bisen, P. (2008). Spirulina in health care management. *Current pharmaceutical biotechnology*, *9*(5), 400-405.
478.Ku, CSYang, YPark, Yve ark.Lee, J. (2013). Health benefits of blue-green algae: prevention of cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Medicinal Food*, *16*(2), 103-111.
479.Serban, M-CSahebkar, ADragan, SStoichescu-Hogea, GUrsoniu, SAndrica, Fve ark.Banach, M. (2016). A systematic review and meta-analysis of the impact of Spirulina supplementation on plasma lipid concentrations. *Clinical nutrition*, *35*(4), 842-851.
480.Chen, HZeng, FLi, SLiu, YGong, SLv, X, . . . Liu, B. (2019). Spirulina active substance mediated gut microbes improve lipid metabolism in high-fat diet fed rats. *Journal of Functional Foods*, *59*, 215-222.
481.Deng, RveChow, T. (2010). Hypolipidemic, antioxidant and anti-inflammatory activities of microalgae Spirulina, Cardiovasc. *Therapy Journal*, *28*, 33-45.
482.Cho, JABaek, SYCheong, SHve ark.Kim, MR. (2020). Spirulina enhances bone modeling in growing male rats by regulating growth-related hormones. *Nutrients*, *12*(4), 1187.
483.Gunes, STamburaci, SDalay, MCve ark.Deliloglu Gurhan, I. (2017). In vitro evaluation of Spirulina platensis extract incorporated skin cream with its wound healing and antioxidant activities. *Pharmaceutical biology*, *55*(1), 1824-1832.
484.Wu, QLiu, LMiron, AKlímová, BWan, Dve ark.Kuča, K. (2016). The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. *Archives of toxicology*, *90*, 1817-1840.
485.Lafarga, TÁlvarez, Cve ark.Hayes, M. (2017). Bioactive peptides derived from bovine and porcine co-products: A review. *Journal of Food Biochemistry*, *41*(6), e12418.
486.Martínez-Sámano, JTorres-Montes de Oca, ALuqueño-Bocardo, OITorres-Durán, PVve ark.Juárez-Oropeza, MA. (2018). Spirulina maxima decreases endothelial damage and oxidative stress indicators in patients with systemic arterial hypertension: Results from exploratory controlled clinical trial. *Marine Drugs*, *16*(12), 496.
487.Jensen, GDrapeau, CLenninger, Mve ark.Benson, K. (2016). Clinical safety of a high dose of phycocyanin-enriched aqueous extract from Arthrospira (Spirulina) platensis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a focus on anticoagulant activity and platelet activation. *Journal of Medicinal Food*, *19*(7), 645-653.
488.Bohdanowicz-Pawlak, ASzymczak, JBladowska, JBednarek-Tupikowska, GBidzińska, Bve ark.Milewicz, A. (2006). Risk factors of cardiovascular disease in GH-deficient adults with hypopituitarism: A preliminary report. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *12*(2), CR75-80.
489.Rafael, H. (2006). Hypothalamic ischemia and metabolic syndrome. *Medical Science Monitor*, *12*(9), LE17-LE18.
490.Sant'Diniz, YFaine, LAGalhardi, CMRodrigues, HGEbaid, GXBurneiko, RC, . . . Novelli, EL. (2005). Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *Nutrition*, *21*(6), 749-755.
491.Silva, HAdCarraro, JCCBressan, Jve ark.Hermsdorff, HHM. (2015). Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. *Einstein (Sao Paulo)*, *13*, 202-208.
492.Mantle, DvePreedy, V. (1999). Free radicals as mediators of alcohol toxicity. *Adverse drug reactions and toxicological reviews*, *18*(4), 235-252.
493.Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*, *91*(3), S14-S22.
494.Abeles, AM. (2015). Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Current rheumatology reports*, *17*, 1-5.
495.Chang, C-CWu, C-HLiu, L-KChou, R-HKuo, C-SHuang, P-H, . . . Lin, S-J. (2018). Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Scientific Reports*, *8*(1), 5234.
496.Frijhoff, JWinyard, PZarkovic, NDavies, SStocker, RCheng, D, . . . Ruskovska, T. (2015). Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, *23*(14), 1144-1170.
497.Wu, S-SKor, C-TChen, T-YLiu, K-HShih, K-LSu, W-Wve ark.Wu, H-M. (2019). Relationships between serum uric acid, malondialdehyde levels, and carotid intima-media thickness in the patients with metabolic syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*.

498.Moreto, Fde Oliveira, EPManda, RMve ark.Burini, RC. (2014). The higher plasma malondialdehyde concentrations are determined by metabolic syndrome-related glucolipotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2014*.
499.Monserrat-Mesquida, MQuetglas-Llabrés, MCapó, XBouzas, CMateos, DPons, A, . . . Sureda, A. (2020). Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. *Antioxidants*, *9*(3), 236.
500.Diniz, AFAde Oliveira Claudino, BFFrancelino, DMCJunior, EBAFerreira, PBJúnior, FFL, . . . Batista, LM. (2023). Arthrospira platensis prevents oxidative stress and suppresses IL-1β expression in the ileum of rats fed a hypercaloric diet. *Journal of Functional Foods*, *106*, 105586.
501.Bakhtiari, AHajian-Tilaki, KOmidvar, Sve ark.Nasiri Amiri, F. (2017). Association of lipid peroxidation and antioxidant status with metabolic syndrome in Iranian healthy elderly women. *Biomedical reports*, *7*(4), 331-336.
502.Guerrero-Romero, FveRodríguez-Morán, M. (2006). Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *22*(6), 471-476.
503.Sarbijani, HMKhoshnia, Mve ark.Marjani, A. (2016). The association between Metabolic Syndrome and serum levels of lipid peroxidation and interleukin-6 in Gorgan. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *10*(1), S86-S89.
504.Zheng, HJGuo, JJia, QHuang, YSHuang, W-JZhang, W, . . . Wang, Y. (2019). The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*, *142*, 303-313.
505.Heshmati, JFarsi, FYosaee, SRazavi, MRezaeinejad, MKarimie, Eve ark.Sepidarkish, M. (2019). The effects of probiotics or synbiotics supplementation in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Probiotics and antimicrobial proteins*, *11*, 1236-1247.
506.Akbari, EAsemi, ZDaneshvar Kakhaki, RBahmani, FKouchaki, ETamtaji, OR, . . . Salami, M. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in aging neuroscience*, *8*, 256.
507.Rezazadeh, LAlipour, BJafarabadi, MABehrooz, Mve ark.Gargari, BP. (2021). Daily consumption effects of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus La5 and Bifidobacterium lactis Bb12 on oxidative stress in metabolic syndrome patients. *Clinical nutrition ESPEN*, *41*, 136-142.
508.Mazloom, ZYousefinejad, Ave ark.Dabbaghmanesh, MH. (2013). Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iranian journal of medical sciences*, *38*(1), 38.
509.Pavlović, NStankov, Kve ark.Mikov, M. (2012). Probiotics—interactions with bile acids and impact on cholesterol metabolism. *Applied biochemistry and biotechnology*, *168*, 1880-1895.
510.Reis, SConceição, LRosa, DSiqueira, Nve ark.Peluzio, M. (2017). Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutrition research reviews*, *30*(1), 36-49.
511.Shakeri, HHadaegh, HAbedi, FTajabadi-Ebrahimi, MMazroii, NGhandi, Yve ark.Asemi, Z. (2014). Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes. *Lipids*, *49*, 695-701.
512.Alshafei, MMHanafi, EFouad, MKassem, SAhmed, Kve ark.Elbakry, H. (2022). Effect of Microcapsulated Spirulina plantensis and Bifidobacterium Longum on Metabolic Syndrome of Female Rat Model. *Egyptian Journal of Chemistry*, *65*(11), 749-759.
513.Nasirian, FDadkhah, MMoradi-Kor, Nve ark.Obeidavi, Z. (2018). Effects of Spirulina platensis microalgae on antioxidant and anti-inflammatory factors in diabetic rats. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 375-380.
514.Mazzola, DFornari, FVigano, GOro, TCosta, JAVve ark.Bertolin, TE. (2015). Spirulina platensis Enhances the beneficial effect of exercise on oxidative stress and the lipid profile in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, *58*, 961-969.
515.Ismail, MHossain, MFTanu, ARve ark.Shekhar, HU. (2015). Effect of spirulina intervention on oxidative stress, antioxidant status, and lipid profile in chronic obstructive pulmonary disease patients. *BioMed research international*, *2015*.
516.Mohiti, SZarezadeh, MNaeini, FTutunchi, HOstadrahimi, AGhoreishi, Zve ark.Ebrahimi Mamaghani, M. (2021). Spirulina supplementation and oxidative stress and pro-inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *48*(8), 1059-1069.

