

Kuersetin ve Ateroskleroz

Emine Dönmez^{1*}, Nazan Tokatlı Demirok²

Beslenme ve Diyetetik Bölümü / Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

*(emndnmze@gmail.com)

Özet – Ateroskleroz, Dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen sebepleri arasında yer almakta olan, damar tıkanıklığı olarak da bilinen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi aterosklerozda da son zamanlarda bilim dünyasında fazla miktarda ilgi görmekte olan meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan, bitkilerin sekonder metabolitleri olarak bilinen flavonoidler, modern tıbbın ilerisinde hastalıkların tedavisinde alternatif olarak kullanılabilen tartışma konusu olmaktadır. Bu çalışmada flavonoidlerin bir alt grubu olan kuersetinin anti-aterojenik etki gösterebildiği iddiası, ateroskleroz tedavisinde potansiyel bir fırsat olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmekte olup kuersetinin plazma lipid düzeyleri üzerindeki etkisi, inflamasyonla ilişkisi ve anti-aterojenik etkisi güncel araştırma bulguları derlenerek incelenmiştir. Kuersetinin, anti-aterojenik etkisi daha çok kandaki düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-C) düzeylerini düşürüp total kolesterol (TC) seviyesinde anlamlı azalış göstererek etki etmektedir. Ancak kuersetinin bu potansiyel etkisi dozuna bağlı olarak etki gösterebildiği göz önünde bulundurulduğunda, diyetdeki zayıf biyoyararlanımından dolayı takviye olarak alınımı değerlendirilebilir. Sonuç olarak, kuersetin doza bağlı olarak alımının ateroskleroz gibi kronik inflamasyonla ilişkili hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli olabileceği sonucuna ulaşılabilir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunlukla in-vitro ve in-vivo ortamlarda hayvan modelleri üzerinde yapılmış olması daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler – Kuersetin, Ateroskleroz, Anti-Aterojenik, Lipoproteinler, Sitokinler

I. GİRİŞ

Kuersetin ilk kez 1936 yılında Albert Szent-Gyorgyi tarafından biyolojik olarak tanımlanmış bitkilerin sekonder metabolitleri olarak bilinen bir flavonoiddir. Kuersetin (Qu), suda çözünemeyen, alkolde az çözünen ve sulu alkali çözeltilerde çözünebilir sarı renkli, kristalimsi, katı şekilli ve tatları acı olan bir bileşendir [1],[2],[3].

Kuersetin, besinlerde en yaygın bulunan flavonid grubudur. Yapısında karbonhidrat bulunmayan bir aglikondur ancak glikozit yapıda da bulunabilmektedir. Çoğunlukla besinlerde glikozit şeklinde bulunan kuersetin büyük yapıli moleküller olduğu için diyetten emilimleri zor olmaktadır. Düzenli beslenme ile alınan kuersetin miktarının günlük 20-50 mg olarak tahmin edildiği bildirilmiştir. Kırmızı soğan, beyaz soğan, mürver,

kapari, kızcık, yaban mersini ve elma gibi besinler yüksek değerlerde kuersetin içermektedir [4],[5],[6].

Kimyasal yapısı 3 halka ve 5 hidroksil grubundan oluşmakta ve moleküler yapısında serbest hidroksil grupları bulundurmaktadır. Yapısında bulunan bu serbest hidroksil gruplarının, serbest radikalleri temizlemesi açısından antioksidan ve antioksidatif özelliği yüksek potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda serbest hidroksil gruplarının farklı pozisyonları ile diğer antioksidan özellikteki bileşenlerden daha etkin olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda yapılan in vitro çalışmalar sonucunda kuersetinin LDL oksidasyonunu inhibe edebileceği, serum trigliserit (TG) düzeyini azaltabileceği ve antitrombolitik etki gösterebileceği bildirilmiştir. Bu etkileri sonucunda

ateroskleroza karşı koruyuculuk sağlayabileceği düşünülmektedir [2],[7].

