

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RATLARDA FRUKTOZ İLE OLUŞTURULMUŞ METABOLİK SENDROM
MODELİNDE ALLOPURİNOLUN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE
KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Kadriye YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, başta tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN olmak üzere , İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. Kazım ŞAHİN, Prof. Dr. Necip İLHAN, Yrd. Doç. Dr. Özlem ÜÇER, Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU ve uzmanlık eğitimime katkıda bulunan diğer İç Hastalıkları bilim dalları öğretim üyelerine; tüm uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olup bana destek veren aileme teşekkür ederim.



ÖZET

Metabolik sendrom (MS), hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezitenin bir arada bulunduğu metabolik bozukluktur. Tüm dünyada, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, abdominal obezitenin ve sedanter hayatın artması sonucu MS gün geçtikçe daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Hiperüriseminin obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisi tanımlanmıştır.

Diyabet ve obezite düşük dereceli inflamasyon durumlarıdır. Artmış yağ dokusu, adipokinlerin salınımını tetiklemekte ve reaktif oksijen türleri sentezi aracılığıyla renal hasara neden olmaktadır. Birçok çalışmada fruktoz tüketiminin hiperürisemi, albuminüri ve progresif böbrek hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ürik asit oluşumunda rol oynayan ksantin oksidazın arterlerin endotel tabakasında ve düz kas hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Lokal olarak üretilen ürik asitin de serbest radikal üretimini arttırmak suretiyle endotel hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür. Allopürinol, pürin bazlarının yıkılması sonucu meydana gelen hipoksantin ürik asite dönüşümünden sorumlu olan ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek ürik asit oluşumunu engeller.

Çalışmanın amacı, ratlarda fruktoz ile oluşturulmuş deneysel metabolik sendrom modelinde, bir ksantin oksidaz enzim inhibitörü olan allopürinolün böbrek fonksiyonları, plazma lipid düzeyleri ve bazı yücre içi yolak belirteçleri üzerine potansiyel koruyucu etkilerini ortaya koymaktır.

Çalışmaya 8 haftalık, 28 adet Wistar Albino ırkı dişi ratlar alındı. Bu ratlar rastgele olarak 4 gruba ayrıldı: 1. grup kontrol [standart diyetle beslenen grup], 2. grup fruktoz grubu [fruktozca zengin diyet (%60 fruktoz) ile beslenen grup], 3. grup allopürinol grubu [standart diyet ile beslenen ve içme suyuna allopürinol (20 mg/kg/gün) uygulanan grup], 4. grup fruktoz ve allopürinol grubu [fruktozca zengin diyet (%60 fruktoz) ile beslenen ve içme suyuna allopürinol (20 mg/kg/gün) uygulanan grup] olarak belirlendi. 8 hafta sonunda ratlar sakrifiye edildi. Kan örnekleri; böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid düzeyleri için, böbrek ve karaciğer doku örnekleri ise Western blot analizler ve histopatolojik uygulamalar için toplandı. Böbrek dokusunda TGF- β , TNF- α , NF- κ B, IL-6, Smad-3 protein ekspresyonları Western blot ile ölçüldü.

Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinol uygulaması üre, kreatinin, HDL, AST, ALT, ürik asit düzeylerine olumlu etki gösterirken, total kolesterol, LDL, glukoz ve trigliserit seviyeleri üzerine anlamlı etki göstermemiştir.

Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinol uygulaması karaciğer dokusunda hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflamasyon bulguları üzerinde iyileştirici etki göstermiştir. Böbrek dokusunda ise tübüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon üzerinde olumlu etkisi olmuştur. Allopurinol uygulaması sadece fruktoz ile beslenen ratlara göre TGF- β , IL-6, NF- κ B, TNF- α ekspresyonlarını anlamlı şekilde düşürürken, Smad-3 ekspresyonunda anlamlı artışa yol açmıştır.

Sonuç olarak yüksek fruktozla beslenme karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve histopatolojisi üzerinde kötüleştirici ve yıkıcı etkiler gösterirken allopurinol uygulamasının bu etkileri iyileştirdiği görülmüştür. Ürik asit düzeyini azaltmanın metabolik sendromda önemli bir tedavi modalitesi olduğu kanısına varılabilir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, fruktoz, allopurinol

ABSTRACT

MODEL RATS FRUCTOSE -INDUCED METABOLIC SYNDROME ALLOPURINOL THE RENAL FUNCTION ON PROTECTIVE EFFECT

Metabolic syndrome, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension, and abdominal obesity, and metabolic disorders simultaneously. In the world and in our country, change of dietary habits, increased abdominal obesity and sedentary life is becoming a serious problem as a result of more MS every day. Hyperuricaemia obesity, dyslipidemia, metabolic syndrome components, such as the relationship between hyperglycemia and hypertension have been identified. Large epidemiological studies showed an increase in serum uric acid levels according to the degree of MS prevalence reported tapestry

Diabetes, obesity, kidney fat low-grade inflammation state are associated with macrophage infiltration. Increased adipose tissue, adipokines, and to trigger the release of reactive oxygen species via synthesis leads to renal damage. A number of studies indicated that fructose consumption; Hyperuricemia is associated with albuminuria, and progressive renal injury in the arterial endothelium at a rate of uric acid xanthine oxidase involved in limiting step in smooth muscle cells and have been shown. Uric acid produced locally has been suggested to also cause endothelial damage by increasing free radical production.

Allopurinol, hypoxanthine analog is a drug prevents collapse resulting purine bases responsible for the conversion of hypoxanthine to uric acid occurring xanthine oxidase activity by inhibiting the formation of uric acid. The aim of this study was experimental metabolic syndrome model created with fructose rats, the renal function of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, to evaluate plasma lipid levels and potentially protective effect of certain yücr intra pathway markers.

8-week study, 28 were female Wistar albino rats. These rats were randomly divided into 4 groups; 1 control group (group fed a standard diet), group 2 fructose group (fructose-rich diet (60% fructose) fed group), group 3 allopurinol group (fed with a standard diet and drinking water allopurinol (20 mg / kg / day) treated group), group 4 fructose and allopurinol group (fructose-rich diet (60% fructose) and enalapril fed with drinking water (20 mg / kg / day) treated group), respectively. The rats were sacrificed after 8 weeks. Blood samples; renal function tests, liver function

tests and lipid levels, and renal and liver tissue samples were collected for Western blot analysis and histological applications. In renal tissue TGF- β , TNF- α , NF- κ B, IL-6, SMAD-3 protein expression was measured by western blot. High fructose-fed rats allopurinol application of urea, creatinine, HDL, AST, ALT, showed a positive effect on uric acid levels. Total cholesterol, LDL showed no significant effect on glucose and triglyceride allopurinol administration in rats fed a high-fructose. Administration of allopurinol to rats fed high fructose showed a healing effect on hepatocellular necrosis, sinusoidal dilatation, portal inflammation findings in the liver. Tuberculo-vacuolization, tubular dilatation and interstitial inflammation were positively affected in kidney tissue. Allopurinol administration resulted in a significant increase in Smad-3 expression, which significantly reduced TGF- β , IL-6, NF- κ B, and TNF- α expressions compared to rats fed only with fructose.

As a result, high fructose nutrition has shown worsening and destructive effects on liver and kidney function tests and histopathology, but allopurinol treatment has been shown to improve these effects. It may be concluded that reducing uric acid levels is an important treatment modality in metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, fructose, allopurinol

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1.GİRİŞ	1
1.1. Metabolik Sendrom Tanım	1
1.2. Metabolik Sendrom Prevalansı	2
1.3. Tanı Kriterleri	3
1.3.1. İnsülin Direnci	5
1.3.2. Abdominal Obezite	6
1.3.3. Hipertansiyon	7
1.3.4. Aterojenik Dislipidemi	7
1.4. Genetik Faktörler	8
1.4.1. Yaşam Tarzı Faktörleri	8
1.4.2. İntrauterin Gelişme Geriliği	8
1.4.3. Psikososyal Stres	8
1.4.4. Hiperkoagülabilité, Protombotik Durumlar	9
1.4.5. Proinflamatuvar Durum	9
1.4.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	9
1.4.7. Polikistik Over Sendromu	10
1.4.8. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	10
1.4.9. Obezite, Metabolik Sendrom ve Böbrek	10
1.4.9.1. Obezite, MS ve Diyabetle İlişkili Nefropatide Hipertansiyonun Rolü	10
1.4.9.2. Obezite, MS ve Diyabetin Glomerüler Hemodinami Üzerine Etkisi	11
1.4.9.3. Obezite, MS ve Diyabetin Glomerüler Hasar Üzerindeki Etkileri	11
1.5. MS’da Klinik Yaklaşım	13

1.5.1. Fiziksel Aktivite ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri	13
1.5.2. İlaç Tedavileri	14
1.5.3. Metabolik Sendrom Modelleri	14
1.5.4. Diyetle Oluşturulan Modeller	15
1.6. Fruktoz	16
1.6.1. Kimyasal Yapısı	16
1.6.2. Fruktozun Diyetset Kaynakları	16
1.6.3. Fruktoz Metabolizması	17
1.6.4. Absorbsiyonu ve İntestinal Metabolizması	17
1.6.5. Hepatik Metabolizması	18
1.6.6. Diyetle İndüklenerek Oluşturulan Metabolik Sendrom Modelleri	18
1.6.7. Fruktozla İndüklenmiş Metabolik Sendrom ve Mekanizması	19
1.7. Ürik Asit	20
1.7.1. Metabolik Sendrom ve insülin Direnci ile Ürik Asitin Direkt İlişkisi	21
1.7.2. Metabolik Sendrom ve insülin Direnci ile Ürik Asitin İndirekt İlişkisi	22
1.7.3. Ürik Asitin Etkileri	23
1.7.3.1. Oksidan/antioksidan etkiler	23
1.7.3.2. İnflamasyon ve vazokonstrüksiyon	25
1.7.3.3. Ürik asit ve endotelyal disfonksiyon	25
1.7.3.4. Ürik asit ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi	26
1.7.3.5. Ürik asit ve hipertansiyon	26
1.8. Allopurinol	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Deney Hayvanları	28
2.2. Çalışma grupları ve uygulamalar	28
2.3. Doku örneklerinin toplanması	28
2.4. Laboratuvar analizler	29
2.4.1. Biyokimyasal analizler	29
2.4.2. Western Blot (WB) analizler	29
2.4.2.1. Örneklerin Deney için Hazırlanması	29
2.4.2.2. Böbrek Dokularının Homojenizasyonu	29
2.4.2.3. Lowry Metodu ile Protein Tayini	30

2.4.2.4. Böbrek Dokuları için SDS-PAGE (sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid jel elektroforezi) Uygulanması	30
2.4.2.5. Böbrek Dokuları için Western Blot Uygulanması	32
2.5. Histopatolojik analizler	33
2.6. İstatistiksel Analizler	33
3. BULGULAR	35
3.1 Biyokimyasal Parametreler	35
3.1.1. Üre	36
3.1.2. Kreatinin	36
3.1.3.Total kolesterol	37
3.1.4. HDL	38
3.1.5. Trigliserid	38
3.1.8. ALT	40
3.1.9. AST	41
3.1.10. Ürik Asit	42
3.2. Histopatolojik Analizler	42
3.3. Western Blot Analizler	45
3.3.1. IL-6	45
3.3.2. NF-κB	46
3.3.3. TGF-β	47
3.3.4. TNF-α	47
3.3.5. SMAD-3	48
4. TARTIŞMA	49
5. KAYNAKLAR	57
6. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri	3
Tablo 2. Metabolik sendrom için NCEP-ATP III tanı kriterleri	4
Tablo 3. Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri	4
Tablo 4. Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri	5
Tablo 5. Yüksek düzeyde fruktoz içeren diyetle indüklenen metabolik sendrom oluşturulan ratlarda biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri	35
Tablo 6. Fruktoz, allopurinol ve fruktoz+allopurinol uygulamasının karaciğer dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi	43
Tablo 7. Fruktoz, Alllopurinol ve fruktoz+allopurinol uygulamasının böbrek dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Diyabetik nefropati patofizyolojisinde metabolik ve hemodinamik yolakların etkileşimi	13
Şekil 2.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum üre seviyesi üzerine etkisi	3636
Şekil 3.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum Kreatinin seviyesi üzerine etkisi	36
Şekil 4.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum total kolesterol seviyesi üzerine etkisi	37
Şekil 5.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum HDL seviyesi üzerine etkisi	38
Şekil 6.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum Triglicerid seviyesi üzerine etkisi	38
Şekil 7.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum LDL seviyesi üzerine etkisi	39
Şekil 8.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum glukoz seviyesi üzerine etkisi	40
Şekil 9.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum ALT seviyesi üzerine etkisi	40
Şekil 10.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum AST seviyesi üzerine etkisi	41
Şekil 11.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum ürik asit seviyesi üzerine etkisi	42
Şekil 12.	Kontrol: Normal histolojide karaciğer dokusu,	43
Şekil 13.	Kontrol: Normal histolojide böbrek dokusu, Fruktoz: Böbrekte tübüler dejenerasyon ve vakuolizasyon, Allopurinol: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon, Fruktoz+Allopurinol: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon	44
Şekil 14.	Western blot bantları	45
Şekil 15.	Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun IL-6 ekspresyonu üzerine etkisi	45

Şekil 16. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun NF-κB ekspresyonu üzerine etkisi	46
Şekil 17. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinol TGF-β ekspresyonu üzerine etkisi	47
Şekil 18. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun TNF-α ekspresyonu üzerine etkisi	47
Şekil 19. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun SMAD-3 ekspresyonu üzerine etkisi	48



KISALTMALAR LİSTESİ

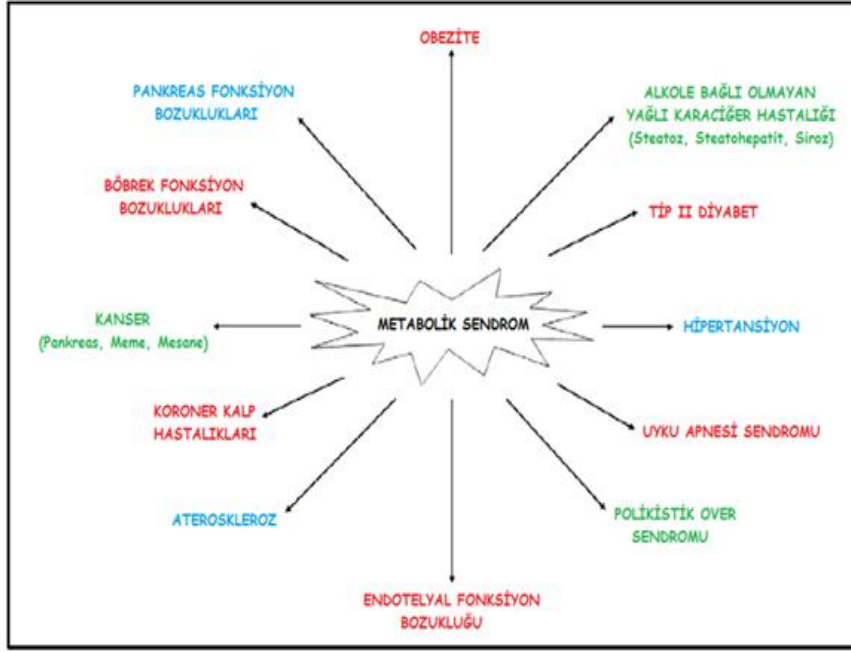
ACEi	: Anjiyotensin donuşturucu enzim inhibitörleri
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokerleri
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
EGIR	: insülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HFCS	: Yüksek fruktozlu mısır şurubu
HHA	: Hipotalamo hipofizer adrenal
HOMA-IR	: Homeostatik model
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
METSAR	: Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
MS	: Metabolik Sendrom
MSS	: Merkezi Sinir sistemi
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCEP ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NHANES III	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi III
Pgc	: Intraglomerüler kapiller basınç
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RAS	: Renin angiotensin sistem ()
SYA	: Serbest yağ asitleri
TGF-β	: Transforming growth factor-beta
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

1.1. Metabolik Sendrom Tanım

Metabolik sendrom; hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı bulguları ile karakterize olan, kardiyovasküler hastalıklar, Tip II diyabet, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve obezite gibi pek çok hastalık açısından ciddi risk faktörü oluşturan patolojik bir durumdur. Dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite sebebi olduğu bilinmektedir (1). İlk kez 1923 yılında hipertansiyon, hiperglisemi ve gut hastalığının birlikteliği olarak tanımlanan MetS'in 1940'lı yılların sonunda santral obezite, diyabet, ateroskleroz ve gutla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (2). Daha sonra Avrupa Diyabet Çalışma Birliği'nin (European Association for the Study of Diabetes (EASD)) 1965'teki yıllık toplantısında hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteden oluşan bir sendrom olduğu bildirilmiştir (3).