517.Tamtaji, ORHeidari-soureshjani, RAsemi, Zve ark.Kouchaki, E. (2023). The effects of spirulina intake on clinical and metabolic parameters in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Phytotherapy Research*.
518.Eroğlu, FP. (2014). *Adipoz doku kökenli erişkin kök hücre uygulamasının D-galaktoz ile yaşlanma modeli oluşturulmuş deride yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin moleküler düzeyde gösterilmesi* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi]. İzmir.
519.Li, JLiu, HRamachandran, SWaypa, GBYin, J-JLi, C-Q, . . . Vanden Hoek, TL. (2010). Grape seed proanthocyanidins ameliorate Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *The American journal of Chinese medicine*, *38*(03), 569-584.
520.Mutlu, EGArslan, EArıkoğlu, HSak, KZÇve ark.Varol, S. (2022). Effects of Grape Seed and Soybean Extracts on Lipid Peroxidation in Streptozotocin Induced Rats. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *3*(1), 1-9.
521.Rameshrad, MRazavi, BMImenshahidi, Mve ark.Hosseinzadeh, H. (2019). Vitis vinifera (grape) seed extract and resveratrol alleviate bisphenol-A-induced metabolic syndrome: Biochemical and molecular evidences. *Phytotherapy Research*, *33*(3), 832-844.
522.El-Awdan, SJaleel, GAAve ark.Saleh, D. (2013). Grape seed extract attenuates hyperglycaemia-induced in rats by streptozotocin. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, *51*(2), 203-209.
523.Mohamed, HEAbo-ELmatty, DMSaleh, SMve ark.Sakr, AT. (2016). Ameliorative effect of grape seed extract on metabolic disorders caused by high fat diet induced obesity in rats by reversing the increase in hepatic miR-33a and miR-122. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *10*(34), 699-708.
524.Belviranlı, MGökbel, HOkudan, Nve ark.Başaralı, K. (2012). Effects of grape seed extract supplementation on exercise-induced oxidative stress in rats. *British journal of nutrition*, *108*(2), 249-256. https://doi.org/10.1017/S0007114511005496
525.Foshati, SRouhani, MHve ark.Amani, R. (2021). The effect of grape seed extract supplementation on oxidative stress and inflammation: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, *75*(11), e14469.
526.Mira, LTereza Fernandez, MSantos, MRocha, RHelena Florêncio, Mve ark.Jennings, KR. (2002). Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. *Free radical research*, *36*(11), 1199-1208.
527.Mohammadipour, FveCheraghipour, J. (2016). THE EFFECT OF GRAPE SEED EXTRACT ON LIPID PROFILE ANDBLOOD PRESSURE OF PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA: ARANDOMIZED DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL STUDY.
528.Nijveldt, RJVan Nood, EVan Hoorn, DEBoelens, PGVan Norren, Kve ark.Van Leeuwen, PA. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American journal of clinical nutrition*, *74*(4), 418-425.
529.Turki, KCharradi, KBoukhalfa, HBelhaj, MLimam, Fve ark.Aouani, E. (2016). Grape seed powder improves renal failure of chronic kidney disease patients. *EXCLI journal*, *15*, 424.
530.Viana, MBarbas, CBonet, BBonet, MVCastro, MFraile, MVve ark.Herrera, E. (1996). In vitro effects of a flavonoid-rich extract on LDL oxidation. *Atherosclerosis*, *123*(1-2), 83-91.
531.Zhang, HveTsao, R. (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, *8*, 33-42.
532.Argani, HGhorbanihaghjo, AVatankhahan, HRashtchizadeh, NRaeisi, Sve ark.Ilghami, H. (2016). The effect of red grape seed extract on serum paraoxonase activity in patients with mild to moderate hyperlipidemia. *Sao paulo medical journal*, *134*, 234-239.
533.Liguori, IRusso, GCurcio, FBulli, GAran, LDella-Morte, D, . . . Bonaduce, D. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 757-772.
534.Talebi, SPaknahad, ZHashemi, Mve ark.Hasanzadeh, A. (2019). Antioxidant status and risk of coronary artery disease. *Nutrition & Food Science*, *49*(4), 700-712.
535.Chen, S-JYen, C-HHuang, Y-CLee, B-JHsia, Sve ark.Lin, P-T. (2012). Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome.
536.Elnakish, MHassanain, HJanssen, PAngelos, Mve ark.Khan, M. (2013). Emerging role of oxidative stress in metabolic syndrome and cardiovascular diseases: important role of Rac/NADPH oxidase. *The Journal of pathology*, *231*(3), 290-300.
537.Rani, VDeep, GSingh, RKPalle, Kve ark.Yadav, UC. (2016). Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sciences*, *148*, 183-193.
538.Basri Savaş, H. (2019). *Klinik Biyokimyada kanıta dayalı yaklaşım*. Akademisyen Kitabevi.
539.Hama, SGIsmaeel, ATve ark.Hussain, SD. (2017). Oxidative stress in relation to two different pathologies in metabolic syndrome patients. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci)*, *21*(3), 1829-1839.