Ateroskleroz (AS), Yunanca athero (lapa) ve sclerosis (sertleşme) kelimeleri olarak ateromların, içi yumuşak, dışı sert yapısından türetilmiştir. Dünya çapında son zamanlarda mortalite ve morbiditenin başta gelen sebepleri arasında yer almaktadır. AS, arter duvarda başlayıp orta ve büyük arterlerin kronik inflamasyonu sonucu damar lümenlerinin tıkanmasıyla oluşan inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir [8],[9].

Aterosklerozun kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bilinen risk faktörleri: kanda yüksek lipit düzeyi, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein-LDL, yüksek dansiteli lipoprotein -HDL kolesterol düşüklüğü, obezite, sigara kullanımı ve yaşam tarzı gibi değiştirilebilir risk faktörleri ve aile öyküsü, cinsiyet gibi değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır [10], [11].

II.ATEROSKLEROZUN GELİŞİM SÜRECİ

Arter duvarı üç tabakadan oluşmaktadır: intima, medya ve adventisyadır. İntima tabakası, en iç kısımdır. Lümene bakan kısmında tek sıra halinde endotel hücreleri, bunları çevreleyen endotelial matriks ve bazal membrandan oluşmaktadır. Endotel hücreler, kan-doku geçirgenliğini sağlamak, hemostaz ve inflamasyon varlığında damar yüzeyini düzenlemek ve damar tonusunu ayarlamakla görevlidir. Media tabakası; orta, en kalın ve en geniş tabakadır. Kollajen, elastik lifler ve düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Düz kas hücreleri kas tonusunu ayarlamakla görevlidir. Adventisyaya, en dış tabakadır ve gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Bu tabaka kollajen lifleri ve sinir uçlarını yapısında bulundurmaktadır [9], [12].

Aterosklerozda, genellikle intima tabaka etkilenmektedir. Endotel hücreler arasındaki bağlar normalde albüminin büyük yapıların geçiş sağlayamayacak şekilde sıkıdır. Lipoproteinler albüminin daha büyük olduğu için bu bariyeri sadece transsitöz (plazma-lemma vezikülleri) ile geçebilmektedirler. Bu mekanizma, lipoprotein reseptörlerinden bağımsız olarak gerçekleşmekte ve kandaki lipoprotein seviyesi ile ilişkili olduğu

bilinmektedir. Aterosklerotik olaylar, endotelin işlev bozukluğu sonucu gelişmektedir [9].

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun temel basamağıdır. Metabolik, toksik, immünolojik, mekanik olaylar ve enfeksiyon durumlarıyla birlikte bilinen risk faktörleri de (hiperlipidemi, oxLDL, diyabet vb.) endotelde işlev bozukluğuna neden olmaktadır [12].

Bilinen risk faktörlerinin etkisiyle birlikte, disfonksiyona uğramış endotel hücreleri büyük yapılı lipoprotein olan LDL kolesterolün ve monositlerin intimanın altına geçmesine izin vermektedir. Fazla kolesterol burada serbest radikallerle (süperoksit, hidrojen peroksit) oksitlenip makrofajlar tarafından yutulup sindirilerek aterosklerotik lezyonlara neden olan köpük hücrelerine dönüşmektedir [13].

III. ATEROSKLEROZDA LİPOPROTEİNLERİN ETKİSİ

Plazma lipoprotein düzeylerinin ateroskleroz oluşumu ile doğrudan ilişkili olduğu ve majör faktör olarak yer aldığı bildirilmiştir. Plazma lipoproteinlerinin; yüksek total kolesterol, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) seviyesini azaltmanın ateroskleroz gelişimini önlediği bildirilmiştir [14].