Reaven ile Ferrannini 1980'li yılların başında tarafından yapılan çalışmalarda, sendromun en önemli sebebinin insülin direnci olduğu ileri sürülmüş ve Ferrannini tarafından sendroma insülin direnç sendromu adı verilmiştir. Reaven ise; hipertansiyon, glukoz intoleransı, yüksek trigliserit ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunması durumunu sendrom x olarak adlandırmış olup, özellikle insülin direnci ve bunu kompanse etmek için artan insülin düzeylerinin hastalığı oluşturan kriterlerin altında yatan en önemli mekanizma olduğunu ileri sürmüştür. 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sendromu tanımlamak için insülin direnç sendromu yerine sendromun tüm bileşenlerini kapsadığından metabolik sendrom teriminin kullanımının daha uygun olduğuna karar verilmiştir. Hastalık tarihsel süreç boyunca, ölümcül dörtlü, plurimetabolik sendrom ve dismetabolik sendrom olarak da adlandırılmıştır (4-7).



Şekil 1. Metabolik sendrom ile ilişkili komplikasyonlar (8, 9).

1.2. Metabolik Sendrom Prevalansı

Metabolik sendromun tüm dünyada kabul gören tek bir tanımı olmadığından, MS'nin yaygınlığına ilişkin veriler de farklılıklar göstermektedir. Finlandiya'da yapılan 24-39 yaş arası kişileri kapsayan bir çalışmada, insülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu (EGIR) kriterlerine göre MS prevalansı %9,8 iken, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerine göre MS prevalansı % 14,3 olarak saptanmıştır (10). ABD'de 1988-1994 yılları arasında, 20 yaş üstü yetişkinlerde yapılan, Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Araştırması (NHANES III) çalışmasının sonuçları, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kriterlerine göre tanımlanan MS prevalansının % 23,9, WHO kriterlerine göre ise % 25,1 olduğunu ortaya koymuştur (11).

Ülkemizde Onat ve ark. (12) tarafından NCEP ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasına göre MS prevalansı, 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda % 45 olarak tespit edilmiştir. Buna göre ülkemizde 30 yaş üzerindeki 9,1 milyon yetişkinde (5,1 milyonu kadın) MS olduğu tahmin edilmektedir. MS sıklığının, 1990 yılında % 24,4 iken, 2000 yılında % 36,2'ye yükseldiği görülmüştür (13). 2004 yılında yapılan diğer bir çalışma olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı

Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada MS sıklığı kadınlarda (%41,1) erkeklere (%28,8) göre daha yüksek bulunmuştur (14,15).

1.3. Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için kullanılan çeşitli tanı kriterleri vardır. Bu kriterler; Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III), Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tanımlanmıştır (16, 17).

Dünya sağlık örgütü WHO kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için insülin direncini gösteren en az bir kriter ile eşlik eden kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir. WHO kriterlerine göre, ATP III'ten daha yüksek kan basıncı değerleri gerekli görülmüş, bel çevresi yerine vücut kitle indeksi (VKİ) veya artmış bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ayrıca mikroalbuminüri ayrı bir kriter olarak yer almıştır

Tablo 1. Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden bir tanesinin varlığı ile insülin direnci tanısı	Aşağıdakilerden En Az İkisinin insülin direncine eşlik etmesi
Tip 2 Diyabet	-Kan basıncı: sistolik > 140 mm Hg. diastolik >90 mm Hg veya antihipertansif tedavi
Bozulmuş açlık glukozu	-Trigliserid > 150 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL-K: erkekte < 35 mg/dl, Kadında < 39 mg/dl
Glukoz uptake'nin incelenen popülasyondaki en düşük yüzdesinin altında olması	-Vücut kitle indeksi > 30 kg/m ² veya Bel-kalça oranının erkekte > 0.9, Kadında > 0.85 olması -İdrarda albumin atılımı oranı > 20 µg/dk veya albumin kreatinin oranının > 30 mg/g olması

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu hazırlamıştır. Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için Tablo 2'de belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (18)

Tablo 2. Metabolik sendrom için NCEP-ATP III tanı kriterleri

Risk faktörü	Değerler
Abdominal obezite	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserid düzeyi	>150 mg/dl (> 1.69 mmoll)
Düşük HDL-K düzeyleri	
Erkek	<40 mg/dl (1.04 mmoll)
Kadın	<50 mg/dl (1.29 mmoll)
Artmış kan basıncı	Sistolik > 130 mm Hg veya Diastolik > 85 mm Hg
Artmış açlık kan glukozu	> 110 mg/dL (6.1 mmoll)

NCEP-ATP III: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği

NCEP-ATP III tanımı üzerine AACE insülin direnci sendromu tanımlamasını geliştirmiş, metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını belirtmemiş olup klinisyenin yorumuna bırakmıştır (16).

Tablo 3. Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri

Risk faktörü	Değerler
Fazla Kilo / Obezite	VKİ > 25 kg/m ²
Trigliserid	≥150 mg/dl
Düşük HDL - K düzeyi	Erkek:< 40 mg/dl Kadın:< 50 mg/dl
Kan Basıncı	≥130/85 mmHg
2 Saatlik OGTT	140-200 mg/dl
Diğer Risk faktörleri	
• Ailede tip 2 DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü. • Polikistik over sendromu • Sedanter hayat tarzı • İleri yaş • Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dâhil olmak.	

Son bir tanımlama da IDF tarafından yapılmıştır. Bu tanımlamada da 5 ölçüt mevcut olup bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiştir. Bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'den fazla bulunmasına ek olarak diğer 4 faktörden ikisinin varlığı tanı koymak için yeterli kabul edilmiştir (Tablo 4) (19).

Tablo 4. Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri

Santral obezite:

Bel çevresinin erkekte > 94 cm. kadında > 80 cm olması

Diğer kriterler (ek olarak aşağıdaki en az iki kriterin varlığı)

- Artmış trigliserid düzeyi: > 150mg/dl
- HDL-kolesterol: erkekte < 40 mg/dl. kadında < 50 mg/dl
- Artmış kan basıncı: sistolik kan basıncının > 130 mm Hg veya diastolik kan basıncının > 85 mm Hg olması
- Açlık kan glukozu: > 100 mg/dl olması

Metabolik Sendrom Gelişiminde Etkili Faktörler

Metabolik sendromun gelişiminde rol oynayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz veya çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır. MS, şu anki verilere göre insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme tarzı sendromun seyrini alevlendirmektedir. İntrauterin gelişme geriliği, psikososyal stres, obezite ve vücut yağ dağılımında meydana gelen bozukluklar hastalığın gelişiminde etkili olan diğer faktörlerdir (8).

Metabolik sendrom bileşenleri; insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, tip-2 DM, koroner kalp hastalığı, endotel disfonksiyonu, non-alkolik yağlı karaciğer, hiperkoagülabilité, polikistik over sendromu, subklinik inflamasyondan oluşmaktadır (20).

1.3.1. İnsülin Direnci

İnsülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılayarak, glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokularda hücre içine taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci ise, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar, kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. Kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu durum insülin direncinin en göze çarpan tablosudur (21). Diyet içeriği ile MS arasında bağlantı bulunmaktadır. Diyet ile

alınan fruktoz, obezite ve MS'un diğer komponentlerine neden olan çevresel faktörlerden biridir (22). Bilindiği gibi yüksek fruktoz tüketimi ile MS modeli oluşturulabilmektedir. Bu model, farelerde hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin direncini oluşturmaktadır (23). Çünkü fruktoz, glukoza göre daha lipojeniktir ve genellikle trigliserid (TG) seviyelerini daha fazla yükseltir. Sonuçta miyosit içinde TG'lerin artması, iskelet kasında insülin direncine neden olur (24). Son zamanlarda fruktoza bağlı hiperürisemi MS oluşumunda araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada fruktoz ile beslenmiş ratlarda allopurinol kullanımı ile ürik asit seviyelerinde gerileme ile birlikte, kan basıncında belirgin düşme, bazal ve situmule edilmiş insülin seviyeleri ile hipertrigliseridemide düzelme ve vücut ağırlığında azalma sağlandığı görülmüştür (25). Endotelial disfonksiyonun da insülin direncinde önemli faktör olduğu bilinmektedir. Endotelde vazodilatasyonu sağlayan, asetilkolin etkisi ile oluşan nitrik oksit artışıdır. Bu durum urik asit tarafından bloke edilmektedir. Urik asit nedeni ile oluşan endotelial disfonksiyon sonucu nitrik oksit üretiminin azalmasının, fruktoz ile beslenmiş ratlarda insülin direnci gelişimine yol açabileceği vurgulanmıştır (25). Diğer taraftan renal arteriyoler hasar, glomeruler hipertansiyon ve kortikal vazokonstrüksiyonun da hiperürisemiye bağlı geliştiği bildirilmiştir (26). İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) düzeyidir. SYA, karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; SYA hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını artırarak insülin karşıtı etkiler göstermektedir (27).

İnsülin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur. İnsülin duyarlılığını ölçmek için insülin duyarlılık indeksleri, insülin-glukoz-C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi, hiper insülinemik oglisemik klemp testi, insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR= Açlık serum insülin düzeyi ($\mu\text{U/ml}$)x Açlık serum glukoz düzeyi (mmol/l)/22,5) gibi çeşitli teknikler kullanılmıştır (28).

1.3.2. Abdominal Obezite

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Üst vücut obezitesi, insülin direnci ile kuvvetli birliktelik gösterir. Üst vücut yağı visseral yağ veya ciltaltı olarak birikebilmektedir. Araştırmalar, aşırı visseral yağın, insülin

direnci ile ilişkisinin diğer adipoz doku bölgelerine göre daha kuvvetli olduğunu savunmaktadır (29). Çünkü visseral yağ dokusu insülin etkilerine dirençli, lipolitik enzimlere daha duyarlıdır. Portal sistemde SYA ve karaciğerde TG sentezi artışı, insülin metabolizmasını bozabilmektedir (30). Adiponektin, subkutan yağ dokusundan ziyade omental yağ dokusunda regüle edilmekte ve obezitede düzeyi azalmaktadır (31).

Obezite, insan yağ dokusunda TNF- α , IL-8, IL-10, IL-6 ve IL-1 β salınımına neden olur. Bu durum fibroblastların, mast hücrelerinin, makrofaj, lokosit ve diğer hücreler gibi inflamatuvar proseslerin yağ dokusunda artmasına neden olur (32). İnsan ve hayvan modellerinde, obezitede yağ kutlesinde artışın, leptin aktivasyonuna direnc ve hiperleptinemiye sebep olduğu bulunmuştur (33). MS aynı zamanda kronik, düşük düzeyde inflamasyon ve protrombotik durum ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivator inhibitörü -1 yapımını uyararak aterogeneizde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (34).

1.3.3. Hipertansiyon

Metabolik sendrom hipertansiyon birlikteliği iyi bilinmesine rağmen mekanizmalar çok çeşitli olup halen net değildir. Obezitede sıvı retansiyonunun insülin direnci, bobekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, renin angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo hipofizer adrenal (HHA) aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir (35). Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artma, bobreklerde proksimal tubüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonu artışı ile birlikte sodyum atılımının azalması, vasküler duvar kas hipertrofisi, membran iyon transport anormallikleri ve PGI₂ ve PGE₂ sentezinin inhibisyonu açıklayıcı mekanizmalardır (36).

1.3.4. Aterojenik Dislipidemi

Metabolik sendromda lipid metabolizması bozulmuştur. Karaciğerde insülin etkisizliği ve azalan lipoprotein lipaz aktivitesi sonucunda TG düzeyleri, LDL kolesterol düzeyleri artarken, HDL kolesterol düzeyleri azalmaktadır.

Aterojenik dislipidemi olarak kabul gormuş bu lipid bozukluğunda, insülin direnci ilerledikçe TG düzeyleri daha da yükselmekte, HDL-K düşmektedir ve koroner kalp hastalıkları açısından ciddi risk oluşturmaktadır (37).

1.4. Genetik Faktörler

Metabolik Sendrom gelişiminde etkili olan genetik faktörleri açıklamak için 1962 yılında Neel tarafından Tutumlu Gen teorisi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre; atalarımızın yaşadığı çevrede stabil olmayan yiyecek kaynakları ve kıtlık dönemlerinde hayatta kalabilmeleri, yiyecek kaynaklarının maksimum depo edilmesiyle mümkündür. Enerji depolayan bu genotip yapısı, genetik seleksiyonla günümüze ulaştığında, batılılaşmış hayat tarzı ve yiyecek imkanlarıyla birleştiğinde, obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklar artmıştır. Burada bahsedilen tutumlu genler; vücut yağ depolarının, vücut ağırlığının, yağ dağılımının, lipolizin, yağ asitleri metabolizmasının, enerji tüketiminin, insülin direnci ve iskelet kası glukoz metabolizmasının düzenlenmesi üzerine etkili genlerdir (6).

1.4.1. Yaşam Tarzı Faktörleri

Yüksek karbonhidrat ve yağ içeren batı tarzı beslenmeye bağlı kilo artışı ve sedanter yaşam tarzı, MS gelişimi ile ilişkilidir. Fiziksel aktivitedeki artışın genellikle ağırlık kaybı, vücut yağının azalması ve insülin hassasiyetinin oluşmasında etkili olduğu bilinmektedir (6).

1.4.2. İntrauterin Gelişme Geriliği

Fetal büyümenin az olması ve düşük ağırlıklı doğumlar, artmış kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom gelişiminde etkili faktörlerdendir. Normal ağırlıkta doğan genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, düşük ağırlıkta doğanlarda hiperinsülinemi ve insülin direncinin daha çok geliştiği kanıtlanmıştır (6).

1.4.3. Psikososyal Stres

Stres, sempatoadrenal sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal aksisi aktive etmektedir. Artmış sempatik aktivitenin, iskelet kası glukoz alımı, lipoliz ve

hipertansiyon gelişimi gibi sendromun çeşitli bileşenlerinin ortaya çıkmasında etkili olduğu bulunmuştur (6).

1.4.4. Hiperkoagülabilité, Protombotik Durumlar

Son yapılan çalışmalar MS'un bir komponenti olarak hiperkoagülabilitéyi işaret etmektedir. Protrombotik süreç, abdominal obeziteyi izleyen bozulmuş adiposit fonksiyonları, artan inflamatuvar aktivite ve trombin üretimi ile başlamaktadır (38). Pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerinin arttığı bu durum MS'nin kardiyovasküler sonuçları ile yakından ilgilidir (39). Endotel disfonksiyonu ile dislipidemi birlikteliğinde platelet agregasyonu, arteriyel ve venöz sistemde tromboembolizm görülmektedir.

1.4.5. Proinflamatuvar Durum

Metabolik sendromlu hastalarda, sıklıkla, sitokinler ve akut faz reaktanlarında yükselme ile gösterilen proinflamatuvar bir durum bulunmaktadır. CRP'nin, özellikle kadınlarda, MS'nin diğer bileşenleri ile güçlü şekilde ilişkili ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40).

1.4.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel; endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve yaygın dokularından biridir. Damar tonusunun ve geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması endotelin önemli görevleri vardır. Damar tonusu vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar yoluyla sağlanır. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin 2 ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler (41).

İnsülin rezistansı (İR) ve hiperinsülinemi, NO(nitrik oksit)ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyarak reaktif oksijen radikallerinin ve TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar aracılardan artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar.

1.4.7. Polikistik Over Sendromu

Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında, polikistik overler, amenorea, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlandı. PKOS prevalansı yaklaşık % 5-10 olup üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir (41).

Polikistik over sendromunun patogeneğinde de hiperinsülinemi, İR ve overlerde lüteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı rol oynamaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında santral obezite ve %50-60'ında İR vardır. Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu hastaların % 31.1'inde bozulmuş glikoz toleransı, % 7.5'inde diyabet saptanmıştır (42).

1.4.8. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Günde 20 gr.'dan fazla alkol tüketmeyen ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan kişilerde histopatolojik olarak karaciğer ağırlığının %5 ila %10 undan fazlasında yağ depolanması şeklinde tanımlanmaktadır. Son dönemde yapılan araştırmalarda NAYKH'nın, MS'li hasta grubunda obeziteden bağımsız olarak MS'nin tüm komponentleri ile anlamlı ilişkileri tanımlanmıştır (46).

1.4.9. Obezite, Metabolik Sendrom ve Böbrek

Yüksek BKİ beden kitle indeksi (Kısaltma listesinde yok ilk kullanıldığı yerde kısaltmayı yapalım) nin özellikle hipertansif kişilerde mikroalbuminüri ile olan ilişkisi bilinmektedir (44). PREVEND çalışmasında da BKİ, üriner albumin atılımıyla bağımsız ilişkili bulunmuştur (45).

1.4.9.1. Obezite, MS ve Diyabetle İlişkili Nefropatide Hipertansiyonun Rolü

Viseral obezitenin kan basıncını arttırdığı bilinmektedir (46). Viseral yağ dokusu başlangıçta sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve aynı zamanda böbreklerin kompresyonu gibi çeşitli mekanizmalarla renal tubuler sodyum reabsorpsiyonunu arttırarak hipertansiyona yol açıyor gözükmektedir (47). Ayrıca ACCORD gibi birçok önemli çalışmada diyabetik hastalarda kan basıncını düşürmenin renoprotektif etkisi gösterilmiştir (48).

1.4.9.2. Obezite, MS ve Diyabetin Glomerüler Hemodinami Üzerine Etkisi

Obezlerde en erken renal değişikliklerden birisi GFR’de artıştır. Obezitedeki GFR artışı, tubuloglomerüler feedback aracılı afferent arterioler dirençte azalma ve intraglomerüler kapiller basınç (pGc) yükselmesine yol açan tuz reabsorpsiyonundaki artış ile açıklanabilir. Başlangıçtaki GFR artışı, tubuler reabsorpsiyondaki devam eden artışa rağmen, tuz dengesinin sağlanmasını sağlayan kompansatuvar bir mekanizma olarak çalışır, ancak uzun vadede özellikle hipertansiyon varlığında renal hasara katkıda bulunur (49).