540.Kandilci, M. (2018). *Obez ve obez olmayan bireylerde total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) ve tiyol disülfit ölçümü* İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü].
541.Shafi, RKhan, MNAHassan, AUNawaz, MNoureen, Fve ark.Qayyum, S. (2020). The Association of Total Antioxidant Capacity with Metabolic Syndrome. *Journal of Islamic International Medical College (JIIMC)*, *15*(1), 14-18.
542.Kwak, H-KveYoon, S. (2007). Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. *Nutrition Research and Practice*, *1*(4), 335-340.
543.Rowicka, GDyląg, HAmbroszkiewicz, JRiahi, AWeker, Hve ark.Chełchowska, M. (2017). Total oxidant and antioxidant status in prepubertal children with obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*.
544.Brown, LKerr, CWhiting, PFiner, NMcEneny, Jve ark.Ashton, T. (2009). Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals. *Obesity*, *17*(3), 460-466.
545.Demir, ADErenberk, UÖzgen, İTÖzkaya, ETürkmen, AVDündaröz, MRve ark.Erel, Ö. (2014). Total antioxidant and oxidant status in obese children without insulin resistance. *Dicle Tıp Dergisi*, *41*(2), 257-261.
546.Özdemir, EErciyas, KÜnsal, BSezer, UTaysi, Sve ark.Araz, M. (2022). The Effects Of Chronic Periodontitis And Obesity On Total Antioxidant/Oxidant Status And Oxidative Stress Index. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, *18*(3), 294.
547.Özbek, MÇakır, EÖzkaya, EColak, NCakal, EYazıcıoğlu, YA, . . . Delibaşı, T. (2011). Oxidative Stress Markers in Metabolic Syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, *15*(3).
548.Mohamed, SMShalaby, MAEl-Shiekh, RAEl-Banna, HAEmam, SRve ark.Bakr, AF. (2023). Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances*, *3*, 100335.
549.Naeini, FZarezadeh, MMohiti, STutunchi, HEbrahimi Mamaghani, Mve ark.Ostadrahimi, A. (2021). Spirulina supplementation as an adjuvant therapy in enhancement of antioxidant capacity: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *International Journal of Clinical Practice*, *75*(10), e14618.
550.Park, HJLee, YJRyu, HKKim, MHChung, HWve ark.Kim, WY. (2008). A randomized double-blind, placebo-controlled study to establish the effects of spirulina in elderly Koreans. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *52*(4), 322-328.
551.Gomes, ACBueno, AAde Souza, RGMve ark.Mota, JF. (2014). Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition journal*, *13*(1), 1-13.
552.Wang, JTang, HZhang, CZhao, YDerrien, MRocher, E, . . . Obin, M. (2015). Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *The ISME journal*, *9*(1), 1-15.
553.Ahmadian, FRazmpoosh, EEjtahed, H-SJavadi, MMirmiran, Pve ark.Azizi, F. (2022). Effects of probiotic supplementation on major cardiovascular-related parameters in patients with type-2 diabetes mellitus: a secondary-data analysis of a randomized double-blind controlled trial. *Diabetology & metabolic syndrome*, *14*(1), 52.
554.Korhonen, HvePihlanto, A. (2006). Bioactive peptides: Production and functionality. *International dairy journal*, *16*(9), 945-960.
555.Roshan, HGhaedi, ERahmani, JBarati, MNajafi, MKarimzedeh, Mve ark.Nikpayam, O. (2019). Effects of probiotics and synbiotic supplementation on antioxidant status: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical nutrition ESPEN*, *30*, 81-88.
556.Ho, EGalougahi, KKLiu, C-CBhindi, Rve ark.Figtree, G. (2013). Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox biology*, *1*(1), 483-491.
557.Rolo, APTeodoro, JSve ark.Palmeira, CM. (2012). Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radical Biology and Medicine*, *52*(1), 59-69.
558.Strobel, NAFassett, RGMarsh, SAve ark.Coombes, JS. (2011). Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. *International journal of cardiology*, *147*(2), 191-201.
559.Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, *6*(3), 456.
560.Gümüşyayla, SVural, GBektaş, HDeniz, ONeselioğlu, Sve ark.Erel, Ö. (2016). A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta neuropsychiatrica*, *28*(6), 315-320.
561.Turell, LRadi, Rve ark.Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, *65*, 244-253.
562.Cerit, İDemirer, ABülbül, EYaman, MGüngör, ŞNve ark.Demirkol, O. (2020). Thiols and Their Uses in the Food Industry. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, *8*(5), 1027-1038.