IV. Ateroskleroz ile inflamasyon ilişkisi

Aterosklerozda inflamasyonun önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır. Aterosklerotik lezyonların olduğu intima tabakada ve tabakanın altında bulunan endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve LDL birikiminin yanı sıra inflamatuvar hücrelerinde yer aldığı bilinmektedir. Makrofajlar hücre içine alınan okside LDL'nin köpük hücrelerine dönüşmesine yol açmaktadırlar ve aterosklerozun tetiklenmesine neden olmaktadır. Aynı zamanda immün yanıt sonucu oluşan bazı sitokinlerin ise İL-10 gibi antiinflamatuvar özellik gösterebildiği de bildirilmiştir [15].

V.ATEROSKLEROZDA İLAÇ TEDAVİSİ

Aterosklerozda ilaç tedavisi olarak ilk aklı statinler gelmektedir. HMG-COA redüktaz inhibitörleri(statinler), kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibitörleri, kolesterol emilim

inhibitörleri (ezetimibe) gibi ilaçların AS tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği ispatlanmıştır [4].

Yeni yaklaşım olarak son yapılan araştırmalarda proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörlerinin de LDL kolesterol düzeyini azaltarak, ateroskleroz tedavisinde statinlerin yerine alternatif olarak kullanılabilceği tartışılmaktadır [16],[17].

VI.ATEROSKLEROZDA BESLENME YAKLAŞIMI

Bazı araştırmalar sonucunda düşük kolesterolü beslenme ile yapılan diyet değişikliği kısa zamanda kandaki LDL kolesterol seviyesinde % 10-15 düzeyinde azalmayla aterosklerozu önleyici katkı sağladığı bildirilmiştir [14].

Modern tıbbın ilerisinde tedavi amaçlı ilaçların yanı sıra AS gelişimini önleyici alternatif olarak olumlu etkiye sahip doğal besinlerin, diyetle kullanılabilir durumuna geldiği tartışılmaktadır. AS tedavisinde ve önlenmesinde yaygın olarak flavonoidlerin alt grubu olan kuersetinin inflamasyonla ilişkili sitokinlere ve bazı genlere etki ederek ateroskleroz için önemli rol üstlendiği yapılan araştırmalarla bildirilmiştir [4].

VII.KUERSETİN ve İNFLAMASYONLA İLİŞKİLİ SİTOKİNLER

Sitokinler, endotel hücrelerin yanı sıra makrofajlar tarafından da üretilen, inflammatuar yanıtta önemli rol oynayan proteinlerdir. Proinflammatuar özellik gösteren tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) vücuttaki ana sitokin olarak değerlendirilmektedir. İnterlökin-6 (İL-6) ve interlökin-8 (İL-8)'de proinflammatuar özellik gösteren sitokinler arasında yer almaktadır. İnterlökin-10 (İL-10) ise proinflammatuar özelliğin tersine antiinflammatuar özellik gösteren sitokin olarak değerlendirilmektedir [18].

Kronik inflammatuar hastalık oluşumunda yer alan ve proinflammatuar özelliğe sahip sitokinlerden birisi olan TNF- α 'nın diğer sitokinlerin ve inflammatuar hücrelerin salınımını tetiklemekte olduğu savunulmaktadır. Yapılan çalışmalarda kuersetinin TNF- α salınımının doza bağımlı olarak anlamlı derecede inhibe ettiği bildirilmiştir. TNF- α salınımının kuersetin tarafından engellenmesi, nükleer faktör kappa-B

(NFkB) aktivasyonunu baskılamasıyla birlikte anti-inflamatuar sitokin salınımını uyararak gerçekleştirdiği savunulmaktadır [1],[2].