Glukoz ve sodyumun artan proksimal reabsorpsiyonunun sonucu olarak macula densaya az tuz ulaşması, tubuloglomerüler feedback’de azalma yoluyla afferent arterioler direnci azaltabilir, PGc ve GFR’yi arttırabilir (50). Aynı zamanda hiperglisemi veya shear stres sonucu sentezlenen anjiyotensin II gibi dolaşan veya lokal vazoaaktif faktörlere cevap olarak ortaya çıkan afferent vazodilatasyon ve efferent vazokonstruksiyon diyabetik glomerüler hiperfiltrasyona neden olur (51).

Metabolik sendromda bir grup metabolik risk faktörleri ve hipertansiyonun bir arada bulunmasından dolayı, her bir komponentin glomerüler hemodinami ve renal hasar üzerine etkisini ayırmak zordur. Ancak obeziteyle ilişkili glomerüler hiperfiltrasyon ve albuminürinin, kan basıncındaki artış ile arttığı söylenebilir. Glomerüler hemodinami üzerinde; obezite, metabolik sendrom, diyabet ve hipertansiyon sinerjistik etki göstermektedir (52).

Obezite, metabolik sendrom ve diyabet; düşük-dereceli inflamasyon ve oksidatif stres durumlarıdır. Bu durum renal hasara, ilerleyici nefron kaybına ve yaşla birlikte artan GFR düşüşüne yol açar. Metabolik sendromun diğer bir komponenti olan hiperlipidemi de, özellikle diyabetik nefropatinin son dönemlerinde GFR düşüşü ile ilişkilidir. Birçok çalışmada diyabetik hastalarda GFR’nin korunmasında lipid kontrolünün önemi gösterilmiştir (53).

1.4.9.3. Obezite, MS ve Diyabetin Glomerüler Hasar Üzerindeki Etkileri

Diyabetik ve obez bireylerde glomerüllerinin histolojik görüntüsü benzerlik gösterir. Diabetes mellitusta böbreklerde nodüler glomerüloskleroz görülür. Benzer

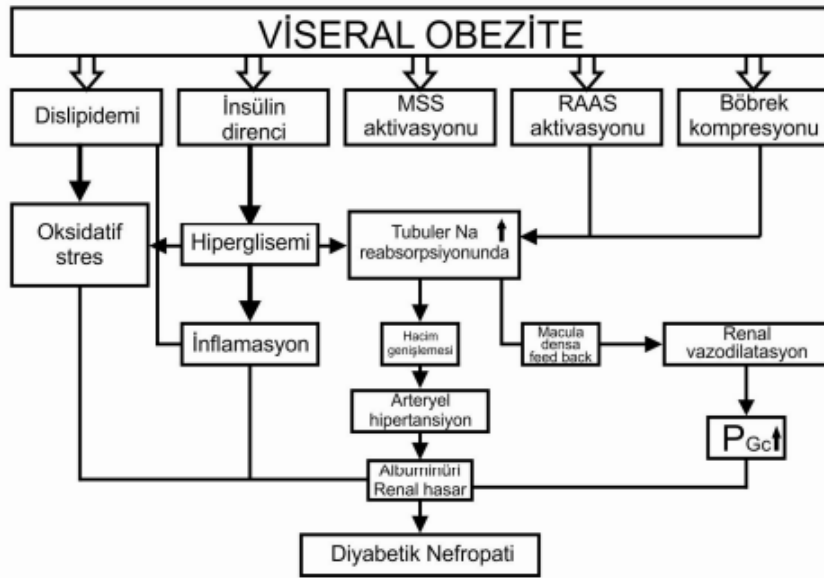
olarak obeziteyle ilişki renal hasar da fokal glomerüloskleroza yol açan glomerülomegali, mezanjiyal genişleme ve podositopeni ile karakterizedir (54).

Diyabet ve obezite, yağ dokusu ve böbrekte makrofaj infiltrasyonu ile ilişkili düşük-dereceli inflamasyon durumlarıdır. Artmış yağ dokusu, adipokinlerin salınımını tetiklemekte ve reaktif oksijen türleri sentezi aracılığıyla renal hasara sebep olmaktadır.

Hiperglisemi de renin-anjiyotensin-aldosteron-sistemi ve endotelin gibi vazoaktif hormonal yolları aktive etmektedir. Bunlar da protein kinaz C ve MAP kinaz gibi ortak ikincil messenger sinyal yollarını ve TGF- β gibi sitokinleri aktive etmektedirler. TGF- β , diyabet ve obeziteyle ilişkili glomerüler hasarın gelişmesinde önemli olan podosit apoptozu, mezanjiyal hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks sentezinde anahtar rol oynar. Hiperglisemi ve ilişkili metabolik bozukluklar da, renal hasara yol açan protein ve sitokinlerin ekspresyonunu değiştiren mitokondriyal disfonksiyona ve reaktif oksijen türleri artışına neden olur (55).

Obez bireylerin böbreklerinde sıklıkla glomerüler/mezanjiyal lipid çökeltileri vardır. Bu durum lipotoksisite kavramını/lipidle indüklenmiş renal hasarı desteklemektedir. Hiperlipideminin glomerüler hasara yol açış mekanizmalarından birisi, sterol-regulatory element-binding proteinlerin renal upregülasyonudur. Bu durum podosit apoptozu, mezanjiyal hücre proliferasyonu ve sitokin sentezine yol açar (54).

Metabolik Sendrom komponentlerinin kendi aralarındaki yakın ilişki nedeniyle tek tek etkilerini incelemek zordur. Muhtemelen birçok metabolik bozukluk beraber etki ederek, başlangıçta renal vazodilatasyona, glomerüler hiperfiltrasyona ve albuminüriye neden olmakta ve ardından özellikle kan basıncında artışla birlikte glomerüler patolojiye tesir etmekte ve en sonunda diyabetik nefropati ortaya çıkmaktadır



Şekil 1. Diyabetik nefropati patofizyolojisinde metabolik ve hemodinamik yolların etkileşimi

MSS: Merkezi Sinir sistemi RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi: P_{Gc}: Intraglomerüler kapiller basınç

1.5. MS'da Klinik Yaklaşım

1.5.1. Fiziksel Aktivite ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Metabolik Sendromun oluşumunda en önemli iki faktör obezite ve İR'dir. Her iki faktör için de kalori alımını azaltma ve düzenli egzersiz belirgin fayda sağlamaktadır. Tek başına yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı tek başına ilaç tedavisinden daha etkili bulunmuştur (56).

Hedeflenen yaşam tarzı değişiklikleri;

- 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %5-10'unun kaybedilmesi,
- VKİ'nin 25 kg/m²'nin altına indirilmesi,
- Haftada 5 kez en az 30 dk. süren, orta derecede fiziksel aktivite,
- Diyetle doymuş yağ alımının %5'in altında tutulması,
- Toplam kalorinin en fazla %25-30'unun yağlardan oluşması,
- Şeker ve tuz kullanımının azaltılması, sigaranın bırakılmasıdır

1.5.2. İlaç Tedavileri

Metabolik sendrom birbirinden farklı bir çok komponentten oluştuğu için en iyi tedavi yaklaşımı komponentlerin hepsi için spesifik, uygun doz ve sürede ilaç kullanmaktır (Tablo 12)

Kardiyovasküler hastalıklardan korunma için, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, statinler, fibratlar sık olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak klinikte sıklıkla kullanılan, İR'yi azaltan metformin ve thiazolidindion grubu ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur (57). Bilinen tedavilerin dışında yeni tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (58).

- insülin reseptör aktivasyonu
- Adenozin Monofosfat kinaz
- Endokannabinoid reseptörleri
- Nükleer Reseptörler ve mitokondrial oksidatif süreç

Anjiyotensin II'yi bloke eden ajanlar (ACEi ve ARB), klinik ve deneysel çalışmaların her ikisinde de renal glomerulosklerozun oluşumunda azalmaya sebep olan antihipertansif ve antiproteinurik ilaçlar olarak kullanılmışlardır (59, 60).

Dislipidemi tedavisi için NCEP, statinleri ilk tercih edilecek ilaçlar olarak önermektedir. Dislipidemi tedavisinde hedef LDL düzeyine ulaşmaya çalışılmalıdır. MS'lilerde KVH olay riski daha yüksek olmakla birlikte agresif statin tedavisi ile risk azalması da daha fazladır. Benzer durum nikotinik asit ile yapılmış çalışmalarda da tespit edilmiştir (61). Bu durum fibrat tedavisinde farklı gözlemlenmiştir. Bezafibrat ile yapılmış bir çalışmada, tüm popülasyonda koroner arter hastalığı olan bireylerde KVH olay ve kardiyak mortalitede bir azalmanın olmadığı tespit edilmiş iken (62) MS'u olanlarda mortalitede azalma olduğu tespit edilmiştir. Benzer çalışmaların analizinde, 4 veya 5 metabolik risk faktörü olan hastalarda risk azalmasının daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (63).

1.5.3. Metabolik Sendrom Modelleri

Hastalıkların gelişimsel orijini ve fiziksel prensiplerinin ortaya çıkarılmasında hayvan modellerinin kullanımı oldukça yaygındır. Bir hastalığın hayvan modeli, o hastalığın patofizyolojik özelliklerinin çoğunu temsil ettiği durumda iyi bir model olmaktadır. Metabolik sendrom patolojisini araştırmak amacıyla çeşitli genetik ve

diyetle oluşturulan hayvan modelleri kullanılmaktadır. Genetik modeller, hastalığın gelişiminde etkili olan genetik faktörleri tanımlamak için fayda sağlarken; insanlarda hastalığın ortaya çıkması ve yaygınlaşmasında en önemli faktör diyetel faktörler olduğundan diyetle oluşturulan modeller daha da önem taşımaktadır. Metabolik sendrom çalışmalarında fare, sıçan, kobay, hamster, koyun gibi çeşitli türler kullanılarak oluşturulan çeşitli modeller bulunmakla birlikte, başta sıçan olmak üzere kemirgenler, gen haritalarının iyi bilinmesi, gen modifikasyonlarının kolaylığı ve çok sayıda mevcut soyunun olması sebebiyle yaygın olarak tercih edilmektedir (8, 64).

1.5.4. Diyetle Oluşturulan Modeller

Son yıllarda metabolik sendrom prevalansında artışa yol açan en önemli faktörlerden biri, yüksek yağ ve karbonhidrat ağırlıklı batı tarzı beslenmenin dünya genelinde yaygınlaşmış olmasıdır ve bu sebeple, metabolik sendrom modeli çalışmalarının çok büyük bir bölümünü diyetle indüklenen modeller oluşturmaktadır.

Bunlar

Yüksek yağ

Yüksek yağ + karbonhidrat

Yüksek sükroz

Yüksek fruktoz diyetleri ile oluşturulan modellerdir (9)

Diyetle oluşturulan modeller içinde en sık kullanılan model yüksek fruktoz diyeti ile oluşturulandır. Çok sayıda çalışmada, fruktoz ile beslenen sıçanların, insanlardaki metabolik sendrom bulgularına çok benzer metabolik değişiklikler gösterdiği belirtilmiştir. Moura ve ark. 90 günlük yetişkin ve 28 günlük genç Wistar sıçanlarda içme suyu ile %10 veya yemle %60 fruktoz vererek farklı protokol uyguladıkları çalışmada, yüksek fruktoz diyetinin, yetişkin sıçanlarda metabolik sendrom bulgularının ortaya çıkmasında gençlere göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, fruktozun yemle verilmesinin içme suyuna katılmasına göre daha etkili olduğu görülmüştür (65).

Fruktoz, içme suyuyla ya da yemle uygulanması fark etmeksizin hipertansiyon, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi bulgularına yol açmaktadır. Ancak, yemle alındığında daha çeşitli metabolik sendrom bulgularına ve böbrek patolojisine sebep olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde istenilen içerikte yem temininin

ve saklama koşullarının zorluğu sebebiyle, metabolik sendromla ilgili yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda içme suyu ile uygulama yöntemi tercih edilmektedir (66).

1.6. Fruktoz

1.6.1. Kimyasal Yapısı

Birçok meyve ve sebze içeriğinde bulunan basit bir şeker olan fruktoz, glukoz ile aynı kimyasal formüle ($C_6H_{12}O_6$) sahip olmasıyla birlikte, yapısal olarak birbirlerinden farklılık gösterirler. Glukoz, 6'lı halka yapısından oluşmaktadır ve ilk karbon atomunda aldehit grubu taşımaktadır. Fruktoz ise, 5'li halka yapısında olup, karbon zincirinin 2. pozisyonunda bir keton grubuna sahiptir. Fruktoz aynı zamanda yiyeceklerde, bir disakkarit olan sükrozun yapısında da bulunmaktadır.

1.6.2. Fruktozun Diyetel Kaynakları

Meyve-sebzeler, bal ve özellikle şeker pancarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan sükroz, diyetle alınan fruktozun doğal kaynaklarıdır. Bununla birlikte, son yıllarda modern beslenmedeki fruktozun en önemli kaynağını yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) oluşturmaktadır. HFCS, gerçekte birkaç yüzyıl öncesine kadar diyetimizde bulunmazken, günümüzde endüstriyel bir tatlandırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmakta ve batı diyetinde çok fazla tüketilmektedir. Temel kullanım alanları; gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler (meyve suyu, soğuk çay, meyveli soda vb.), çikolata, kek, şekerleme türleri, konserve, reçel, marmelat ve diğer jöle türü besinlerdir (67).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu, ilk kez 1970'lerin başında ABD'de alternatif bir tatlandırıcı olarak tanıtılmıştır. Mısır şurubundaki glukozun fruktoza izomerizasyonu ve ardından bu şurubun çeşitli oranlarda mısır bazlı glukoz şurubu ile karıştırılması sonucu oluşturulur. HFCS-55, %55 fruktoz ve %42 glukoz içerir ve içeceklerin tatlandırılmasında kullanılırken; HFCS-42 %42 fruktoz ve %53 glukoz içerir ve genel olarak diğer ürünlerin (fırınlanmış gıda ve şekerlemeler) tatlandırılmasında kullanılır. HFCS, yüksek tatlandırıcı özelliği, uzun raf ömrüne sahip olması ve maliyetinin düşük olması gibi pek çok nedenle yaygın olarak kullanılmaktadır (68, 69).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu, gıda sektöründe son 40 yıl içinde kullanımı en hızlı artan gıda katkı maddesidir. 1970-1990 yılları arasında HFCS kullanımı %2.100 artışla total günlük karbonhidrat alımının %20'den daha fazlasını oluşturmuştur. İlk kullanıma başlandığı 1970'lerde kişi başı günlük tüketilen fruktoz miktarı 0,5 g'dan azken, 1997 yılına gelindiğinde ~80 kat artışla 40 g'a yükselmiştir. Günümüzde bu oran 85- 100 g'dır, taze meyve ve sebzelerden alınan doğal fruktoz miktarı ise bunun sadece 15 g'ını oluşturmaktadır. Fruktoz tüketiminin bu denli artmasının nedenlerinden biri, tadını fruktozdan alan yiyecek ve içeceklerin doyma hissini geciktirmesi ve ikinci acıkma hissini öne almasıdır. Binlerce yıldır günde 16-20 g fruktoz tüketen, bunun da büyük kısmını sebze-meyvelerden karşılayan insanlar, sağlık açısından büyük bir tehlike ile karşı karşıyadırlar (67, 70, 71)

1.6.3. Fruktoz Metabolizması

Diyetle alınan fruktoz ince bağırsakta emilir ve metabolizması büyük oranda karaciğerde gerçekleşmektedir. Ekstrahepatik dokulardaki fruktoz metabolizması tam olarak bilinmemekle beraber, muhtemelen yok denilebilecek kadar azdır (68). Meyve tüketiminden sonra serum fruktoz konsantrasyonundaki artış ile alakalı araştırma bulunmamaktadır. Ancak bu artışın, önemsenmeyecek kadar az olduğu düşünülmektedir. Çünkü doğal yiyecekler nispeten daha az miktarlarda fruktoz bulundurulur ve sebze/meyve içeriğindeki fruktoz tahminen daha yavaş absorbe edilmektedir. Bu nedenle, doğal ürünlerdeki fruktozun neredeyse tamamına yakını intestinal ve hepatik enzimler tarafından metabolize edilir (70).

1.6.4. Absorbsiyonu ve İntestinal Metabolizması

Fruktozun metabolizması glukozdan farklıdır ve insülinin bağımsız bir mekanizmayla gerçekleşir. Diyetle alımını takiben, enterositlerin apikal yüzeylerinde bulunan ve glukoz taşıyıcı ailesinin bir üyesi olan glukoz taşıyıcı 5 (GLUT5) ile kolaylaştırılmış difüzyonla hücre içine alınır. Bu olay glukozdan farklı olarak ATP hidrolizini gerektirmez ve Na⁺ absorpsiyonundan bağımsızdır.