563.Ren, XZou, LZhang, XBranco, VWang, JCarvalho, C, . . . Lu, J. (2017). Redox signaling mediated by thioredoxin and glutathione systems in the central nervous system. *Antioxidants & redox signaling*, *27*(13), 989-1010.
564.Sannasimuthu, AveArockiaraj, J. (2019). Intracellular free radical scavenging activity and protective role of mammalian cells by antioxidant peptide from thioredoxin disulfide reductase of Arthrospira platensis. *Journal of Functional Foods*, *61*, 103513.
565.Özer Yaman, SBalaban Yucesan, FÖrem, AÖrem, CVanizor Kural, Bve ark.Yaman, H. (2023). An increased disulfide/native thiol ratio and oxidative stress index in metabolic syndrome patients with postprandial lipemia. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, *43*(1), 125-133.
566.Kaya, T. (2019). *Metabolik sendrom ve insülin rezistansında AGE-rage oksidatif stres eksenindeki moleküler parametrelerin patofizyolojik rolleri* Gazi Üniversitesi]. Ankara.
567.Mengen, EUçaktürk, SAKocaay, PKaymaz, ÖNeşelioğlu, Sve ark.Erel, Ö. (2020). The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels in assessing oxidative stress in obese children and adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *12*(1), 45.
568.Elmas, BKaracan, MDervişoğlu, PKösecik, Mİşgüven, ŞPve ark.Bal, C. (2017). Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatolian Journal of Cardiology*.
569.Ates, İKaplan, MİnanBAlışık, MErel, ÖYılmaz, Nve ark.Güler, S. (2015). How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes research and clinical practice*, *110*(2), 166-171.
570.Kumaresan, VSannasimuthu, AArasu, MVAl-Dhabi, NAve ark.Arockiaraj, J. (2018). Molecular insight into the metabolic activities of a protein-rich micro alga, Arthrospira platensis by de novo transcriptome analysis. *Molecular biology reports*, *45*, 829-838.
571.Li, CNiu, ZZou, MLiu, SWang, MGu, X, . . . Jha, R. (2020). Probiotics, prebiotics, and synbiotics regulate the intestinal microbiota differentially and restore the relative abundance of specific gut microorganisms. *Journal of dairy science*, *103*(7), 5816-5829.
572.Zhang, ZFan, SHuang, DXiong, TNie, Sve ark.Xie, M. (2020). Polysaccharides from fermented Asparagus officinalis with Lactobacillus plantarum NCU116 alleviated liver injury via modulation of glutathione homeostasis, bile acid metabolism, and SCFA production. *Food & function*, *11*(9), 7681-7695.
573.Kayacan, YÇetinkaya, AYazar, Hve ark.Makaracı, Y. (2021). Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Archives of physiology and biochemistry*, *127*(6), 504-508.
574.Kullisaar, TZilmer, MMikelsaar, MVihalemm, TAnnuk, HKairane, Cve ark.Kilk, A. (2002). Two antioxidative lactobacilli strains as promising probiotics. *International journal of food microbiology*, *72*(3), 215-224.
575.Wang, B-gXu, H-bXu, FZeng, Z-lve ark.Wei, H. (2016). Efficacy of oral Bifidobacterium bifidum ATCC 29521 on microflora and antioxidant in mice. *Canadian journal of microbiology*, *62*(3), 249-262.
576.Akkasheh, GKashani-Poor, ZTajabadi-Ebrahimi, MJafari, PAkbari, HTaghizadeh, M, . . . Esmaillzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, *32*(3), 315-320.
577.Zamani, BSheikhi, ANamazi, NLarijani, Bve ark.Azadbakht, L. (2020). The effects of supplementation with probiotic on biomarkers of oxidative stress in adult subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Probiotics and antimicrobial proteins*, *12*, 102-111.
578.Keshavarzi, ASeifikar, SRanjbar, AKhiripour, NGhaleiha, ASoltaniyan, Ave ark.Rafieemehr, H. (2022). Effect of fresh red grape juice and grape fermentative product on oxidative-stress in human erythrocytes in vitro. *Archives of Biotechnology and Biomedicine*, *6*(1), 001-006.
579.Keshavarzi, ARanjbar, AKheiripour, NGhaleiha, ASoltaniyan, Ave ark.Hashemi, SM. (2021). Comparing the Effect of Grape Fermentative Product and Fresh Red Grape Juice on Antioxidant Biomarkers of Liver Mitochondria Isolated From Rats in Vitro. *Research in Molecular Medicine*, *9*(1), 21-28.
580.Abo El-Noor, MSarhan, Nve ark.Moustafa, K. (2013). Antioxidant Effect of Grape Seed Proanthocyanidin Extract against Potassium Dichromate Induced Oxidative DNA Damage in Small Intestine of Adult Male Albino Rats. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, *21*(2), 60-74.
581.Myhrstad, MCCarlsen, HNordström, OBlomhoff, Rve ark.Moskaug, JØ. (2002). Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the γ-glutamylcysteine synthetase catalytical subunit promoter. *Free Radical Biology and Medicine*, *32*(5), 386-393.
582.Cheng, IFveBreen, K. (2000). On the ability of four flavonoids, baicilein, luteolin, naringenin, and quercetin, to suppress the Fenton reaction of the iron-ATP complex. *Biometals*, *13*(1), 77-83.

583.Ercal, NGurer-Orhan, Hve ark.Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current topics in medicinal chemistry*, *1*(6), 529-539.
584.Gurer, HveErcal, N. (2000). Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radical Biology and Medicine*, *29*(10), 927-945.

EKLER

EK-1.Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 05.09.2022-11481

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi : 21.07.2022
Toplantı Sayısı : 2022/11
Karar Sayısı : 11/20

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunduğunuz 21-78 kayıt numaralı "***Metabolik Sendrom Hastalarında Bazı Fonksiyonel Besin Desteklerinin Oksidatif Stres ve Metabolik Sendrom Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması*** " başlıklı proje önerisinde yapılan değişiklikler TİTCK önerileri doğrultusunda kurulumuzun 21.7.2022 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, karar örneği revize edilmiş ve ekte sunulmuştur.

Üyelerin Katılım Durumları

Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK Başkan Katıldı
Prof. Dr. Ayşe BATIREL Başkan Yardımcısı - Katıldı
Prof. Dr. Eyüp Turgut IŞITMANGİL Etik Kurul Üyesi - Katıldı
Prof. Dr. Berna LAÇİN Etik Kurul Üyesi - Katıldı
Prof. Dr. Alev KURAL Etik Kurul Üyesi – Katıldı
Prof. Dr. Zuhal KUNDURACILAR Etik Kurul Üyesi – Katıldı
Doç. Dr. Ayşın ERSOY Etik Kurul Üyesi – Katıldı
Doç. Dr. Süleyman ERSOY Etik Kurul Üyesi - Katıldı
Dr. Öğr. Üyesi Merve KABASAKAL Etik Kurul Üyesi – Katıldı
Av. Hilal U. ÖZBEK BALCI Etik Kurul Üyesi – Katıldı

Aslı Gibidir
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
Başkan

Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK Başkan	Prof. Dr. Ayşe BATIREL Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Eyüp Turgut IŞITMANGİL Etik Kurul Üyesi	Prof. Dr. Berna LAÇİN Etik Kurul Üyesi
Prof. Dr. Alev KURAL Etik Kurul Üyesi	Prof. Dr. Zuhal KUNDURACILAR Etik Kurul Üyesi
Doç. Dr. Ayşin ERSOY Etik Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Süleyman ERSOY Etik Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Merve KABASAKAL Etik Kurul Üyesi	Av. Hilal Umay ÖZBEK BALCI Etik Kurul Üyesi

24.08.2022 Sekreter — Soner ÜNAL

Evrakı Doğrulamak İçin : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys?eD=BSV544CJYB&eS=11481

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik sendrom hastalarında bazı fonsiyonel besin desteklerinin oksidatif stres ve metabolik sendrom parametreleri üzerine etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	21-78

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBU Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	SBU Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	-
	FAKS	-
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Sadettin DÜRÜYEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

SBU Hamidiye KAEK Başkanı
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik sendrom hastalarında bazı fonsiyonel besin desteklerinin oksidatif stres ve metabolik sendrom parametreleri üzerine etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	21-78