VIII.KUERSETİNİN ETKİ ETTİĞİ BAZI GENLER

Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) aterosklerozun patofizyolojisinde etkin rol alan, çoğunlukla karaciğerden üretilip salgılanan bir protein olarak tanımlanmaktadır. Bu proteinler LDL-reseptörlerinin lizozomlarca parçalanmasında görev almaktadır. LDL reseptörleri parçalanmaları sonucunda işlevlerini yerine getirmede aksaklıklar yaşanırken, bu durum LDL kolesterol seviyesinin artışı ile sonuçlanmaktadır. PCSK9' un kolesterol metabolizmasının yanı sıra proinflammatuar bir aracılık görevini, inflamasyon yanıtta önemli görevi olan nükleer faktör kappa B (NF-kB) transkripsiyon faktörünün aktivasyonu artırarak inflamasyon yanıtı desteklenmesi şeklinde gerçekleştirmektedir. Bu transkripsiyon faktörü proinflammatuar özellikteki TNF- α , İL-6 gibi sitokinlerin salınımını arttırmakta görev almaktadır [17],[19].

Yapılan çalışmalar PCSK9 proteinin inhibe edildiğinde proinflammatuar özellikteki İL-6, TNF- α , İL-8 gibi sitokinlerin plazma düzeylerinde anlamlı ölçüde azalma yarattığı ve LDL reseptör ekspresyonunu da yukarı yönlü değiştirerek LDL kolesterol düzeylerini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Bunun sonucunda LDL kolesterol düzeylerini kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan statinlerin yerine PCSK9 inhibitörlerinin alternatif olarak kullanılabilceği öngörüsü bilim dünyasında önem kazanmaktadır [16],[17].

Peroksizom proliferatör-aktive reseptör Y (PPARY) lipid metabolizmasının düzenlenmesinde, inflamasyonda ve ateroskleroz gibi süreçlerde rol alan ligand bağımlı bir transkripsiyon faktörüdür. Başlıca adipoz doku ve bağırsaklarda bulunmakla birlikte damar endoteli, düz kas hücreleri, makrofajlar ve köpük hücrelerinde de ekspresyon edilmektedir. Retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer yapı oluşturup endotel ve düz kas hücrelerinden NFkB ekspresyonunu inhibe ederek proinflammatuar sitokin salınımını azalttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kuersetinin PPARY geni üzerinde

yukarı yönlü artışa sebep olarak anti-aterojenik etki gösterebileceği bildirilmiştir [20],[21],[22].

LDL kolesterolün birikmesiyle serbest radikallerle birleşerek oksitlenmesinin devamında makrofajlar tarafından sindirilmesiyle oluşan köpük hücrelerinden kolesterol çıkışını sağlamakla sorumlu ters kolesterol taşıma mekanizması makrofajlar için önemli olduğu düşünülen bir süreçtir. Bu süreçte başlıca ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1(ABCA1) ve ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G1(ABCG1) kolesterol taşıyıcıları görev almaktadır [16],[23].

ABCA1, makrofajlarda biriken kolesterolün çıkışını sağlamakta ve ApoA1 aracılığıyla HDL-C sentezi için kolesterol taşınmasında yardımcı bir protein olarak RTC sürecine aracılık etmektedir. Kesin rolü tartışılmakla birlikte artmış HDL kolesterol (HDL-C) seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere, koroner kalp hastalıklarının potansiyelini düşürdüğü düşünülmektedir [16],[23],[24].

Kuersetin ABCA1 geni üzerinde yukarı yönlü artışa sebep olarak anti-aterojenik etki gösterebileceği belirtilmiştir [22].

IX.KUERSETİN ve ATEROSKLEROZ

Jia ve diğ. (2019) yaptığı çalışmada, kuersetinin aterosklerozda önemli rol oynayan kan lipitleri üzerinde TG değerini etkilemeden LDL-C düzeyini azaltarak TC düzeylerinde düşüşe neden olduğu ve aynı zamanda ox-LDL düzeyini azalttığı rapor edilmiştir. Proinflamatuvar özellikteki TNF- α , İL-6 seviyelerini azalttığı, anti-inflamatuvar özellikteki İL-10 seviyesini arttırdığı bildirilmiştir. Aortik plak oluşumuna bakıldığında da kuersetinin plak oluşumunu azaltıcı etki gösterdiği rapor edilmiştir [22].