Enterositlere girdiğinde, hücrelerin bazolateral membranlarında yer alan GLUT2 aracılığıyla kan damarlarına difüze olur. GLUT2, glukoz için yüksek afiniteye sahipken, fruktoz için orta dereceli afiniteye sahiptir. Buna karşılık GLUT5, fruktozun baskın taşıyıcısı olup, glukoz için çok düşük afiniteye sahiptir. GLUT5,

temel olarak jejunumda eksprese olmakla birlikte, böbrek, iskelet kası, eritrositler, testis, adipositler ve glial hücrelerde de bulunmaktadır (68, 70, 72, 73).

1.6.5. Hepatik Metabolizması

Glukoz ve fruktozun hepatik metabolizmaları bazı noktalarda önemli farklılıklara sahiptir ve bu farklılıklar sebebiyle fruktoz metabolizması lipojenik bir potansiyele sahiptir. Absorbsiyon sonrası hepatik portal venle karaciğere taşınan fruktoz, insülinden bağımsız olarak GLUT2 yoluyla hepatositlere alınır. Fruktoz için spesifik bir enzim olan fruktokinaz tarafından hemen fosforillenerek fruktoz-1-fosfata dönüştürülür. Fruktoz-1-fosfat, aldolaz B enzimi tarafından ileri metabolize edilerek 3 karbonlu ara bileşikleri (trioz fosfatlar) oluşturur. Bu ürünler direkt glikolitik yola girerek piruvatı oluştururlar. Fruktoz metabolizmasının bu özelliği, glukoz metabolizmasına tamamen zıttır ve glukozdan uzun zincirli yağ asitlerinin sentezi metabolik bazı süreçlerle kontrol altında tutulur. Bunlar;

- i) Glukozdan glikojen üretimi,
- ii) Trioz fosfatlardan yağ asiti yerine glukoneogenezele glukoz sentezlenmesi
- iii) Bu metabolik yolağın hız kısıtlayıcı enzim olan fosfofruktokinaz tarafından kontrol edilmesidir. Fruktoz metabolizmasından farklı olarak, absorbe olan ve karaciğere gelen glukoz, insülin bağımlı olarak GLUT4 yoluyla hücre içine alınır.

Glukozun glikolitik yolağa girişi glukokinaz kontrolü altında gerçekleşir ve glukoz glukoz-6-fosfata fosforillenir. Glukoz-6-fosfat, daha sonra fruktoz-6-fosfat ve fruktoz-1,6-difosfata dönüştürülerek ileri reaksiyonlarla Krebs döngüsüne katılır. Fruktoz-6-fosfatın, fruktoz-1,6-bifosfata dönüşümünü sağlayan enzim fosfofruktokinazdır ve bu enzimin aktivitesi, glikolitik yolağın yan ürünleri olan ATP ve sitrat tarafından allosterik olarak inhibe edilebilir. Böylelikle hücrenin enerji durumuna göre reaksiyon sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur ve karaciğere daha fazla glukoz alımı engellenir (68, 74-77).

1.6.6. Diyetle İndüklenerek Oluşturulan Metabolik Sendrom Modelleri

Metabolik sendrom da birçok hastalık gibi genlerin ve çevresel etmenlerin etkisi altında gelişmektedir (9). Canlıların genetiği ve genetik bilginin ifadesi ile ortaya çıkan fenotipler uzun yıllar değişmediğine göre MS'nin gelişmesinde günlük

fiziksel aktivitenin azalması (dolayısı ile daha az kalori harcanması) ve yüksek fruktoz içeren gıdaların (kola gibi) daha fazla tüketilmesi çok önemli bir role sahiptir.

Diyetle indüklenerek MS oluşturma modelleri şöyledir:

- 1) Yüksek yağ içerikli diyet (obezite ve diyabet oluşmaktadır) (78)
- 2) Yüksek yağ içerikli diyet ve karbonhidrat karışımı (obezite ve insülin direnci gelişmektedir) (79)
- 3) Diyetle % 8'lik tuz (NaCl) eklenmesi (hipertansiyon gelişmektedir) (80, 81)
- 4) Diyetle % 60-70 sükröz eklenmesi (insülin direnci ve hipergliseridemi gelişmektedir) (82).
- 5) Diyetle yüksek doymuş yağ asidi, % 1'lik kolesterol, % 0,25'lik kolik asit eklenmesi (ateroskleroz ve hiperkolesterolemi oluşmaktadır) (83).
- 6) Diyetle %0,1-1,25 kolesterol eklenmesi (ateroskleroz ve hiperkolesterolemi oluşmaktadır) (84).
- 7) Diyetle yüksek doymuş yağ asidi ve % 0,05-1 kolesterol eklenmesi (ateroskleroz ve hiperkolesterolemi oluşmaktadır) (85).
- 8) Diyetle yüksek doymuş yağ asidi ve % 0,3'lük kolesterol eklenmesi (ateroskleroz ve hiperkolesterolemi oluşmaktadır) (86).
- 9) Diyetle, % 60-70 kaloriyi verebilecek fruktoz eklenmesi (insülin direnci ve hipertrigliseridemi gelişmektedir) (87)
- 10) Diyetle % 60 fruktoz eklenmesi (hipertansiyon gelişmektedir) (88).

Bu diyet modelleri farklı hayvan gruplarında farklı cevaplar oluşturduğundan, hayvanın türüne göre model belirlenmelidir.

1.6.7. Fruktozla İndüklenmiş Metabolik Sendrom ve Mekanizması

İnsanlarda; fruktoz bazlı bir yemek, glukoz bazlı bir yemekle eşdeğer tokluk seviyesine neden olmamaktadır.

Sıçanların içeceklerine fruktoz ve glukoz katıldığında farklı etkiler gözlenmiş, bunun yanında fruktozun akut olarak insülin ve leptin salgılanmasının stimülasyonunda ve ghrelin salınımının inhibisyonunda yeterli olmadığı rapor edilmiştir (89). Fruktozun MS'ye neden olan mekanizmaları şöyle sıralanabilir:

- 1) Fruktoz hem insanlarda (90) hem de kemirgenlerde (91) ürik asit konsantrasyonlarını artırmaktadır. Fruktoz bazlı bir öğün sonrasında ürik asit miktarı

1-4 mg/dL'ye kadar artabilmektedir (92). Artan ürik asit; hipertansiyon, hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve hipertrigliseridemiye sebep olmaktadır. Nakagawa ve ark. ürik asit konsantrasyonları düşürüldüğünde, fruktozun indüklediği MS komponentlerinin ortadan kalktığını rapor etmiş olup, bu sonuç yukarıda ileri sürülen mekanizmayı desteklemektedir (93).

2) Glukoz taşıyıcı-5 (GLUT-5), aynı zamanda fruktozun da hücre içine alınmasına aracılık eder ve bu taşınım insülininden bağımsız olarak gerçekleşir. Beyin ve pankreasın β hücrelerinde GLUT-5 olmadığından fruktoz bu dokularda hücre içine alınamamaktadır. Dolayısı ile fruktozdan zengin bir diyetle beslenirken, beyinde GLUT-5 olmaması nedeni ile doyumluk hissi oluşmaz. Doyumluk hissi olmadığı için de daha fazla gıda alınımına bağlı olarak MS gelişmektedir (94).

3) Karaciğerde fruktozu substrat olarak kullanan iki enzim bulunmaktadır. Bunlardan biri heksokinaz diğer ise fruktokinazdır. Heksokinazın fruktoza affinitesi glukozla olan affinitesinin yaklaşık olarak 1/20'sidir. Toklukta ya da şeker içeren gıda maddelerinden zengin beslendikten sonra heksokinaz glukozla doyurulduğu için fruktoz fruktokinaz ile reaksiyona girer ve böylece glikolizin düzenlenmesinde en önemli basamak olan fosfofruktokinaz-1 basamağı atlanmış olur (95). Böylece alınan bütün fruktoz hızlı bir şekilde asetil KoA'ya metabolize olur. Toklukta, hücre enerjiden zengin olduğu için asetil KoA TCA siklusuna girmek yerine yağ asidi sentezine kayar. Bu mekanizmayla fruktoz eş zamanlı olarak uzun zincirli yağ asitlerine de karbon atomu sağlar. Dolayısıyla fruktoz triaçilgliserol miktarını artırarak MS'ye sebep olmaktadır (96). Fruktoz hepatosit, adiposit ve intestinal epitelyum hücreleri dâhil diğer hücrelere girer, tamamı fruktokinaz tarafından ATP harcanarak metabolize edilmektedir. Glukoz metabolizmasından farklı olarak fruktoz, ATP tüketiminde düzenleyici mekanizması bulunmadığından bu yolla da MS'ye yol açmaktadır (94). Fruktozun bazal metabolik hızı yavaşlatarak da MS'ye sebep olabileceği ileri sürülmüştür (97). Fruktozun ince barsak ve böbreklerde NaCl emilimini arttırarak hipertansiyona neden olması MS'ye yol açar (98).

1.7. Ürik Asit

Ürik asit, nükleer maddelerin katabolizması sonucu ortaya çıkan adenosin ve guanosin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit,

endojen (özellikle kas hücreleri) ve eksojen kaynaklı olabilir (99). Ürik asidin insan vücudundan asıl atılımı böbreklerle olur. Bu yolla yaklaşık 2/3'ü atılır. 1/3'ü ise gastrointestinal sistem aracılığı ile elimine edilir.

Plazmada %98'i sodyum-ürat olarak serbest bulunur. Ürik asitin plazma seviyeleri hayat boyunca değişiklikler gösterir, puberte döneminde erkeklerde daha yüksek bulunur. Postmenopozal dönemdeki kadında erkeklerle eşit düzeylerde gözlenir.

Plazma ürat seviyelerindeki bu değişiklik renal fraksiyonel ekskresyon farklılığına bağlıdır. Üratın renal fraksiyonel ekskresyonu kadınlarda (%12) erkeklerden (%8) daha fazladır. Üratın renal atılımı üzerine östrojenlerin zıt yönde bir etkisi vardır. Renal ürat klirensinde genetik farklılıkların da rolünün olduğu bilinmektedir (100). MS'li bireylerde serum ürik asit seviyeleri genellikle yüksektir. Ancak belirlenen MS tanısal kriterlerinden hiçbirinde serum ürik asit düzeyleri bulunmamaktadır. MS komponentleri ile hiperinsülinemi ilişkisini vurgulayan büyük epidemiyolojik çalışmalar, MS tanımında serum ürik asit düzeylerinin yer almasını önermişlerdir (101). Bazı araştırmacılar ürik asit yüksekliğinin, MS'nin insülin direncini yansıtan bir komponenti olduğunu düşünmektedir (102).

1.7.1. Metabolik Sendrom ve insülin Direnci ile Ürik Asitin Direkt İlişkisi

İnsülin direnci renal ürik asit klirensi ile zıt ilişkilidir. İnsülin direnci sonucu oluşan hiperinsülinemi, ürik asitin renal atılımında azalmaya neden olur. Ürik asit ile sodyumun tübüler reabsorbsiyonunda aynı ya da birbiri ile ilişkili aktif transport sistemi kullanılmaktadır. İnsülinin renal tübüler sodyum reabsorbsiyonunu artırdığı bilinmektedir ve ürik asitin renal atılımı, sodyumun renal tübüler reabsorpsiyonunun arttığı durumlarda azalmaktadır. Bunun dışında serum ürik asit düzeylerindeki artış ile hiperinsülinemi arasında başka bağlantılı mekanizmalar da mevcuttur. Heksoz monofosfat şantı aktivitesinde artışa sebep olan pürin biosentezindeki artış da, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olabilir ve sonuçta serum ürik asit konsantrasyonları artabilir (101).

1.7.2. Metabolik Sendrom ve insülin Direnci ile Ürik Asitin İndirekt İlişkisi

Metabolik sendroma sıkça eşlik eden hipertansiyon, MS ve ürik asit arasındaki indirekt ilişkide ara bulucudur. Hipertansiyon birçok mekanizma ile hiperürisemiye sebep olabilir. Hipertansiyon renovasküler dirençte artış yoluyla renal kan akımında azalmaya neden olur. Buna ek olarak mikrovasküler hasar sonucu lokal iskemiye sebep olur ve ürik asit ekskresyonu azalır. İskemi ayrıca adenozinin adenin ve ksantine dönüşümünü artırır ve bu da ksantin oksidazın sentezinin artmasıyla sonuçlanır. Ksantin ve ksantin oksidaz sentezindeki artış ise ürik asit üretiminde artışa yol açabilir. Ayrıca yüksek ürik asit düzeylerinin serbest radikaller ve oksidatif stres oluşumu ile ilişkisi sonucu endotele bağımlı vazodilatasyon engellenir. Ürik asitin etkin bir antioksidan olması ve MS'li bireylerde yükselmesi, MS ile ilişkili olarak artan oksidatif strese karşı bir kompensatuvar mekanizmayı yansıtabilir. Olası mekanizmalardan biri; ürik asit üretiminden sorumlu enzim olan ksantin oksidazın, endotelde reaktif oksijen türlerinin temel üreticilerinden biri olmasıdır. Bütün bunlar göz önüne alındığında, oksidasyonda ürik asitin gerçek rolü tam olarak bilinmemektedir (101). Ürik asit ile hipertrigliseridemi arasındaki ilişki, insülin direnci ile ürik asit ilişkisine bağlı olabileceği gibi, çok sayıda çalışma trigliserid ve ürik asit düzeylerinin bağımsız ilişkisini göstermiştir. Ayrıca yüksek ürik asit ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkinin kısmen genetik olabileceği de belirtilmiştir (101). MS'ye özgü bir başka faktör, sendromun gelişiminde temel rol oynadığı düşünülen viseral obezitedir. Ürik asit ve MS arasındaki indirekt ilişkide viseral obezitenin de rolü vardır. İnsülin direnci dışında hiperürisemi ile viseral obezite arasında bağlantıyı, viseral obezitede yükselen leptin düzeyleri açıklayabilir.

Yükselen leptin düzeyleri ürik asitte artmaya neden olabilir. Leptinin endotelial hücrelerde oksidatif strese neden olarak ürik asiti artırdığı düşünülmektedir. Sodyumun tübüler reabsorbsiyonundaki leptin ile olan ilişkisi de ürik asit düzeylerinde artışla sonuçlanabilir (101).

1.7.3. Ürik Asitin Etkileri

1.7.3.1. Oksidan/antioksidan etkiler

Antioksidanlar, okside edilebilir substrata oranla çok düşük konsantrasyonlarda bile substratın oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Fizyolojik koşullarda, organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halindedir. Bu dengenin oksidanlar lehine değişmesi ile oksidatif stres olarak adlandırılan doku hasarı oluşmaktadır (103). İskemi-reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, kanser, kronik enflamasyon gibi hastalıklar, obezite, stres, yaşlılık, ağır egzersiz, sedanter yaşam, anoreksi, kolestaz, malabsorbsiyon gibi besinsel antioksidanların alınmasını engelleyen koşullar ve hayvansal proteinlerin fazla tüketilmesi, çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme, aşırı alkol tüketimi, az sebze ve meyve yenmesi, aşırı demir ve bakır alınması gibi diyetel faktörler, sigara dumanı, hava kirliliği, asbest, pestisit gibi diğer kirleticiler ve radyasyon gibi çevresel faktörlerle adriamisin gibi antikanser ilaçlar, asetaminofen, kokain gibi glutatyon tüketen ilaçlar organizmada serbest radikal oluşumunu artırır (104, 105). Serbest radikallerden etkilenebilecek başlıca hücresel komponentler arasında proteinler (enzimler ve kollajen), nörotransmitterler, nükleik asitler, deoksiribonükleik asit ve hücre membranlarının başlıca bileşenleri olan yağ asitleri bulunmaktadır. Serbest radikal hasarına en hassas madde lipitlerdir. Hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden ve kolesterolden zengindir, kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenebilir ve lipid peroksidasyon reaksiyonları uyarılır (106). Peroksidasyona en duyarlı olanlar çok doymamış yağ asitleridir. Serbest radikal etkisi ile çok doymamış yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal nitelik kazanmasına neden olmaktadır. Böylece oluşan lipid radikali dayanıksız bir yapıya sahip olduğundan bir dizi spontan değişiklik meydana gelmektedir. Böylece membran yapısı ve hücre komponentleri hasar görmektedir (105). Antioksidanlar belirli durumlarda prooksidan olabilmektedir (107). Çift bağlar nedeniyle, ürik asit mükemmel antioksidan kapasiteye sahiptir, ancak ürik asitin oksidatif strese neden olan bir faktör mü olduğu ya da oksidatif stresi engelleyen antioksidan bir faktör mü olduğu tam olarak bilinmemektedir (108). Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken safhalarında bir

antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirtici olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte aterosklerotik sürecin geç dönemlerinde serum ürik asit seviyeleri kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 6,5-7,0 mg/dl'nin üstüne çıktığında bu antioksidan durum paradoksal bir şekilde prooksidan bir hale gelmektedir. Bu durum, hastalık sürecinin safhası, doku ve substrat lokalizasyonu, asidite, oksidan çevre, diğer lokal antioksidanların azalması, oksidan madde ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlı görülmektedir (103). Ürik asitin antioksidan özellik göstermesi için hidrofilik ortama ihtiyacı vardır, bu da antioksidan özelliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Ürik asit diğer oksidanlar ile reaksiyona girmekte ve radikaller oluşturarak oksidan hale gelebilmektedir, bu reaksiyon sonucunda radikal zincir reaksiyonu yayılmakta ve hücrelerde oksidatif hasar oluşmaktadır. Oluşan radikallerin hedefi daha çok lipidler, kolesterol, LDL ve hücre membranlarıdır. Aynı zamanda, lipid ile oluşturulan hidrofobik ortam nedeni ile ürik asitin antioksidan etkisi için elverişsiz bir durum oluşmaktadır ve okside olmuş lipidler de ürik asiti oksidan hale dönüştürmektedir (109). Kandaki antioksidan kapasitenin %50'den fazlasını ürik asit oluşturmaktadır. Buna ek olarak, koruyucu olan C ve E vitaminlerinin etkilerinin stabilize olmasını sağlamaktadır ve askorbik asit varlığı ürik asitin antioksidan etkisi için gereklidir. Ayrıca, peroksil ve peroksinitrit gibi serbest radikallerin inhibisyonu üzerinde doğrudan etki göstererek hücre zarını ve DNA'yı korumaktadır (110). Aynı zamanda vasküler endotel hücreleri dış oksidatif strese koruduğu görülmüştür (111). Son zamanlarda Hink ve ark. ürik asidin ekstrasellüler bir enzim olan ve endotelial ve vasküler fonksiyonun korunmasında rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin degradasyonunu önlediğini göstermişlerdir (112). Serbest radikallere karşı ilk savunma SOD ile gerçekleşir. SOD enzimi ekstrasellüler bir enzim olup süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürmektedir SOD ile süperoksit radikalinin metabolize edilmesi, NO düzeylerinin ve endotel fonksiyonunun korunmasına katkı sağlar (112). Ürik asit beyinde de antioksidan etki göstererek multipl skleroz ve nörodejeneratif hastalık gibi birçok hastalık için koruyucu bir rol oynamaktadır. Ürik asitin yüksek konsantrasyonu Parkinson hastalığı gelişme riskini azaltmaktadır ve ayrıca hastalığın progresyonu üzerinde olumlu etkisi mevcuttur. Kronik olarak yüksek seyreden ürik asit

konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğu, ürik asitteki akut yükselmelerin ise antioksidan koruma etki gösterdiği düşünülmektedir (110).