Prof. Dr.Nursel ARICI	Ortodonti	OMÜ Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Alev KURAL	Biyokimya	SBÜ Bakırköy Sadi Konuk SÜAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hilal ÖZKAYA	Aile Hekimliği	Çam ve Sakura Saglık uygulama ve Araştırma Merkezi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Süleyman ERSOY	Aile Hekimliği	SBÜ Ümraniye SÜAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mehmet SARI	Sivil Üye/ Hukuk	Özel Sektör	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Ayşin ERSOY	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ Abdülhamid Han SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Hilal U. ÖZBEK BALCI	Hukuk	SBÜ Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berna LAÇİN	Fizyoloji	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Merve KABASAKAL	Farmakoloji	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Zuhal KUNDURACILAR	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	SBÜ Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

SBU Hamidiye KAEK Başkanı
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik sendrom hastalarında bazı fonsiyonel besin desteklerinin oksidatif stres ve metabolik sendrom parametreleri üzerine etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	21-78

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.11.2021 Protokol numarası:BES009	Versiyon1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	13.09.2021	Versiyon1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	26.01.2022	Versiyon1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	26.01.2022	Versiyon1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	24.1.2022
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Tarih:21.7.2022**	**Karar No:2022.07.21-20**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ayşe BATIREL	Enfeksiyon Hastalıkları	SBÜ Kartal SÜAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ	Tıbbi Onkolog	Medeniyet Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. E. Turgut IŞITMANGİL	Göğüs Cerrahisi	SBÜ Abdülhamid Han SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Serhat KÖSEOĞLU	Periodontoloji	SBÜ Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	

SBU Hamidiye KAEK Başkanı
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Araştırma Projesinin Adı: Metabolik Sendrom Hastalarında Bazı Fonksiyonel Besin Desteklerinin Oksidatif Stres ve Metabolik Sendrom Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması

Sorumlu Araştırıcının Adı: Uzm. Dr.Sadettin DÜRÜYEN

Diğer Araştırıcıların Adı: Dyt. Erkan POLAT

Destekleyici (varsa):

"Metabolik Sendrom Hastalarında Bazı Fonksiyonel Besin Desteklerinin Oksidatif Stres ve Metabolik Sendrom Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Metabolik Sendrom hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi, Uzm. Dr.Sadettin Dürüyen sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Metabolik sendrom (MetS), dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen, diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimine yol açan, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip bir halk sağlığı sorunudur. MetS'un başlıca özelliklerinden olan enflamasyon, obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilen oksidatif stresin, MetS patogenezine etkide bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışma ile MetS hastalarında fonksiyonel besin takviyelerinin MetS parametreleri üzerinde etkilerini değerlendirebilmek amaçlanmıştır. Çalışma 60 MetS tanısı almış birey ile yürütülecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız,

doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu çalışma ile rutin dahiliye uzmanı tetkikleri için alınacak olan 5ml serum ile MetS'da oksidatif stresin varlığını total antioksidan seviye (TAS), total oksidan stres (TOS), tiyol-disülfit homeostazı ile izlemek ve fonksiyonel besin desteği takviyesinin total ve serbest disülfit seviyeleri, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, sistolik/diastolik kan basıncı ve glukoz düzeyleri üzerinde etkilerini değerlendirebilmek amaçlanmıştır. Fonksiyonel besin takviyesi takibi 4 hafta sürecektir. İlk hafta ve son hafta olmak üzere çalışmaya katılan bireylerden vücut analizi, besin tüketim kaydı, besin tüketim sıklığı takibi yardımcı araştırmacı Diyetisyen Erkan POLAT tarafından yapılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

Çalışmada beklenen bir risk ve rahatsızlık bulunmamaktadır. Bireylerin 4 haftalık olarak süreçte düzenli olarak takibi ve besin takviyelerine uyumu sorgulanacaktır. Olası bir rahatsızlık yaşanması durumunda kişi çalışmadan çıkarılacaktır.

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcalamalar da tarafımızdan karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Metabolik sendromun sıklığı artan obezite ve sedanter yaşam şekli ile paralel olarak artmakta olup, ülkemizdeki yetişkinlerin yaklaşık yarısını etkilemektedir. Metabolik sendromun yol açtığı başlıca hastalıklar tip 2 diyabet ve kardiyovasküler olaylardır. Metabolik sendromlu bireylerde, sendromu olmayanlara göre tip 2 diyabet riskinin yaklaşık 5 kat, kardiyovasküler hastalık riskinin 2 kat ve kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskinin 1,5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır[2, 3]. Metabolik sendromun önlenmesinde ve tedavisindeki başlıca öneriler tıbbi beslenme tedavisi ile egzersizi kapsayan yaşam tarzı değişiklikleridir.

Bu çalışma metabolik sendromlu hastalarda fonksiyonel besin desteği tüketiminin metabolik sendrom bileşenleri ve inflamatuar yanıt üzerine etkisini incelemek amacıyla planlamış ve yürütülecektir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Erkan POLAT

GÖREVİ : Diyetisyen

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Beslenme ve Diyetetik Anabilim dalında, Doç.Dr. Özlem AYTEKİN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının*

bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Uzm. Dr. Sadettin DÜRÜYEN, Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesı
28'den arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Not: Aydınlatma ve katılımcının beyanı birbirlerinin devamı şeklinde olmalı ve aynı sayfada yer almalıdır.

EK-3. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Çalışma İzni

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunca başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	12.11.2021	Versiyon 1.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	13.09.2021	Versiyon 1.0
Olgu Rapor Formu	26.01.2022	Versiyon 1.0
Bütçe	24.01.2022	-
Etik Kurul Kararı	21.07.2022	2022.07.21-20

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci ERGÖNÜL
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: RG83YnUyRG83SHY3ZW56Z1AxS3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.13.02-895521 18.10.2022
Konu : Klinik Araştırma [21-AKD-176]

Sayın Uzm. Dr. Sadettin DÜRÜYEN
Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi
Zafer Mehmet Müezzinoğlu Cad. No:52 16580
Gürsu/BURSA

İlgi : a) 22.11.2021 tarih, E-85521274-000-1262595 sayılı yazınız.
b) 13.12.2021 tarih, E-66175679-514.11.03-619813 sayılı yazı
c) 28.02.2022 tarih, E-85521274-000-1465045 sayılı yazınız.
ç) 06.04.2022 tarih ve E-66175679-514.11.03-724840 sayılı yazı
d) 12.09.2022 tarih, E-85521274-000-1841652 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzu at gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Metabolik Sendrom Hastalarında Bazı Fonksiyonel Besin Desteklerinin Oksidatif Stres ve Metabolik Sendrom Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması
Koordinatör:	Uzm. Dr. Sadettin DÜRÜYEN
Koordinatör Merkez:	Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	SBÜ Hamidiye KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: RG83YnUyRG83SHY3ZW56Z1AxS3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

EK-4. Hastane Onay Yazısı

BURSA GÜRSU CÜNEYT YILDIZ DEVLET HASTANESİ
BAŞHEKİMLİĞİ - BURSA GÜRSU CÜNEYT YILDIZ
DEVLET HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ
29.06.2021 13:34 - E-46033506-799 - 799 - [illegible]
0014290 0039

T.C.
BURSA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi Başhekimliği

Sayı : E-46033506-799
Konu : Metabolik Sendrom Hastalarında Bazı Fonks. Besin Desteklerinin Oksidatif Stres ve Metabolik Sendrom Param. Üz. Etk. Araş. Dilekçeniz Hk

Sayın Erkan POLAT

İlgi : Erkan Polat'ın 29/06/2021 tarihli dilekçeniz.