Jużwiak ve diğ. (2005) 30 deney tavşanı ile yaptığı çalışmada kuersetinin LDL-C, TG, TC ve VLDL kan plazma düzeylerini anlamlı kabul edilebilecek bir azalmaya, aynı zamanda HDL-C kan plazma düzeylerinde anlamlı bir artışa sebep olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek yağlı diyetle muamele sonucu oluşmuş aterosklerotik plakların, HFD' nin yanında kuersetin takviyesi verildiğinde plak alanının anlamlı düzeyde azaldığı rapor edilmiştir [25].

Wu ve diğ. (2019) yaptıkları çalışmada kuersetinle ilgili yapılan diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edildiği kayıt edilmiştir. LDL-C, HDL-C, TG ve TC düzeyleri kuersetin takviyesi verilen grupta yüksek yağlı diyet verilen gruba kıyasla anlamlı bir azalış gözlemlenmiştir. Kuersetinin, model grubuna kıyasla TNF- α ve İL-6 düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü ve endotel hücrede daha az inflamatuvar hücrelerin biriktiği, intima tabakasının da kalınlaşmasına rağmen aortik plak oluşturmadığı rapor edilmiştir [26].

Kleemann ve diğ. (2011) yaptığı çalışmada ateroskleroz modeli olan ApoE3L farelerinde kuersetinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde uzun dönemli etkileri için çalışmanın 15. haftasında kan plazma değerleri ölçülüp sunulmuştur. Çalışmada yüksek yağlı diyet (%1 kolesterol içeren) verilen grup ile yüksek yağlı diyetle beraber kuersetin (% 0.1, w/w) verilen grup karşılaştırıldığında kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmediği bildirilmiştir. Ancak çalışma sonunda ateroskleroz boyutunu analiz etmek için fareler sakrifiye edildiğinde yüksek yağlı diyetle beraber kuersetin verilen grupta yüksek yağlı diyet verilen gruba kıyasla aterosklerotik lezyon alanının % 40 oranında daha az bulunduğu rapor edilmiştir [27].

Yi ve diğ. (2021) yaptıkları çalışmada kuersetinin diyabetik sıçanlarda TNF- α 'nın azaltması rolüyle anti-inflamatuvar etki gösterdiği ve dolaylı olarak PPAR γ geninin aktivasyonunu arttığı bildirmiştir [28].

Lu ve diğ. (2015) yaptığı çalışmada kuersetinden zengin soğan suyu verilen hastalarda TC ve LDL-C kan plazma düzeyinde anlamlı ölçüde azalma olduğu, aynı zamanda LDL oksidasyonunda gecikme süresinin uzadığını rapor etmişlerdir [29].

Yapılan bir diğer araştırmada kuersetinin inflamasyonla ilişkisi incelendiğinde 6 hafta boyunca 150 mg kuersetinin insan denekler tarafından günlük olarak alınması sonucunda TNF- α kan plazma düzeyinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir [30].

Kuersetin diyetle emiliminin zor olması, suda yavaş çözünmesi ve vücuttan hızla temizlenip atılması nedeniyle zayıf biyoyararlanımı göz önünde bulundurulduğunda, kuersetin takviyeleri

değerlendirilebilir. Kuersetin takviyelerinin, kayda değer dozlarda toksik etki göstermediği savunulmaktadır. Bu bağlamda güvenlik amaçlı yapılan klinik çalışmada 30 tane karaciğer hastası bireylerde 4 hafta boyunca günlük 5000 mg verildiğinde herhangi bir olumsuz etki göstermediği rapor edilmiştir. Yapılan biyoyararlanım çalışmalarına göre kuersetin takviyelerinde glikozit formunun biyoyararlanımının aglikon formundan daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Takviye olarak verilebilecek kuersetinin dozu formuna göre ayarlanıp değerlendirilebileceği rapor edilmiştir [31],[32].