1.7.3.2. İnflamasyon ve vazokonstrüksiyon

Yapılan çalışmalar, çözünür ürik asitin inflamatuvar yolları uyardığı gösterilmiştir (111). Ürik asitin, nükleer transkripsiyon faktörünü (NF-kappaB) ve monosit kemoatraktan protein 1(MCP-1)'i uyardığı bilinmektedir. Aynı zamanda lökositleri aktive ettiği gösterilmiştir, mononükleer hücreler tarafından IL-1 β , IL-6, TNF- α ve vasküler hücrelerde CRP üretimini uyarmaktadır (109). Ürik asit, oksidatif stres indüksiyonu sonrasında URAT-1 gibi organik anyon taşıyıcıları yoluyla hücre içine alınır ve tromboksan, endotelin-1, anjiotensin II ve büyüme faktörleri gibi vazokonstrüktif mediatörler aktive olur (110).

1.7.3.3. Ürik asit ve endotelyal disfonksiyon

Endotel, damar duvarı ve kan arasında tek sıra hücrelerden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir, sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynar. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak çeşitli vazoaktif maddeler salgılayarak damar düz kas hücresinin tonusunu ayarlar ve normal kan akışını sağlar (113). Endotel disfonksiyonu, çeşitli proinflamatuvar olayların etkisi ile vazodilatasyonda ve antitrombotik özelliklerde azalma olmasıdır (114). Normal şartlarda bazal NO sayesinde oluşan vazodilatasyon, antiagregasyon ve antitrombotik etkilerle normal yaşam sürdürülürken hasarlanmış endotel varlığında uyumsuz vazokonstrüksiyon ve beraberinde proinflamatuvar, protrombotik ve prooksidan durum oluşmakta ve aterosklerotik plak gelişimine zemin hazırlamaktadır. Damar duvarında süperoksit anyonu ve NO miktarının dengede olması durumuna redoks hali denir ki bu, normal bir oksidatif metabolizmanın sonucudur (106). Oksidatif stresin, doku hasarına yol açtığı ve kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumlarda komplikasyonların gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak oksidatif stres arttığında süperoksit anyonu artmakta ve NO miktarı azalmaktadır. Bu durum adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna, lökosit adezyonunun indüklenmesine ve nihayetinde enflamatuvar sürecin ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasına sebep olmaktadır (103). Yapılan birçok çalışmada hücre içine ürik asit girişi sonucunda, NO biyoyararlanımında

çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla azalma olduğu gösterilmiştir (111). Aşırı miktardaki serbest oksijen radikalleri, nitrik oksidin sentezini bozarak ve yıkımını arttırarak endotelial disfonksiyonuna sebep olur (115). Peroksinitrit, süperoksit anyonunun nitrik oksit ile reaksiyonu sonucu oluşan, hücrelere proteinlerin tirozin artıklarını nitrozileştirerek hasara uğratan toksik üründür (105). Ürik asit peroksinitrit ile birleşerek NO oluşturur, bu da vasodilatasyonu ve peroksinitritin potansiyel fazla oksidatif hasarının azaltılmasını kontrol eder (116). Böylece ürik asidin oksidatif strese karşı koruyucu etkisi beklenir. Ürik asit oluşumunda hız kısıtlayıcı basamakta rol oynayan ksantin oksidazın arterlerin endotel tabakasında ve düz kas hücrelerinde bulunur. Lokal olarak üretilen ürik asitin de serbest radikal üretimini arttırmak suretiyle endotel hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür. Endotel ve düz kas hücre hasarı ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümünü başlatarak ksantin oksidaz aktivitesinde artışa sebep olmaktadır. Bu aktivite artışı pürin öncüllerinden ürik asit oluşumuna ve aterosklerotik plaklarda ürik asit birikimine sebep olmaktadır (117).

1.7.3.4. Ürik asit ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

Yapılan çalışmalarda ürik asitin vasküler endotelial hücrelerde anjiotensin II'yi stimüle ettiği, renin ekspresyonunu ve serum aldosteron düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda serum ürik asit düzeyi ve plazma renin aktivitesi (pRA) arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (111).

1.7.3.5. Ürik asit ve hipertansiyon

Hipertansiyonda serum ürik asit artışı, hipertansif duruma eşlik eden renal kan akımı azalmasına bağlı olabilir. Renal kan akımındaki azalmanın ürik asit geri emilimini uyarır. Hipertansiyon aynı zamanda mikrovasküler hastalıkla sonuçlanır ve bu durum bölgesel doku iskemisine sebep olur. İskemi, proksimal tübülde ürik asit sekresyonunu engelleyen laktat salınımına ek olarak ürik asit sentezini de artırır. Ayrıca ürik asitin kendisi de arteriyel kan basıncını artırarak hipertansiyon gelişimine katkılık oluşturur (118). Ancak ürik asidin renal yolla atılması ve renal faktörlerin plazma ürik asit düzeyini etkileyebileceği bilgisi tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla ürik asidin neden veya sonuç olduğunun net olarak ifade

edilebilmesi için daha güçlü kanıtlar sunan prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.8. Allopurinol

Allopürinol, hipoksantin analogu bir ilaçtır. İlk olarak antineoplastik amaçla üretilmiş daha sonra böyle bir özelliğinin olmadığı görülmüştür. Ürikozürik veya antiinflamatuvar etkinliği yoktur. Pürin bazlarının yıkılması sonucu meydana gelen hipoksantinün ürik aside dönüşümünden sorumlu olan ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek ürik asit oluşumunu engeller.

Ksantin oksidaz, hipoksantini ürik aside dönüştürürken, moleküler oksijene ihtiyaç duyar. Bu reaksiyon sırasında yan ürün olarak süperoksit anyonu (O_2^-) oluşur. Oluşan O_2^- kendiliğinden ya da süperoksit dismutaz enzimi vasıtasıyla H_2O_2 'ye dönüştürülerek ortamdan uzaklaştırılır. Birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan iskemi-reperfüzyon hasarında dokularda hem ksantin oksidaz hem de onun substratı olan hipoksantin düzeyinde artış görülür. Artış, hücrenin antioksidan kapasitesini aşarak O_2^- üretimi ve oksidatif stres gelişimi ile sonuçlanır. Bu da hücre hasarından sorumlu tutulmaktadır. Allopürinol ile bu sürecin engellenmesi amaçlanır.

Allopürinol'ün yan etkisi olarak pruritik raş, ateş, lökositoz, hepatit, eozinofili, interstisyel nefrit ve çok nadir olarak hipersensivite reaksiyonları ve ölüm gibi yan etkiler görülebilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM)'nde yapıldı. Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan etik onay alındı.

2.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya ortalama 8 haftalık yaşta ortalama 200-250 gram ağırlıklarında, 28 adet Wistar Albino ırkı dişi rat rastgele olarak 4 gruba ayrıldı. Ratlar, 12 saat güneş ışığı alan bir odada, özel olarak hazırlanmış kafeslerde barındırıldı. Çalışma, standart deneysel çalışmalar etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Ratların beslenmesinde, Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan standart rat yemi ve saf fruktoz kullanıldı ve kafeslerde özel bölümlere yerleştirilmiş olan ve uç kısımlarında damlalık bulunan özel şişeler ile su verildi.

2.2. Çalışma grupları ve uygulamalar

Çalışmaya 28 adet Wistar Albino ırkı dişi rat alındı ve bu ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı:

1. Kontrol grubu: Standart diyetle beslenen grup
2. Fruktoz grubu: Fruktozca zengin diyet (%60 fruktoz) ile beslenen grup
3. Allopurinol grubu: Standart diyet ile beslenen ve içme suyuna allopurinol (20 mg/kg/gün) uygulanan grup
4. Fruktoz ve allopurinol grubu: Fruktozca zengin diyet (%60 fruktoz) ile beslenen ve içme suyuna allopurinol (20 mg/kg/gün) uygulanan grup

2.3. Doku örneklerinin toplanması

Sekizinci haftanın sonunda, 12 saat açlık sonrası, çalışmaya alınan tüm fareler dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Farelerden kan örnekleri alındı, karaciğer ve böbrek dokuları daha sonraki incelemeler için eksize edildi. Doku örnekleri histopatolojik inceleme ve Western Blot (WB) analizleri için ikiye bölündü. Bir bölüm doku %10'luk formalin solusyonu içinde, WB analizleri için ayrılan diğer kısım ise alüminyum folyo içerisine konularak -80°C 'de çalışılacağı güne kadar saklandı.

2.4. Laboratuvar analizler

2.4.1. Biyokimyasal analizler

Alınan kan örnekleri 5000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar -20°C’de saklandı. Biyokimyasal parametreler otomatik analizatör cihazı ile çalışıldı (Samsung LABGEO PT10, Samsung Electronics Co, Suwon, Korea).

2.4.2. Western Blot (WB) analizler

2.4.2.1. Örneklerin Deney için Hazırlanması

Cam homojenizatör, mikrosantrifüj tüpleri, alüminyum folyo, soğuk zincir aparatları, steril bistüri ucu, bistüri sapı, sonikatör, 15000 g santrifüj, otomatik pipet, pipet uçları, mikrotüp rak, sıcak su banyosu, protein konsantrasyonu için UV-spektrofotometre gereklidir. Homojenizasyon Buffer için 1M TRİS, EDTA, 2-merkaptoetanol, soybean tripsin inhibitör, PMSF (Fenil Metil Sülfonil Florid) kullanılır. Sample buffer için bromophenol blue, SDS (Sodyum dodesil sülfat), 0,5 M TRİS-HCl, gliserin, 2-merkaptoetanol, distile su gereklidir.

2.4.2.2. Böbrek Dokularının Homojenizasyonu

-80°C buzdolabından çıkarılan böbrek dokuları soğuk zincire bağlı kalacak şekilde ve tüm grup üyelerini temsil edecek şekilde tartıldı. Daha sonra ağırlının 1/6 v/v olacak şekilde homojenizasyon buffer ile kar içinde cam/cam homojenizatör ile parçalandı. Katı doku parçacığı kalmayıp, homojen bir hal alıncaya kadar bu işlem devam edildi. Daha sonra tüm örnekler 120 sn (30 sn sonikasyon, 15 sn dinlenme, 30 sn sonikasyon, 15 sn dinlenme, 30 sn sonikasyon) olacak şekilde sonikasyon işlemi yapıldı. Yapılan tüm sonikasyon işlemlerinden sonra 15.000 rpm’de 60 dakika +4°C olacak şekilde tüm örnekler santrifüj edildi.

Santrifüj işleminden sonra alınan örneklerde süpernatant kısmı alındı. Eşit hacimde sample buffer ilavesi yapıldıktan sonra vortekslendi. Daha sonra önceden ısıtılmış 95°C su banyosunda 5 dakika bekletilerek örneklerdeki proteinler denatüre edildi. Lowry’nin “Folin fenol reaktifi ile Protein Ölçümü” metodu ile ovaryum doku örneklerinin protein yoğunluğu ölçümü yapıldı.

2.4.2.3. Lowry Metodu ile Protein Tayini

Yöntem, alkali koşullarda meydana gelen iki farklı reaksiyona dayanmaktadır.

1. Reaksiyon: Amid bağları ile bakır arasında meydana gelen ve indirgenmiş bakır oluşumu ile sonuçlanan biüret reaksiyonu,
2. Reaksiyon: Folin–Ciocalteu ayırıcının (fosfomolibden ve fosfotungsten) tirozin ve triptofan amino asitleri ile tepkimeye girerek indirgenmesi: İndirgenmiş ayıraç mavi renktedir.

Oluşan rengin şiddeti 660 nm’de UV ile ölçülebilir. Ortam pH’ı 10–10,5 olmalıdır.

Uygulanışı

- 1 ml % 5 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve %1 Na-K (sodyum-potasyum) tartarat, %2 sodyum karbonat içeren 0,1 M sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde hazırlanır.
- 0,5 ml protein çözeltisi hazırlanan reaktifin 5 ml’si içine katılır. Sonra 10 dk kadar beklenir.
- Folin-Ciocalteu fenol reaktifinden 0,5 ml eklenip hızlı bir şekilde karıştırılır. 30 dk bekletilir.
- Absorbansı 660 nm’de ölçülür.
- Serum albumini proteinlerden 20-400 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyon serisi kullanılarak standart eğri hazırlanır.
- Sonuçlar eğriye göre değerlendirilir ve miktar tayini yapılmış olur.

2.4.2.4. Böbrek Dokuları için SDS-PAGE (sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid jel elektroforezi) Uygulanması

Elektroforez, yüklü moleküllerin bir elektriksel alandaki hareketlerinin izlendiği tekniğe verilen isimdir. Moleküllerin hareketi, moleküllerin yüküne, boyutuna, biçimine, kimyasal içeriğe ve uygulanan elektriksel alana bağlıdır. Jel elektroforezi en çok kullanılan elektroforez yöntemidir. Jel sentetik bir madde olan akrilamid ile akrilamid türevi olan N-N'-metilen bisakrilamidin polimerleşmesiyle oluşturulur ve örnekler bu jel üzerinde yürütülür. Akrilamid miktarı ve akrilamid/bisakrilamid oranı jelin ayrıştırma kapasitesini belirler. Akrilamid /

bisakrilamid oranı yükseldikçe jellerde ısınma fazlalaşır, kırılabilirlik artar, daha kolay yıkanır.

SDS-PAGE için Kullanılan Kimyasallar

- 2 jel örneği için: Akrilamid/Metilen Bisakrilamid, Sodyum dodesilsülfat, Tris-HCl, TEMED (N,N,N,N-Tetrametil-Ethilen diamin), (APS) Amonyum peroksidisülfat (%10).
- Stain çözeltisi: Metanol, asetik asit(Glasiyel), Distile su, Coomassie blue
- Destain çözeltisi: Distile su, asetik asit(Glasiyel), Metanol,
- Running buffer: Tris base, Glisin, Distile su

Sodyum dodesil sülfat anyonik bir deterjan olup iki amino asitte bir peptit zincirine bağlanarak protein moleküllerini oluşturan alt birimleri birbirinden ayırır. Ayrıca (-) yük taşıdığından peptitlerde yüksek oranda (-) yük kazandırır. Böylece elektrik yükü açısından karışım içerisindeki bütün protein molekülleri eşit duruma getirilir. Jel konsantrasyonu artırılarak protein moleküllerinin molekül ağırlıklarına göre ayrışmaları sağlanır. SDS-PAGE yöntemi proteinlerin saflığının kontrolü, molekül ağırlıklarının saptanması ve konsantrasyon çeşitliliğinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Proteinin göç oranı; elektriksel alanın gücüne, proteinin net yüküne ve elektroforezin ortam yoğunluğuna bağlıdır. Amonyum persülfat (APS) gibi bir serbest radikal ile TEMED gibi stabilizatörü sağlayıcı ortamda akrilamid monomerleri uzun zincirler oluşturacak şekilde polimerleşmekte ve daha sonra oluşan bu uzun zincirler arasında yanal bağlantılar oluşarak jel meydana gelmektedir

SDS-PAGE çalışmamız Laemmli'ye göre düzenlendi. Çalışmada jel karışımı platform üzerinde hazırlandı. 0,75 mm kalınlığında jel cam aparatlar arasında SDS-PAGE kasetlerine yerleştirildi. Jeller prosedüre göre hazırlandıktan sonra taraklar çıkarılıp protein çözeltilerinin yüklenmesi yapıldı (15 µl). Daha sonra tankın içine 1x taze hazırlanmış Running buffer ilave edildi. İlk 30 dk 20 mA'de proteinler koşturulmaya başlandı. Daha sonra sistemdeki akım 40 mA'e alındı. Boyalı protein çözeltisi jelden düşer düşmez elektroforez işlemi bitmiş oldu. Yapılan stain boyamalar ile total protein görüldü. Tekrarlanan çalışmada kasetlerden çıkarılıp stacking kısmı kesilip atıldı. Bantlaşma gerçekleşen separating kısmı ise çalışma blotlama yapmak üzere hazırlandı.