İlgi sayılı dilekçenizde belirtilen "Metabolik Sendrom Hastalarında Bazı Fonksiyonel Besin Desteklerinin Oksidatif Stres ve Metabolik Sendrom Parametrelei Üzerine Etkisinin Araştırılması" isimli projenin hastanemiz bünyesinde yürütülmesi uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

Op. Dr. Mehmet PETEK
Başhekim

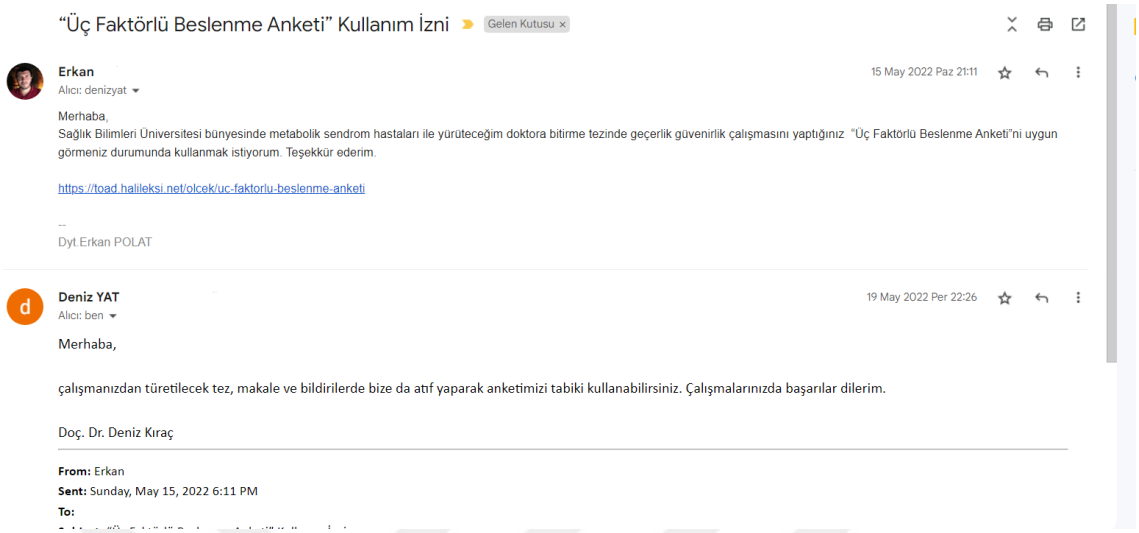
Gürsu Cüneyt Yıldız
Devlet Hastanesi
Belgenin Aslı Elektronik [illegible]zalıdır.
22.06.2021
Gürsu Cüneyt Yı[illegible]
Şefi[illegible] Hast.
.K

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 7d404cee-391b-4484-839e-84bc25ed5ff6 Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye[illegible].gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Zafer Mah. Mehmet Müezzinoğlu Cad. No:52 Gürsu/BURSA
Telefon: Faks No: 0 (224) 3712656
e-Posta: sefika.ozturk@saglik.gov.tr İnternet Adresi: Dahili:1130
Bilgi için: Şefika ÖZTÜRK
Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.
Telefon No: (0 224) 371 26 56

Scanned by TapScanner

EK-5. Üç Faktörlü Beslenme Anketi Kullanım İzni



"Üç Faktörlü Beslenme Anketi" Kullanım İzni Gelen Kutusu ×

Erkan 15 May 2022 Paz 21:11

Alıcı: denizyat

Merhaba,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi bünyesinde metabolik sendrom hastaları ile yürüteceğim doktora bitirme tezinde geçerlik güvenirlik çalışmasını yaptığınız "Üç Faktörlü Beslenme Anketi"ni uygun görmeniz durumunda kullanmak istiyorum. Teşekkür ederim.

https://toad.halileksi.net/olcek/uc-faktorlu-beslenme-anketi

--
Dyt.Erkan POLAT

Deniz YAT 19 May 2022 Per 22:26

Alıcı: ben

Merhaba,

çalışmanızdan türetilecek tez, makale ve bildirilerde bize da atıf yaparak anketimizi tabiki kullanabilirsiniz. Çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Doç. Dr. Deniz Kıraç

From: Erkan
Sent: Sunday, May 15, 2022 6:11 PM
To:

EK-6. Üç Faktörlü Beslenme Anketi

Ek-1

Üç Faktörlü Beslenme Anketi

Lütfen kendinize en uygun cevabı işaretleyin.

1) Yeni yemek yemiş olsam bile, pişen güzel bir et kokusu aldığımda, kendimi yememek için zor tutuyorum.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

2) Kilomu kontrol altında tutmak için küçük porsiyon yemeye çalışırım.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

3) Huzursuz ve endişeli olduğumda, kendimi yemek yerken buluyorum.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

4) Bazen yemek yemeye başladığımda, duramayacakmışım gibi geliyor.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

5) Yemek yiyen bir kişi ile birlikte olmak, çoğunlukla yemek yiyecek kadar kendimi aç hissetmeme neden oluyor.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

6) Üzgün olduğum zamanlarda, sıklıkla çok fazla yemek yerim.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

7) Lezzetli olan bir yiyecek gördüğümde, o kadar çok acıkırım ki o an yemem gerekir.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

8) O kadar çok acıkıyorum ki doymak bilmiyorum.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

9) Her zaman o kadar açım ki, tabağımdaki yemeği bitirmeden önce yemek yemeyi durdurmam benim için çok zor.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

10) Yalnızlık hissettiğimde, kendimi yemek yerken buluyorum.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

11) Öğünlerde kilo almamak için kendimi bilinçli bir şekilde durduruyorum.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

12) Bazı yiyecekler kilo almama neden olduğu için onları yemem.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

13) Her zaman yemek yiyecek kadar açım.

☐ Kesinlikle doğru
☐ Çoğunlukla doğru
☐ Çoğunlukla yanlış
☐ Kesinlikle yanlış

14) Ne kadar sıklıkla kendinizi aç hissediyorsunuz?

☐ Sadece yemek öğünlerinde
☐ Bazen öğünler arasında
☐ Sıklıkla öğünler arasında
☐ Neredeyse her zaman

15) Yemeyi sevdiğiniz yiyecekleri satın almaktan kendinizi ne kadar sıklıkla durdurabiliyorsunuz?