X.SONUÇ

Kuersetinin anti-aterojenik etki gösterdiği iddiası, ateroskleroz tedavisinde potansiyel bir fırsat olarak değerlendirilebileceği bilim dünyasında tartışılmaktadır. Bu bağlamda yapılan araştırmalar incelendiğinde daha çok LDL-C'yi düşürüp, TC düzeylerine azaltıcı etki gösterdiği ispatlanmıştır. Aynı zamanda plak oluşumunu tetikleyebilecek inflamasyonla doğrudan ilişkili, proinflamatuvar sitokin salınımını azaltıcı ve anti-inflamatuvar sitokin salınımını artırıcı etki göstererek olumlu sonuçlar alındığı savunulmuştur. Bu nedenle, kuersetin alımının, ateroskleroz gibi kronik inflamasyonla ilişkili hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli olabileceği sonucuna ulaşılabilir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunlukla in-vitro ve in-vivo ortamlarda hayvan modelleri üzerinde yapılmış olması daha ileri klinik çalışmaların gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda kuersetinin bu potansiyel etkisi dozuna bağlı olarak etki gösterebildiği göz önünde bulundurulduğunda, diyetteki zayıf biyoyararlanımından dolayı takviye olarak alınımı akla gelebilmektedir. Ancak bu anlamda yapılan araştırmalar incelendiğinde kuersetinin farmakokinetik, farmakodinamik ve biyoyararlanımı hakkında daha fazla bilgi ve çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Baghel, S. S., Shrivastava, N., Baghel, R. S., Agrawal, P., & Rajput, S. (2012). A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. *World J Pharm Pharmaceutical Sci*, 1(1), 146-160.
- [2] Lakhanpal, P., & Rai, D. K. (2007). Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*, 2(2), 22-37.

- [3] Yi, H., Peng, H., Wu, X., Xu, X., Kuang, T., Zhang, J., Du, L., & Fan, G. (2021). The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases: Pharmacological Data and Clinical Evidence. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 6678662. <https://doi.org/10.1155/2021/6678662>.
- [4] Deng, Q., Li, X. X., Fang, Y., Chen, X., & Xue, J. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin as an Antiatherosclerotic Agent in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Review. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2020, 5926381. <https://doi.org/10.1155/2020/5926381>.
- [5] Kaşıkçı, M. B., Bağdatlıoğlu, N. (2016). Bioavailability of Quercetin. *Curr Res Nutr Food Sci* 2016;4(Special Issue Conference October 2016). doi : <http://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.4.Special-Issue-October.20>.
- [6] Ülger, M., Effects of the plant phenolic quercetin on protein and mRNA expressions of xenobiotic metabolizing cyp1a1, cyp2e1, nqo1 and gst enzymes in colon cancer cell line sw620, Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, 2015.
- [7] Kılınçarslan, G., Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, 2015.
- [8] Kobiyama, K., & Ley, K. (2018). Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. *Circulation research*, 123(10), 1118-1120.
- [9] Mercanlıgil, S. M., Şahin, H., Akbulut, G. ve Yıldırım, H. (2023). Yetişkin Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, Ankara.
- [10] Tetik, S. S., & Tanrıverdi, B. (2017). Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-9.
- [11] Türker, E. (2020). Kronik hastalıklar patofizyolojisi. N. Şanlıer (Ed.), *Vakalarla öğreniyorum: yetişkin hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi-1 içinde* (s.67-105). Hedef CS Basın yayıncılık, 1. Baskı, Ankara.
- [12] ZENGİN, H. (2013). Ateroskleroz patogenezi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(3s), 101-106. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s3.002>
- [13] Wu, J., He, S., Song, Z., Chen, S., Lin, X., Sun, H., Zhou, P., Peng, Q., Du, S., Zheng, S., & Liu, X. (2023). Macrophage polarization states in atherosclerosis. *Frontiers in immunology*, 14, 1185587. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185587>.
- [14] Öngün Yılmaz, H. (2018). Hiperlipidemi ve Beslenme. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1 (2), 72-82. Retrieved from