2.4.2.5. Böbrek Dokuları için Western Blot Uygulanması

Böbrek dokuları Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Analiz Laboratuvarında İmmüno blotting (BioRad) ile belirlenmiştir.

Elektrik yük farkı prensibiyle homojenanttan jele aktarılan proteinlerin horizontal olarak nitroselüloz membrana transferi ve antijen, antikor ve görüntüleme maddeleri ile ortaya çıkarılan spesifik protein bantların incelenmesine western blot işlemi denir. Western blot işlemleri Tuzcu'ya göre yapıldı ve dört aşamada gerçekleşti.

SDS-PAGE ile Dikey olarak proteinler ağırlıkları farkı ile jelde birbirlerinden ayrıldı. Proteinlerin jelden nitroselüloz membrana (Schleicher and Schuell, Inc., USA) transferi yapılması sağlanmıştır. Blotlamada jel ve nitroselüloz membran arasında hava boşluğu kalmayacak şekilde birleştirilip, filtre kağıtları arasına yerleştirildi. Sünger ve aparatlarla sıkıştırıldı. Daha sonra immüno blot tank içine yerleştirilip tampon solüsyon ilave edildi. Buz aküleri ve manyetik karıştırıcılarla ortamın soğuk olması sağlandı. 90 dakika boyunca 150 mA elektrik akımı uygulandı. Böylece proteinlerin membrana transferi sağlanmış oldu.

Blotlama bittikten sonra PBS solüsyonu (Sodyum bifosfat dihidrat, sodyum hidrojen fosfat dodekahidrat, sodyum klorür) ile membran 5 dakika olacak şekilde 5 kez yıkandı. Yıkama yapılarak nitroselüloz membrandaki jel artıklarını ve diğer partikülleri temizlenmiş oldu.

Bloklama nitroselüloz üzerinde protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinler ile kaplanmasıdır. Bazı çalışmalarda bloklama işlemi süt tozu kullanılmıştır. Çalışmada BSA (Bowling serum albumini) ile 37°C 90 dakika boyunca bloklaması yapıldı.

Bowling serum albümini hazırlanması: 5 gr albumin fraction, PBS ile 100 ml ye tamamlandı ve manyetik karıştırıcıda çözülmesi gerçekleştikten sonra + 4 C'de bekletildi. Daha sonra yıkama yapılmadan primer antikor ile muamele işlemine geçildi.

Çalışmada Primer antikorlar IL-6 (Abcam Inc., USA), NF-κB (Abcam Inc., USA), TGF-β (Abcam Inc., USA), TNF-α (Abcam Inc., USA), Smad-3 (Abcam Inc., USA) kullanıldı. Primer antikorlar nitroselüloz membran üzerine Tween-20 (%0,05)

bulunan tampon çözeltisi ile 1/1000 oranında dilüe edilerek uygulandı. +4 °C’da gece boyu inkübasyonu sağlandı.

Daha sonra membranı 5x5 dakika PBS ile yıkanması yapılarak membrandaki bağlanmayan primer antikor atıkları temizlenmiş oldu. Yıkama işlemi bittikten sonra, membranlar Tween-20 (%0,05) bulunan ve peroksidaz ile konjuge sekonder antikorlar (goat-antirabbit immunoglobulin) nitroselüloz membran üzerine uygulandı. 90 dakika ve 37 °C’de inkübe edildi. Bu işlemten sonra membranı bağlanmayan sekonder antikordan kurtarmak için 5x5 dakika PBS ile yıkandı. Bandların görüntüleme işlemine geçildi.

Bantların görüntüleme işlemi için Tris tamponu (pH: 7.4, 1 M) ile hazırlanmış olan DAB solüsyonu %0.03–0.05 oranında uygulandı. DAB solüsyonu ışıqla bozunduğu için karanlık ortamda hazırlandı. DAB muameleden sonra kısa sürede belirgin bir hale geldi. 5–10 dakikalık bir reaksiyon süresi sonunda DAB’la görünür hale gelen bantlar netleştikten sonra nitroselüloz membranlar distile su ile iyice yıkandı.

Nitroselüloz membranlar iyice kurutulduktan sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların rölatif yoğunlukları Image Analyses System (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

2.5. Histopatolojik analizler

Formalin solüsyonu içerisine alınan doku örneklerinden, aynı gün içerisinde, parafin blokları hazırlandı. Bloklardan alınan kesitler Hematoksilen-Eosin (HE) ile boyanarak, ışık mikroskopunda X200 ve X400 büyütmede, dalında uzman bir patolog tarafından incelendi, böbrek dokularında tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon, tübüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon; karaciğer dokularında ise hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflamasyon ve yağlı değişiklikler semikantitatif olarak belirlendi.

2.6. İstatistiksel Analizler

Çalışma tamamlandıktan sonra elde edilen veriler SPSS paket programı yardımıyla (IBM SPSS versiyon 22) tanımlayıcı istatistikleri yapıldıktan sonra uygun testler ile (parametrik test varsayımlarını karşılar ise, tek yönlü varyans analizi

(ANOVA)) ve Post Hoc Test olarak Tukey testi ile veya nonparametrik olarak Kruskal Wallis ve ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ile) değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

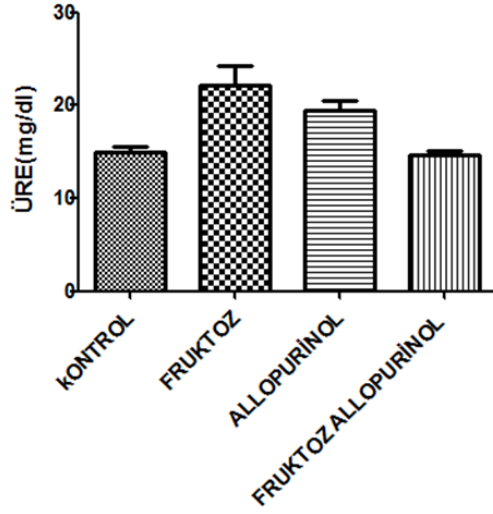
3.1 Biyokimyasal Parametreler

Yüksek düzeyde fruktoz içeren diyetle beslenen grupta bütün biyokimyasal parametrelerde olumsuz değişiklikler meydana gelmiştir. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda birlikte allopurinol verilmesi serum üre, AST, ALT, BUN, HDL, glukoz, trigliserit ve kreatinin düzeyleri üzerinde olumlu etki göstermiştir. Buna karşılık, allopurinolün LDL ve Total kolesterol düzeyleri üzerine anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Tablo 5. Yüksek düzeyde fruktoz içeren diyetle indüklenen metabolik sendrom oluşturulan ratlarda biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri

Parametre	Kontrol	Fruktoz	Allopurinol	Fruktoz+allopnrinol
Üre	14,900	22,1500	19,4400	14,6500
Kreatinin	0,5160	1,0120	0,5740	0,5100
Total kolesterol	66,200	73,0000	57,2000	66,8000
AST	214,4000	383,8000	279,8000	200,2500
ALT	49,2000	70,0000	57,0000	46,0000
HDL	28,0000	14,0000	24,4000	27,6000
Trigliserit	77,2000	98,0000	58,6000	95,4000
Glukoz	102,4000	119,2000	106,4000	111,6000
LDL	27,0000	40,0000	21,0000	20,2000
Ürik asit	1,0200	1,3000	0,4600	0,7500

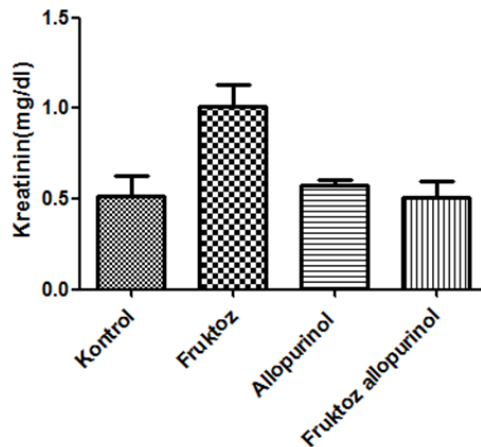
3.1.1. Üre



Şekil 2. Yüksek früktozla beslenen ratlarda allopurinolün serum üre seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum üre düzeyi kontrol grubuna göre yaklaşık %50 oranında artış gösterirken ($p:0,003$), allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda üre düzeyinde azalmaya yol açmıştır ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,004$). Allopurinol uygulanan grubun üre düzeyi kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,052$).

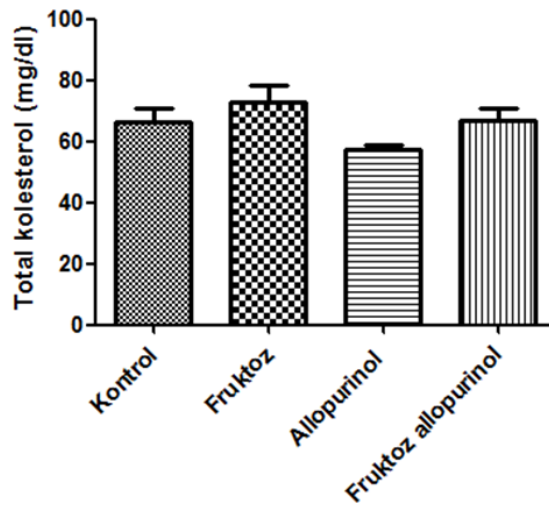
3.1.2. Kreatinin



Şekil 3. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolün serum Kreatinin seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre %90 oranında artış gösterirken ($p:0,01$), allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan kreatinin düzeyinde azalmaya yol açmıştır ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,009$). Ayrıca yüksek fruktoz ve allopurinol verilen gruptaki kreatinin kontrol grubuna göre düşük olmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:1000$)

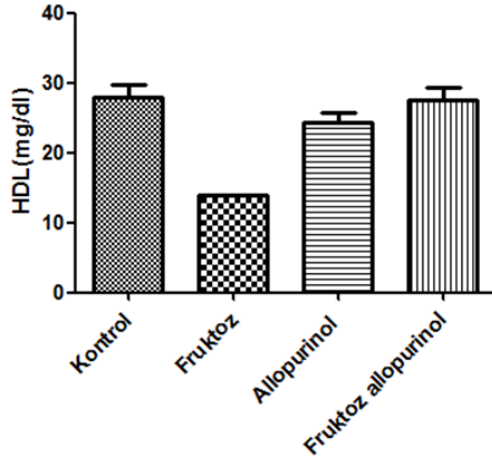
3.1.3.Total kolesterol



Şekil 4. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum total kolesterol seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre %9 oranında artış gösterirken istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,667$) allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan total kolesterol düzeyinde hafif düzeyde artışa yol açmıştır, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,725$). Kontrol grubu ile allopurinol uygulanan gruplar arasında da total kolesterol düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ($p:0,401$).

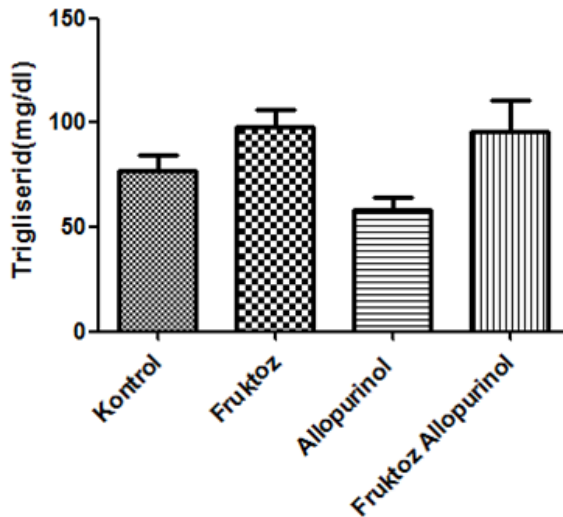
3.1.4. HDL



Şekil 5. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum HDL seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde HDL kolesterol düzeyleri allopurinol uygulaması ile etkilenmiştir ($p:0,02$). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre %50 oranında azalma gösterirken ($p:0,02$) allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan HDL kolesterol düzeyinde artışa yol açmıştır ($p:0,02$)

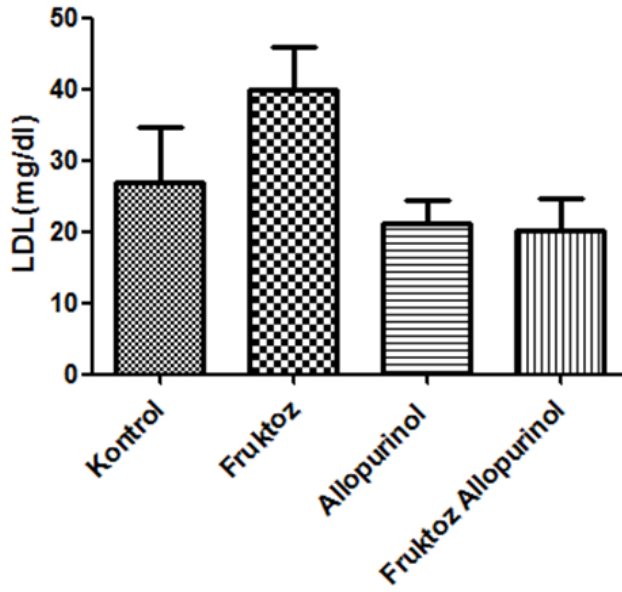
3.1.5. Trigliserid



Şekil 6. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum Trigliserid seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre %28 oranında artış gösterirken istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,462), allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan trigliserid düzeyinde azalmaya yol açmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,998). Allopurinol uygulanan grupta kan trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre azalmış; istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir(p: 0,553)

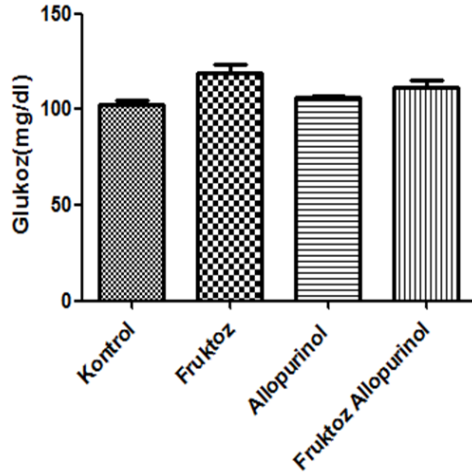
3.1.6.LDL



Şekil 7. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum LDL seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum LDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre artış gösterirken (p:0,383) istatistiksel olarak anlamlı değildir, allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan LDL kolesterol düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,97). Kontrol grubu ile allopurinol uygulanan gruplar arasında LDL kolesterol düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir (p:0,882).

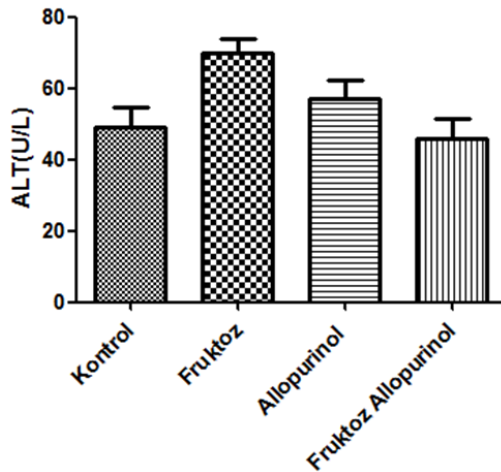
3.1.7. Glukoz



Şekil 8. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum glukoz seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde glukoz düzeyleri allopurinol uygulaması ile etkilenmiştir ($p:0,009$). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum glukoz düzeyi kontrol grubuna göre %7 oranında artış gösterirken ($p:0,007$), allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan glukoz düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak önemli değildir ($p:0,338$). Kontrol grubu ile allopurinol uygulanan gruplar arasında kan glukoz düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ($p:0,798$).

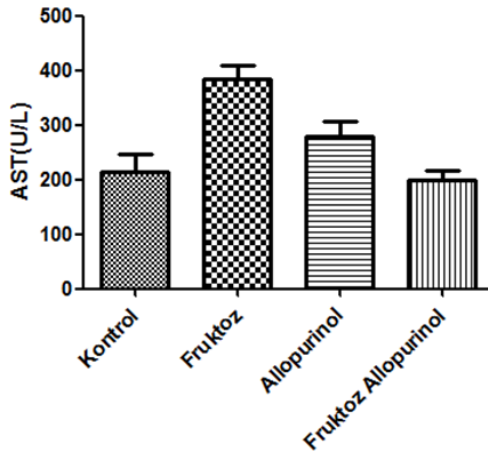
3.1.8. ALT



Şekil 9. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum ALT seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum ALT düzeyi kontrol grubuna göre %43 oranında artış gösterirken (p:0,043), allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan ALT düzeyinde azalmaya yol açar (p:0,018). Kontrol grubu ile allopurinol uygulanan gruplar arasında ALT düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir (p:0,693).