☐ Neredeyse hiç durduramıyorum
☐ Nadiren durduruyorum
☐ Çoğunlukla durduruyorum
☐ Hemen hemen her zaman durduruyorum

16) İstediğinizden daha az yemek yemeyi ne kadar ölçüde başarabiliyorsunuz?

☐ Hiç başaramıyorum
☐ Bazen başarıyorum
☐ Arada sırada başarıyorum
☐ Çoğunlukla başarıyorum

17) Aç olmadığınız halde, aşırı miktarda yemeye devam eder misiniz?

☐ Asla
☐ Ender olarak
☐ Bazen
☐ En az haftada bir kere

18) 1'den 8'e kadar olan bir derecelendirme yapıldığında, 1 sayısı yemek yemenizde bir kısıtlama yapılmadığını (istediğiniz zaman istediğiniz yiyeceği yemek) ve 8'de tamamiyle yemeğin kısıtlandığını (kesin olarak yemek miktarınızı sınırlamak ve porsiyonunuz bittikten sonra tekrar yememek), kendinize hangi sayıyı vereceğinizi aşağıdaki kutucuklardan size en yakın gelenini işaretleyerek belirtiniz.

1	2	3	4	5	6	7	8
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

EK-7. Ulaslararası Fiziksel Aktivite Formu (Kısa)

Hastanın adı-soyadı:
Tarih:

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

Günlük yaşayış içerisinde yaptığınız aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen kendinizi çok hareketli, bir kişi olarak görmeseniz dahi her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, iş yerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün.

Son 7 gün içerisinde 10 dakika veya üzerinde süren nefesini hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1. Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

- ❑ Haftada..... gün
- ❑ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (Bu şıkkı işaretlediyseniz 3. Soruya geçiniz.)

---

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

- ❑ Bilmiyorum / Emin değilim
- ❑ Günde..... dakika
- ❑ Günde..... saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3. Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

- ❑ Haftada..... gün
- ❑ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (Bu şıkkı işaretlediyseniz 5. Soruya geçiniz.)

Pelvik Ağrı ve Endometriozis Derneği

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

- ❑ Bilmiyorum / Emin değilim
- ❑ Günde..... dakika
- ❑ Günde..... saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

- ❑ Haftada..... gün
- ❑ Yürümedim (Bu şıkkı işaretlediyseniz 5. Soruya geçiniz.)

---

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

- ❑ Bilmiyorum / Emin değilim
- ❑ Günde..... dakika
- ❑ Günde..... saat

Son soru, son bir hafta içinde otururak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde otururak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Son bir hafta içinde otururak günde ne kadar zaman harcadınız?

- ❑ Bilmiyorum / Emin değilim
- ❑ Günde..... dakika
- ❑ Günde..... saat

Pelvik Ağrı ve Endometriozis Derneği

EK-8. Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

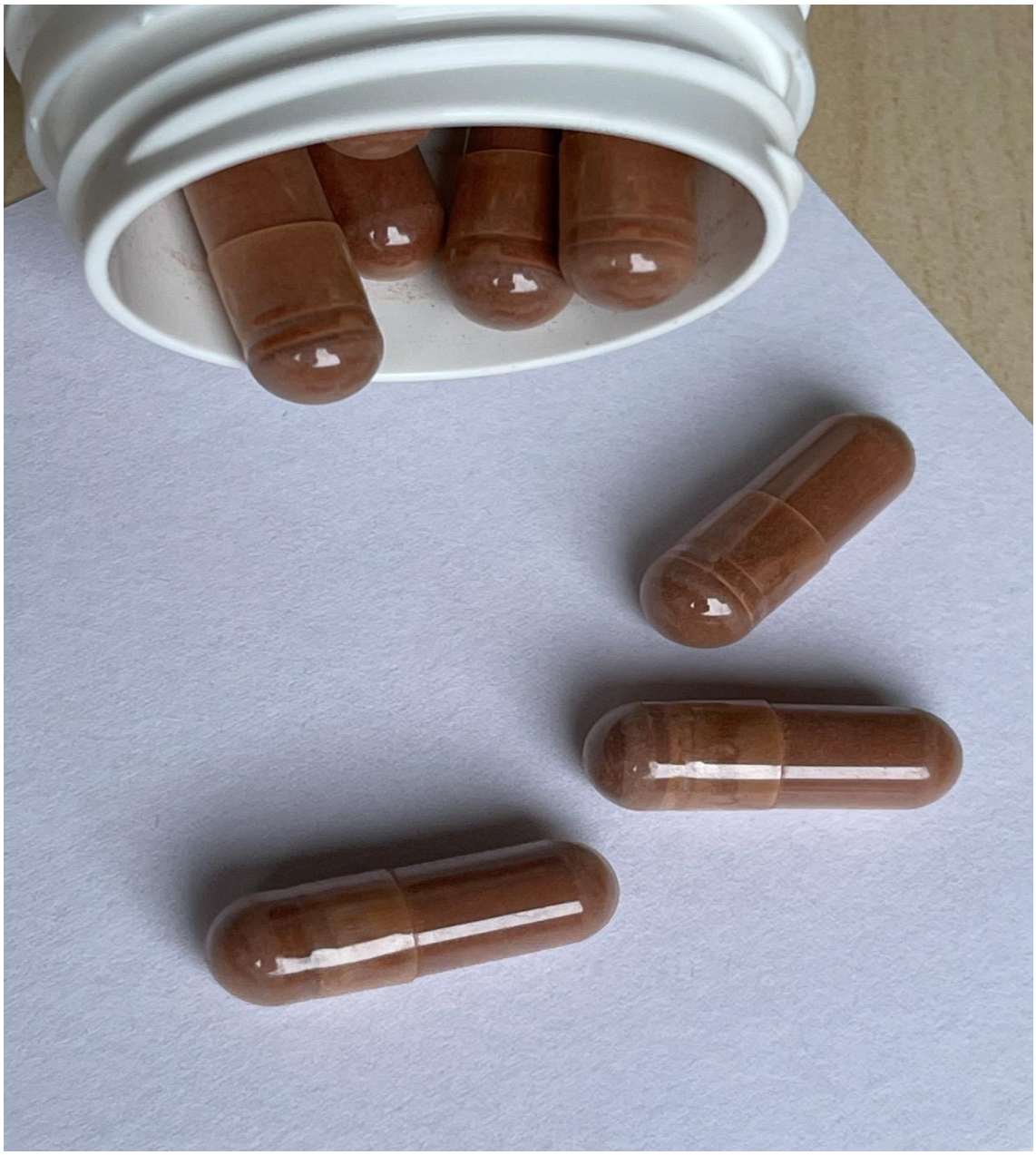
Metabolik Sendrom Hastalarında Üzüm Çekirdeği Ekstratının Tiyol Disülfit Homeostazı ve Metabolik Sendrom Parametreleri Üzerine Etkisi	
Gönüllüyü Çalışma Dahilinde Kabul Eden/ ORF dolduran Araştırmacı/lar:	
Araştırmaya Dahil Edildiği Tarih:	
Araştırmacıya Katılacak Gönüllünün	
Çalışma Kayıt No:	
Yaşı:	
Cinsiyeti:	
Eğitim Düzeyi:	