- <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tusbadi/issue/42979/483196>.
- [15] Tokgözoğlu, L. (2009). Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 4, 1-6.
- [16] Páth, G., Perakakis, N., Mantzoros, C. S., & Seufert, J. (2022). PCSK9 inhibition and cholesterol homeostasis in insulin producing β -cells. *Lipids in health and disease*, 21(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01751-6>.
- [17] Kong, P., Cui, Z. Y., Huang, X. F., Zhang, D. D., Guo, R. J., & Han, M. (2022). Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 131.
- [18] Leyva-López, N., Gutierrez-Grijalva, E. P., Ambriz-Perez, D. L., & Heredia, J. B. (2016). Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 921. <https://doi.org/10.3390/ijms17060921>.
- [19] Yurtseven E. , Baysal K. , Yılmaz Aydoğan H. , Öztürk O. (2023).The effects of the interaction of vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells on PCSK9 and NF-kB protein expression in vascular smooth muscle cells. *Journal of Medical Sciences*. 4(3), 133-141.
- [20] Şeren, N., Hipertansif sıçanlarda PPAR γ aktivasyonu sonrası sıkı bağlantı proteinlerine ait gen düzeylerindeki değişim, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, 2021.
- [21] Senol, S. P. & Tuncan, B. (2015). Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptörlerin İnsülin Direnci ve Septik Şok Patojenezindeki Rolü . *Clinical and Experimental Health Sciences* , 5 (4) , 247-258 . DOI: 10.5455/musbed.20150715121617.
- [22] Jia, Q., Cao, H., Shen, D., Li, S., Yan, L., Chen, C., Xing, S., & Dou, F. (2019). Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1. *International journal of molecular medicine*, 44(3), 893–902. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4263>.
- [23] Sun, L., Li, E., Wang, F., Wang, T., Qin, Z., Niu, S., & Qiu, C. (2015). Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR γ -ABCA1 pathway. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 10854–10860.
- [24] Lu, Y., & Jia, Y. P. (2016). Quercetin upregulates ABCA1 expression through liver X receptor alpha signaling pathway in THP-1 macrophages. *European review for medical and pharmacological sciences*, 20(18), 3945–3952.
- [25] Juźwiak, S., Wójcicki, J., Mokrzycki, K., Marchlewicz, M., Białecka, M., Wenda-Rózewicka, L., Gawrońska-Szklarz, B., & Droździk, M. (2005). Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. *Pharmacological reports* : PR, 57(5), 604–609.
- [26] Wu, D. N., Guan, L., Jiang, Y. X., Ma, S. H., Sun, Y. N., Lei, H. T., Yang, W. F., & Wang, Q. F. (2019). Microbiome and metabonomics study of quercetin for the treatment of atherosclerosis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 9(6), 545–560. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.12.04>.
- [27] Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., van Erk, M. J., Wielinga, P. Y., & Kooistra, T. (2011). Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of Quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*, 218(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023>.
- [28] Yi, H., Peng, H., Wu, X., Xu, X., Kuang, T., Zhang, J., Du, L., & Fan, G. (2021). The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases: Pharmacological Data and Clinical Evidence. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 6678662. <https://doi.org/10.1155/2021/6678662>.
- [29] Lu, T. M., Chiu, H. F., Shen, Y. C., Chung, C. C., Venkatakrisnan, K., & Wang, C. K. (2015). Hypocholesterolemic Efficacy of Quercetin Rich Onion Juice in Healthy Mild Hypercholesterolemic Adults: A Pilot Study. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 70(4), 395–400. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0507-4>
- [30] Chen, S., Jiang, H., Wu, X., & Fang, J. (2016). Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators of inflammation*, 2016, 9340637. <https://doi.org/10.1155/2016/9340637>.
- [31] Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019). Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*, 11(10), 2288. <https://doi.org/10.3390/nu11102288>.
- [32] Shen, P., Lin, W., Deng, X., Ba, X., Han, L., Chen, Z., Qin, K., Huang, Y., & Tu, S. (2021). Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*, 12, 689044. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>.