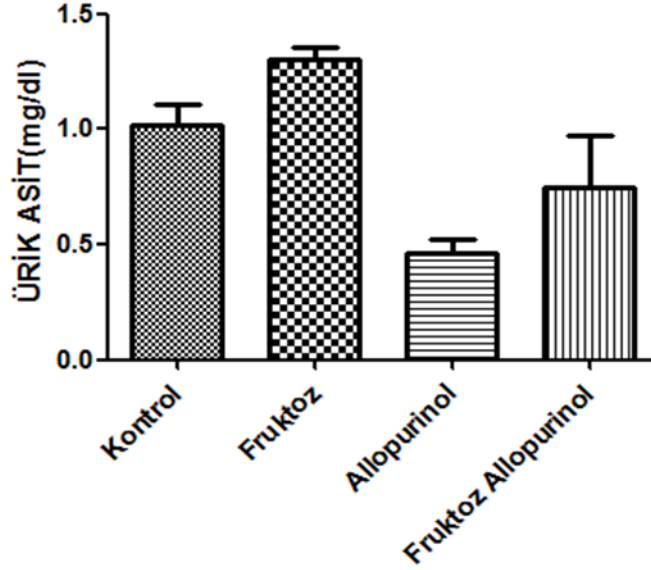
3.1.9. AST



Şekil 10. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolün serum AST seviyesi üzerine etkisi

Fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde AST düzeyleri allopurinol uygulaması ile olumlu yönde değişmiştir (p:0,01). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum AST düzeyi kontrol grubuna göre %31 oranında artış gösterirken (p:0,02), allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan AST düzeyinde azalmaya yol açmıştır (p:0,001). Kontrol grubu ile allopurinol uygulanan gruplar arasında kan AST düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir (p:0,321).

3.1.10. Ürik Asit

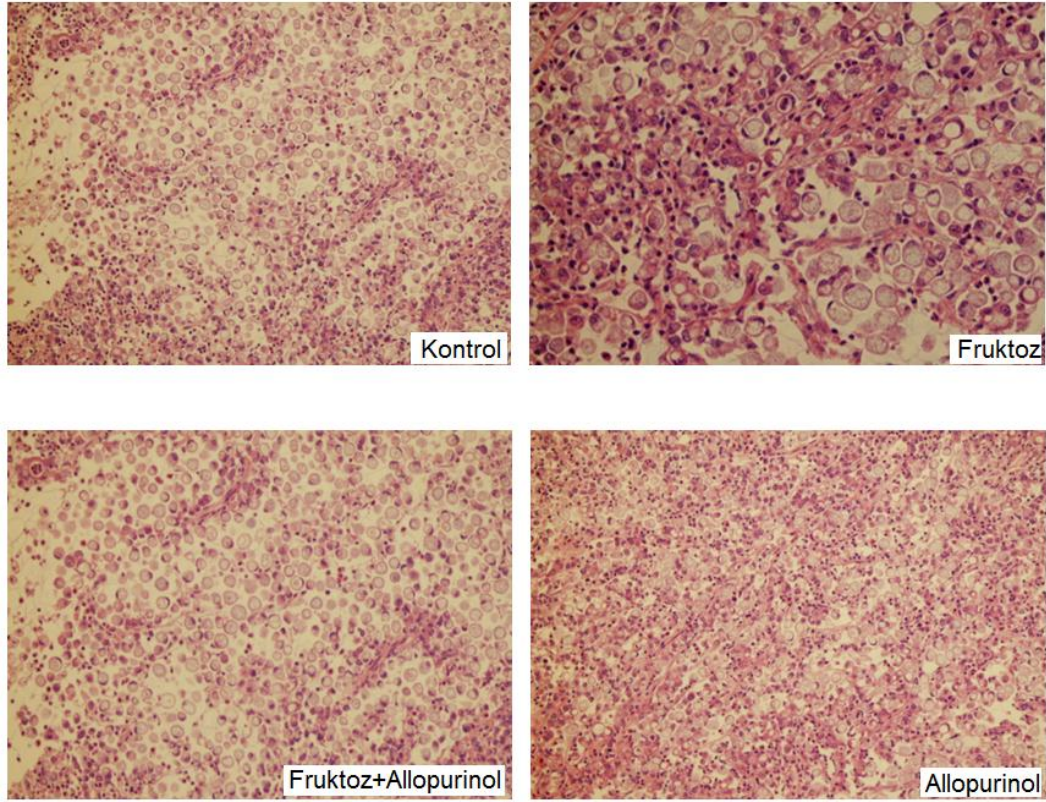


Şekil 11. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolun serum ürik asit seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde ürik asit düzeyleri allopurinol uygulaması ile etkilenmiştir (p:001). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre %31 oranında artış gösterirken istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,304), allopurinol uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan ürik asit düzeyinde azalmaya yol açmıştır (p:0.02). Kontrol grubu ile allopurinol uygulanan gruplar arasında kan ürik asit düzeylerinde allopurinol lehine azalma gözlenmiştir (p:0.02)

3.2. Histopatolojik Analizler

Çalışmamızda karaciğer ve böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendi. Karaciğer Histopatolojisi: Kontrol grubunda beklendiği üzere hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflammasyon ve yağlı değişiklikler izlenmedi. Fruktöz verilen ratların karaciğer dokularında orta derecede hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon ve minimal portal inflammasyon izlendi, ancak yağlı değişiklikler görülmedi (Şekil 12). Fruktöz+allopurinol verilen gruplarda hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflammasyon bulguları minimal düzeyde idi (Tablo 6).



Şekil 12. Kontrol: Normal histolojide karaciğer dokusu, Fruktöz: Karaciğer hepatositlerinde hidropik şişme, nekroz ve orta derece portal kronik inflamasyon, Allopurinol: karaciğer hepatositlerinde hafif nekroz, Fruktöz+Allopurinol: Karaciğer hepatositlerinde hafif nekroz

Tablo 6. Fruktöz, allopurinol ve fruktoz+allopurinol uygulamasının karaciğer dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi

Morfolojik değişiklikler	Kontrol	Fruktöz	Allopurinol	Fruktöz Allopurinol
Hepatosellüler nekroz	-	++	+	+
Sinüzoidal düatasyon	-	++	-	+
Portal inflamasyon	-	++	-	+
Yağlı değişiklik	-	-	-	-

-: Yok, +: hafif (<%25), ++:orta (%25-%50), +++: şiddetti (>%50)

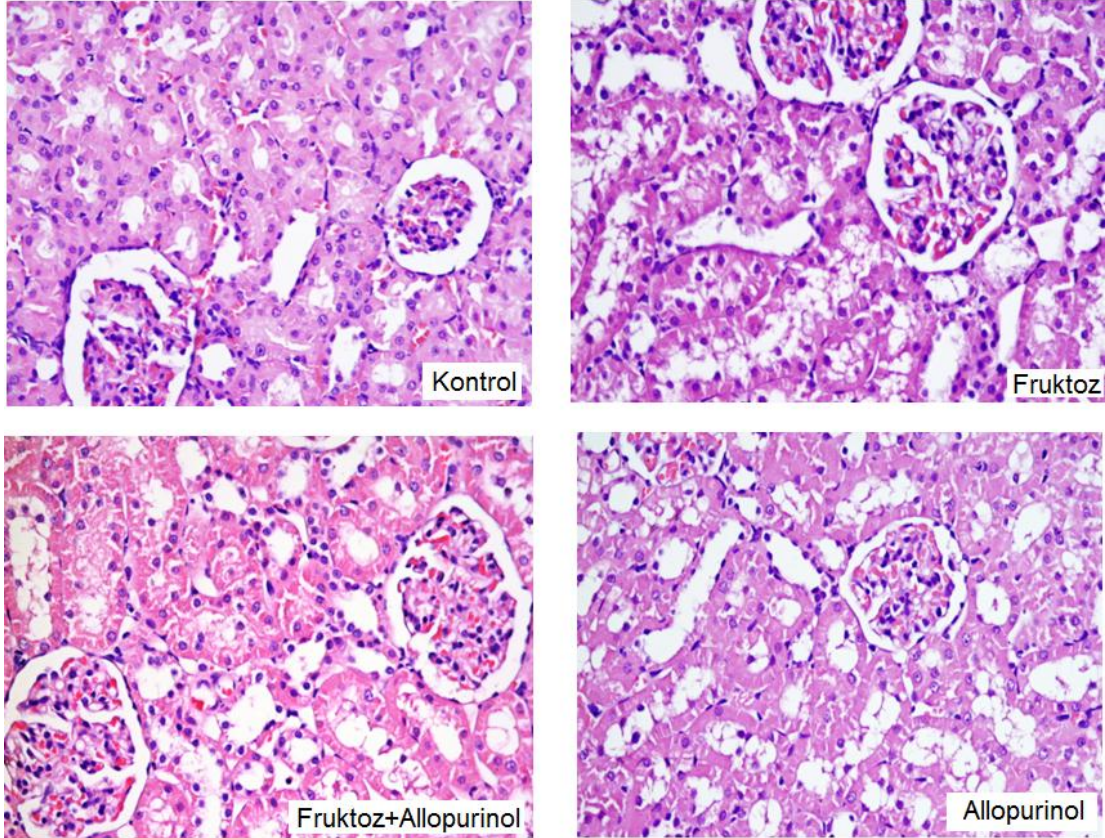
Kontrol grubunun böbrek kesitleri incelendiğinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Fruktöz verilen grupta orta derecede tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon, tübüler vakuolizasyon ve interstisyel inflamasyona rastlandı. Ancak tübüler dilatasyon görülmedi (Şekil 13). Fruktöz+allopurinol ve sadece allopurinol verilen gruplarda ise minimal düzeyde tübüler dejenerasyon izlenmesine karşın

tübüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon bulgularına rastlanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Fruktoz, Allopurinol ve fruktoz+allopurinol uygulamasının böbrek dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi

Morfolojik değişiklikler	Kontrol	Fruktoz	Allopurinol	Fruktoz Allopurinol
Tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon	-	++	+	+
Tübüler vakuolizasyon	-	++	-	-
Tübüler dilatasyon	-	-	-	-
İnterstisyel inflamasyon	-	++	-	-

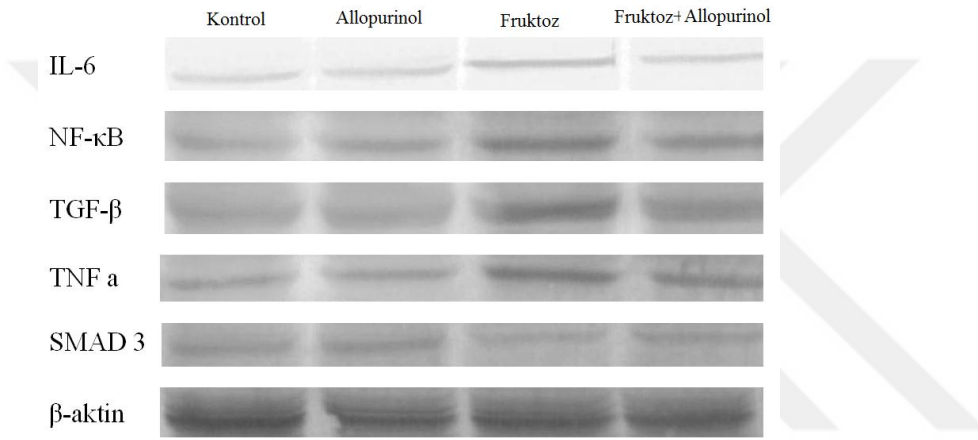
-: Yok, +: hafif (<%25), ++:orta (%25-%50), +++: şiddetli (>%50)



Şekil 13. Kontrol: Normal histolojide böbrek dokusu, Fruktoz: Böbrekte tübüler dejenerasyon ve vakuolizasyon, Allopurinol: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon, Fruktoz+Allopurinol: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon

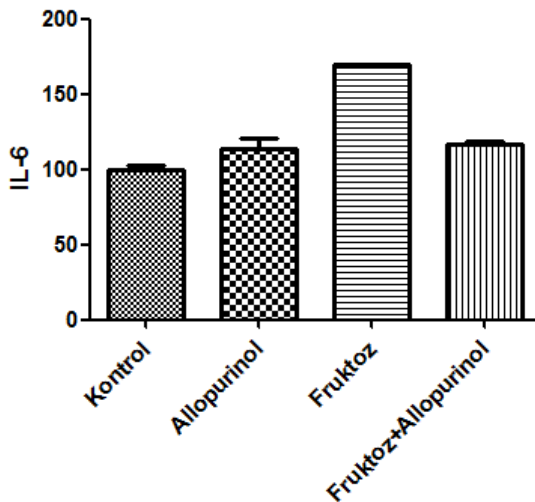
3.3. Western Blot Analizler

Yüksek düzeyde fruktoz içeren diyetle indüklenen metabolik sendrom oluşturulan ratların böbrek dokusundan hazırlanan western blot analizlerde β -aktin hem kontrol bandı olarak hem de gruplar arasındaki eşit dağılımları göstermek için kullanıldı. Çalışılan IL-6, NF- κ B, TGF- β , TNF- α , , fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. SMAD-3 ekspresyonları fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Fruktoz + Allopurinol uygulaması; TGF- β , IL-6 TNF- α ve NF- κ B ekspresyonlarında anlamlı azalma meydana getirirken ($p<0.05$); SMAD-3, ekspresyonlarında anlamlı artışa ($p<0.05$) yol açmıştır.



Şekil 14. Western blot bantları

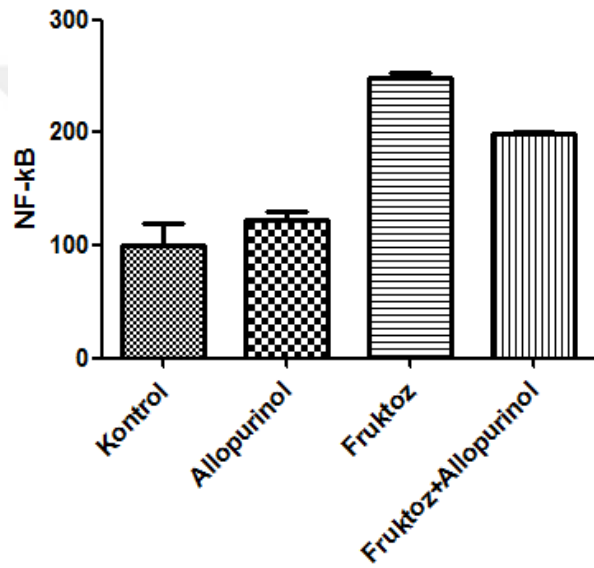
3.3.1. IL-6



Şekil 15. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolün IL-6 ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda IL-6 ekspresyonları artmıştır, bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Yüksek dozda fruktoz+allopurinol ile beslenen ratlar yüksek fruktoz ile beslenen ratlarla karşılaştırıldığında IL-6 ekspresyonunda azalma görülmüştür; bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,038$). Allopurinol uygulanan grupta, IL-6 ekspresyonunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir ($p:0,400$).

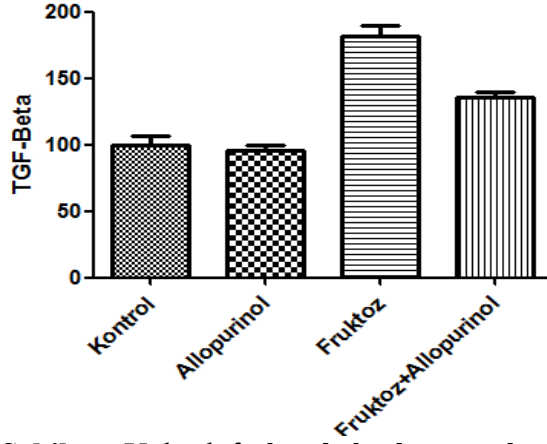
3.3.2. NF- κ B



Şekil 16. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolün NF- κ B ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda NF- κ B ekspresyonları artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Yüksek dozda fruktoz+allopurinol ile beslenen ratlarda yüksek fruktoz ile beslenen ratlarla karşılaştırıldığında, NF- κ B ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p:0,022$). Allopurinol uygulanan grupta NF- κ B ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, bu artış anlamlı değildir ($p:0,400$).

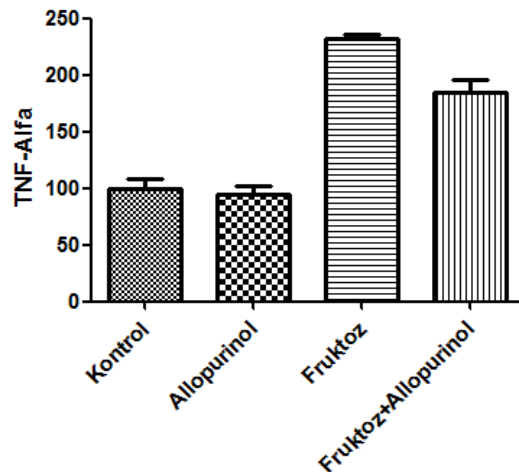
3.3.3. TGF- β



Şekil 17. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinol TGF- β ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde TGF- β ekspresyonları üzerine allopurinolün etkisi incelendiğinde; yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda TGF- β ekspresyonun anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir ($p<0,001$). Yüksek dozda fruktoz+allopurinol ile beslenen ratlarda, yüksek fruktoz ile beslenen ratlarla karşılaştırıldığında TGF- β ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p:0,022$). Allopurinol uygulanan grupta TGF- β ekspresyonu kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p:0,400$).