	İlk Test	Son Test (4.hafta)
Kilo(kg)		
Bel çevresi(cm)		
Kalça çevresi (cm)		
Glikoz		
HDL kolesterol		
LDL kolesterol		
Kolesterol		
Trigliserid		
Total Tiyol(µmol/L)		
NativeTiyol(µmol/L		
Disülfit (µmol/L)		
Tiyol (µmol/L)		
MDA		
Tansiyon		

EK-9. *Arthrospira platensis* Tablet Görseli ve Analiz Sonuçları



Ek-10 Üzüm Çekirdeği Ekstratı Ürün Görseli ve Analiz Sonuçları



ARI MÜHENDİSLİK

ANALYSIS CERTIFICATE OF GRAPE SEED CAPSULE

Product Name	**GRAPE SEED EXTRACT CAPSULE 375 MG**
Assay/ Specification:	*Grape Seed Extract Capsule/ 300 Mg/ Active Ingredient Shell Capsule/ 75 mg*

ANALYSIS CONDUCTED	SPECIFICATION	CONCLUSION	ANALYSIS METHOD
Physical & Chemical Data			
Appearance	Powder in capsule	Complies	Organoleptic
Content	375 mg	Complies	Organoleptic
Colour	Beige	Complies	Organoleptic
Analytical Quality			
Volume	375 mg ± %10	~ 373-377 mg	Measured
Solvent Residue	Meet Eur. Ph.6.0. <5.4>	Complies	Eur. Ph.6.0.[2.8.17]
Pestisit Residue	Meet USP Requirements	Complies	Eur. Ph.6.0.[2.8.17]
Microbiological Quality			
	Total Plate Count: < 10000 cfu/g Yeast &Mold: < 1000 cfu/g E.coli: Absent / g Salmonella : Absent /g S.Aureus : Absent / g	Passes Passes Passes Passes Passes	USP36<2021> USP36<2021> USP36<2022> USP36<2022> USP36<2021>
Heavy Metals Analysis			
	Lead(Pb) ≤10 ppm Cadmium (Cd) ≤10 ppm Arsenic (As) ≤10 ppm	Passes Passes Passes	Eur. Ph.<2.2.58> ICP-MS Eur. Ph.<2.2.58> ICP-MS Eur. Ph.<2.2.58> ICP-MS
Using	Internal		
Possible Benefits	Grape seeds have a long history of medicinal purposes, stretching back as far as ancient Greece. The proanthocyanidins in grape seed extract are a type of flavonoid naturally found in plants. Grape seed has been used for blood circulation problems (venous insufficiency, edema) and certain eye problems (eye strain). Grape seed has also been used as a source of antioxidants and essential fatty acids to protect against heart disease.		
Possible Interaction	We currently have no information for GRAPE SEED EXTRACT Interactions.		
Warnings	There is not enough reliable information about the safety of taking Grape Seed Extract if you are pregnant or breast feeding. Stay on the safe side and avoid use.		
Recommended Shelf Life	**3 years**		

Ek-11. Probiyotik İçerik ve Kullanım Onayı



Newvit® Probiyotik 30 Kapsül

İçindekiler:

Probiyotik bileşen (*Lactobacillus Acidophilus, Lactobacillus Helveticus, Lactobacillus Rhamnosus, Bifidobacterium Longum, Bifidobacterium İnfantis, Bifidobacterium Lactis, Bacillus Subtilis, Bifidobacterium Bifidum, Lactobacillus Plantarum, Lactobacillus Bulgaricus, Lactobacillus Reuteri, Lactobacillus Paracasei, Lactobacillus Brevis, Streptococcus Thermophilus*), İnülin, L- Glutamine, Bitkisel Kapsül bileşeni: Hidroksipropil metil selüloz (E 464), Jellan gam (E418), Topaklanmayı önleyiciler: Silikon dioksit (E551), Yağ asitlerinin magnezyum tuzları (E470b),

Günlük 1 kapsül için alınan etken madde miktarı:

Probiyotik bileşen:	**$10x10^9$ KOB/GÜN**	
Lactobacillus Acidophilus	$1,00x10^9$ KOB/gün	334 mg
Lactobacillus Helveticus	$1x10^9$ KOB/gün	
Lactobacillus Rhamnosus	$1x10^9$ KOB/gün	
Bifidobacterium Longum	$1x10^9$ KOB/gün	
Bifidobacterium İnfantis	$1x10^9$ KOB/gün	
Bifidobacterium Lactis	$1x10^9$ KOB/gün	
Bacillus Subtilis	$1x10^9$ KOB/gün	
Bifidobacterium Bifidum	$0,75x10^9$ KOB/gün	
Lactobacillus Plantarum	$0,50x10^9$ KOB/gün	
Lactobacillus Bulgaricus	$0,50x10^9$ KOB/gün	
Lactobacillus Reuteri	$0,50x10^9$ KOB/gün	
Lactobacillus Paracasei	$0,25x10^9$ KOB/gün	
Lactobacillus Brevis	$0,25x10^9$ KOB/gün	
Streptococcus Thermophilus	$0,25x10^9$ KOB/gün	
İnülin		300 mg
L-Glutamin		100 mg

KOB: Koloni oluşturan birim.

Kullanma şekli: Yetişkinler içindir. Yemek öncesi günde 1 kapsül tüketilmesi tavsiye edilir.



Onaylı Takviye Edici Gıdalar Listesi

Sorgula Temizle

Üretici/İthalatçı İşletme Adı	
Onay Numarası	005075-05.12.2018
Ürün Adı	

Sorgu Sonuç Listesi

Sayfa Numarası 1 Git Toplam Kayıt Sayısı : 1

No	Onay Numarası	Ürün Adı	Durumu (İthal/Yerli)	Üretici/İthalatçı İşletme(ler)	Üretici İşletme Kayıt/Onay Numarası
1	005075-05.12.2018	Newvit Probiyotik Mikroorganizma İçeren Takviye Edici Gıda	Yerli Üretim	Vitagen İlaç Kimya Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi	TR-34-K-214471

Ek-12. Metabolik Sendrom Hastalarının Müdahale Öncesi ve Sonrası Serum Örnekleri