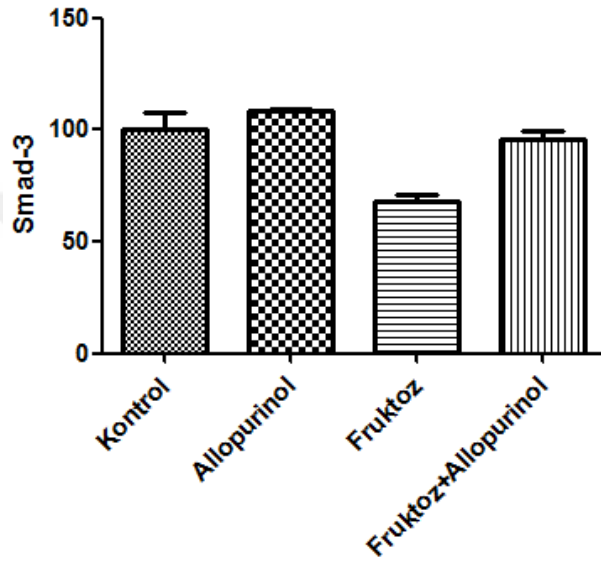
3.3.4. TNF- α



Şekil 18. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolün TNF- α ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda TNF- α ekspresyonu anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,001$). Yüksek dozda fruktoz+allopurinol ile beslenen ratlarda yüksek fruktoz ile beslenen ratlarla karşılaştırıldığında TNF- α ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p:0,025$).

3.3.5. SMAD-3



Şekil 19. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinolün SMAD-3 ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda SMAD-3 ekspresyonları azalmıştır, bu azalış istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p<0,001$). Yüksek dozda fruktoz+allopurinol ile beslenen ratlarda, yüksek fruktoz ile beslenen ratlarla karşılaştırıldığında SMAD-3 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ($p:0,05$). Allopurinol uygulanan grupta SMAD-3 ekspresyonu kontrol grubuna göre artmıştır ($p:0,700$).

4. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Son yıllarda metabolik sendrom prevalansında artışa yol açan en önemli faktörlerden biri; yüksek yağ ve karbonhidrat ağırlıklı batı tarzı beslenmenin dünya genelinde yaygınlaşmış olmasıdır, bu sebeple metabolik sendrom modeli çalışmalarının çok büyük bir bölümünü diyetle indüklenen modeller oluşturmaktadır. Dünya genelinde genel olarak fruktozla MS oluşturmada Sprague Dawley veya Wistar albino türü sıçanlar tercih edilmektedir. Standart sıçan yemine %60 fruktoz eklenmesi ile 6–8 hafta arasında MS olduğu bildirilmektedir (119). Bu bulgular ve çalışmalar ışığında bizim çalışmamızda yüksek fruktozlu (%60) diyetle oluşturulan modeli uygulamayı uygun gördük.

Bu çalışmada yüksek fruktoz (%60) içeren yemle 8 hafta beslenip metabolik sendrom oluşturulmuş Wistar Albino cinsi dişi ratlarda allopurinolun, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri, inflamatuvar belirteçler ve karaciğer ve böbrek histopatolojisi üzerine etkileri araştırıldı. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda serum üre, kreatinin, glukoz, AST, ALT düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış, HDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda kontrol grubuna göre serum total kolesterol, trigliserit, LDL, ürik asit düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinol uygulamasının serum AST, ALT, ürik asit, HDL, üre ve kreatinin düzeyleri üzerinde iyileştirici etkileri olurken; glukoz, total kolesterol, LDL, TG parametreleri üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir.

Modi ve ark. (120) yaptıkları bir çalışmada fruktoza bağlı olarak hiperinsülinemi ve hiperlipidemi geliştiğini ve HDL dışındaki lipid parametrelerinde bir yükselişe neden olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda % 60'luk fruktozlu diyet verilerek metabolik sendrom oluşturduğumuz ratlarda, kontrol grubuna göre AST, ALT, üre, kreatinin ve glukoz düzeyleri anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$); HDL-düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0,05$), LDL, TG, total kolesterol, ürik asit düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda gözlemlediğimiz lipid profili sonuçları bu verilerle uyumluluk göstermemektedir.

LDL, TG, Total kolesterol ve ürik asit düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmaması örneklem sayının azlığı ve sürenin 8 hafta ile sınırlandırılmasına bağlanabilir.

Büyük epidemiyolojik çalışmalar MS prevalansının serum ürik asit düzeylerine göre dereceli bir artış gösterdiğini belirtmişlerdir (102, 121, 122) Ancak belirlenen tanısal kriterlerden hiçbirisi MS tanımında serum ürik asit düzeylerini içermemektedir (101). Ürik asit RAS'ı aktive etmektedir ve RAS blokajı, diğer bir tabirle ürik asit düzeylerinin düşürülmesi MS'nin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Ürik asidin düşürülmesi ile endotelial ve adiposit fonksiyonlarında düzelme, kan basıncı ve insülin direncinde azalma sağlanır (123).

Nakagawa ve ark. (93) yaptıkları çalışmada, dekstrozun değil fruktozun metabolik sendromun (hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hiperürisemi) oluşumunda etkili olduğunu, fruktozun ürik asit düzeyini arttırdığını, nitrik oksit biyoyararlanımını inhibe ettiğini göstermişlerdir. İnsülin, glikoz alımını uyarmak için nitrik oksit gerektirdiğinden, fruktozun indüklediği hiperüriseminin metabolik sendromda patojen bir rol oynayabileceğini tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada yüksek fruktoz diyet alan sıçanlarda ürik asidin ya allopurinol (ksantin oksidaz inhibitörü) ya da benzbromaron (ürikozürük ajan) ile düşürülmesi ile metabolik sendromun özelliklerinin gelişimi önlenebilmiştir. Özellikle, allopurinol uygulaması fruktozla indüklenen hiperinsülinemiyi (272.3'e karşı 160.8 pmol/l, $P < 0.05$), sistolik hipertansiyonu (142'ye karşı 133 mmHg, $P < 0.05$), hipertrigliseridemiyi (233.7'ye karşı 65.4 mg/dl, $P < 0.01$) ve kilo artışını (455'e karşı 425 g, $P < 0.05$) azaltmıştır. Çalışmamızda yüksek fruktozla beslenen ratlarda allopurinol uygulamasının serum AST, ALT, ürik asit, HDL, üre ve kreatinin düzeyleri üzerinde iyileştirici etkileri olurken; glukoz, total kolesterol, LDL ve TG parametreleri üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir. Trigliserit düzeylerinde benzer sonuç elde edemeyişimiz sürenin azlığı, rat türlerinin farklılığı, örneklem sayısının azlığı gibi sebeplerle açıklanabilir. Ratların tansiyonlarını ölçmek teknik olarak çok zor olduğundan çalışmamızda standart analizlerin yapılabilmesi için gerekli olabilecek tansiyon ölçümlerini yapamadık.

Carlos ve ark. (124) Sprague-Dawley cinsi ratlarda 20 hafta %60 fruktoz vererek oluşturdukları MS modelinde serum ürik asit seviyelerinin yüksek früktozla beslenen ratlarda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre %31 oranında artış gösterirken, artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,304$) Bu bizim için sürpriz bir sonuç olmuştur. Carlos ve ark. (124)'nın yaptıkları çalışma 20 haftaya tamamlanmışken, çalışmamız çeşitli nedenlerle 8 hafta ile sınırlandırılmıştır. Yani, çalışmamızda ürik asit artışının istatistiksel olarak anlamlı olmaması sürenin ve aynı zamanda rat sayısının azlığına bağlanabilir.

Roysommuti ve ark. (125), uzun süre karbonhidrat tüketenlerde renal fonksiyon bozukluğunun renin anjiotensin sistemindeki bozulmayla ilişkili olabileğini belirtmişlerdir. Carlos ve ark. (124) kombine ACEI ve allopurinol kullanımının metabolik sendrom üzerine etkilerini araştırmış; allopurinol tedavisi alan grupta kan basıncında ve hiperürisemide kısmi azalma olmakla beraber abdominal obezite ve hipertrigliseridemide azalma olmadığını gözlemişlerdir. Kaptopril alan grupta kan basıncı, hipertrigliseridemi ve abdominal obezitede azalma tespit edilmiştir. Kaptopril ve allopurinol kombinasyonunda kan basıncında, kiloda, hipertrigliseridemide, hiperürisemi de istatistiksel olarak azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada kombinasyon tedavisinin tekli tedavilerden üstün olduğu gösterilmiştir (125). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda fruktoz+allopurinol alan grup, fruktoz alan grupla kıyaslandığında ürik asit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilirken trigiserit düzeyinde anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir.

El-Bassossy ve ark. (126) yaptıkları çalışmada allopurinolun, fruktozla metabolik sentrom oluşturulmuş ratlarda kan basıncı ve proteinüriyi kontrol grubuna yakın düzeylere getirdiğini göstermişlerdir. Allopurinol uygulaması, MS ile ilişkili düşük dereceli inflamasyonu azaltıp renal TGF- β artışını kontrol grubunun seviyesine geriletmiştir. Ek olarak fruktoz allopurinol alan ratlarda sadece fruktoz alan gruba kıyasla böbrekte anjiyotensin II ve anjiyotensin reseptör tip 1 düzeylerini düşürmüştür. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. TGF beta düzeyleri fruktoz+allopurinol alan grupta sadece fruktoz alan gruba göre anlamlı derecede azalmıştır. Biz çalışmamızda tansiyon ölçümü, anjiyotensin II ve anjiyotensin

reseptör tip 1 düzeylerini ve proteinüri düzeyi çalışmadık. Üre, kreatinin, ürik asit, düzeylerinde fruktoz+allopurinol alan grupta anlamlı düşüş tespit edildi. Çalışmamızda ek olarak Western blot analizlerinde Fruktoz+Allopurinol uygulaması; sadece fruktoz verilen gruba göre TGF- β , IL-6 TNF- α ve NF- κ B ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana getirmiştir. El-Bassossy ve ark yaptıkları çalışmayı 12 hafta da sonlandırmışlardır.

Diyabet ve obezite, yağ dokusu ve böbrekte makrofaj infiltrasyonu ile ilişkili düşük dereceli inflamasyon durumlarıdır. Artmış yağ dokusu, adipokinlerin salınımını tetiklemekte ve reaktif oksijen türleri sentezi aracılığıyla renal hasara neden olmaktadır. S'anchez-Lozada ve ark. (127) postprandiyal fruktoz konsantrasyonunun proksimal tübüler hasara neden olabilen inflamatuvar mediatorleri aktive ettiğini; 60 gün fruktozla beslenen ratlarda glomerüller kalınlaşma ve yağ infiltrasyonu, yükselmiş plazma kreatinini, albuminuri oluştuğunu; daha yüksek fruktoz konsantrasyonları kullanıldığında kan basıncı, ürik asit ve trigliserit değerlerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda fruktozla beslenmiş ratların böbrek dokularının histopatolojik incelemesinde yağ infiltrasyonu tespit edilmemiştir; tübüler dejenerasyon, tübüler vakuolizasyon, interstisyel inflamasyon bulunmuştur. Fruktoz ve allopurinolun beraber verildiği ratlarda ise minimal derecede tübüler dejenerasyon izlenmesine karşın, interstisyel inflamasyon ve tübüler vakuolizasyon görülmemiştir. Renal yağ infiltrasyonunun olmaması beklemediğimiz bir sonuç olmuştur. Bu durum aynı şekilde çalışma süresinin 8 hafta ile sınırlandırılmış olması ve örneklem sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Victor ve ark. (128) genetik olarak obeziteye yatkın ZSF1 cinsi ratlarla 32 hafta süren çalışmalarında obez ratların böbreklerini histopatolojik olarak incelemiş, orta derecede interstisyel fibroz ve inflamasyon, eozinofilik protein kastları içeren dilate tübüller gözlemişlerdir.

Yine obez farelerde 32 hafta sonunda glomerüllerde segmental veya global glomerüloskleroz izlenmiştir. Aynı çalışmada enalapril verilen gruplardaki histopatolojik değişikliklerin kontrol grubuna göre daha hafif düzeyde kaldığı, kortikal dilatasyonların daha az olduğu ve kortikal arteriyel medial hipertrofi/sklerozun daha hafif seyrettiği görülmüştür. Çalışmamızda da allopurinol

verilen grupta böbrek histopatolojisinde fruktoz verilen gruba göre düzeltilmeler görülmüştür. Çalışmamızda böbrek tübüllerinde dilatasyonun olmaması, interstisyel fibrözün görülmemesi, glomerülosklerozun izlenmemesi gibi farklılıklar deney süresinin kısıtlılığına ve metabolik sendroma uygun genetiği değiştirilmiş farelerle çalışılmamış olmasına bağlanabilir.

Jorge ve ark. (104) genetik obez Zucker ratlarında 6 ay süresince yaptıkları çalışmalarında tedavi verilmeyen grubun böbrek histopatolojisinde belirgin glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz görülmüştür. Çalışmamızın 8 hafta ile sınırlandırılmış olması, interstisyel fibroz, tübüler atrofi, glomerüloskleroz gibi geri dönüşümsüz lezyonların gelişmesini engellemiş olabilir.

Gao ve ark. (129) fruktozlu (%10 fruktoz) diyetle yaptıkları çalışmada karaciğerde yağlanma görmüşlerdir. Oil red ile boyalı alanları karşılaştırdıklarında fruktoz grubunda anlamlı artış tespit etmişlerdir. Vilà ve ark.(130) ise % 10'luk fruktozun, ratların karaciğerinde morfolojik etkisini incelemişler, Fruktoz grubu karaciğerinde 1.derece nekroinflamasyon ve nekrotik alan sayısında artış görmüşlerdir. Castro ve ark. (131) da çalışmalarında fruktoz grubunda ektopik yağ depolanmasında artma izlemişlerdir. Özellikle zon 2'de yoğun olarak mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma görmüşlerdir. Çalışmamızda fruktozla beslenen ratlarda hepatosellüler nekroz, portal inflamasyon, sinuzoidal dilatasyon görülmüş, buna karşılık yağlı değişiklik görülmemiştir. Fruktoz+allopurinol alan grupta yağlı değişiklik görülmemiş, hepatosellüler nekroz, portal inflamasyon ve sinuzoidal dilatasyon azalmıştır. Çalışmamızda karaciğer dokularında yağlı değişikliklerin görülmemiş olmasını açıklamak zor olsa da, bu durumun yüksek miktarda fruktozun yağlı değişiklik safhasını görme fırsatı olmadan karaciğer dokularında hasara yol açmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Obez bireylerin böbreklerinde sıklıkla glomerüler/mezanjiyal lipid çökeltileri (köpüksü hücreler) vardır. Bu durum lipotoksiste kavramını yani lipidlerin neden olduğu böbrek hasarını desteklemektedir. Hiperlipideminin glomerüler hasara yol açış mekanizmalarından birisi, sterol-regulatory element-binding proteinlerin renal upregülasyonudur. Bu durum podosit apoptozu, mezanjiyal hücre proliferasyonu ve sitokin sentezine yol açar. Çalışmamızda çalışılan IL-6, NF- κ B, TGF- β , TNF- α gibi moleküllerin ekspresyonları fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı

yüksek bulunmuştur. SMAD-3 ekspresyonları fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Fruktoz+Allopurinol uygulaması, sadece fruktoz verilen grupla karşılaştırıldığında TGF- β , IL-6 TNF- α ve NF- κ B ekspresyonlarında anlamlı azalma meydana getirirken, SMAD-3, ekspresyonlarında anlamlı artışa yol açmıştır.

Wang ve ark. (132) yaptıkları çalışmada früktozla indüklenmiş metabolik sendromda mikro RNA 377 sentezinin artması ile IL1- β , NLRP3, SOD 1, SOD2 ve O2 renal kortekste oksidatif stres oluşturmuştur ve podositlerde oksidatif stres ve hasar gelişmiştir. Früktoz ve allopurinol verilen ratlarda podosit hasarı ve albuminurinin azaldığını göstermişlerdir. Allopurinolün mikro RNA 377 ekspresyonunu inhibe etmek yoluyla NLRP3, SOD1, SOD2, O2'i azaltarak oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir. Çalışmalarında früktozla beslenmiş ratlarda böbreklerde hipertrofi, glomeruler hipertansiyon, kortikal vazokonstriksiyon ve arteriopati tespit etmişlerdir (133). Çalışmamızda mikro RNA 377 ekspresyonunu, NLRP3, SOD1, SOD2, O2 çalışılmadı. Bizim çalışmamızda üre, kreatin, ürik asit, AST, ALT ve HDL düzeyinde, TGF- β , IL-6, TNF- α ve NF- κ B ekspresyonunda iyileştirici etkileri tespit edilmiştir. Benzer şekilde, histopatolojik incelemelerde fruktoz ve allopurinol alan grupta minimal düzeyde tübüler dejenerasyon izlenmesine karşın tübüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon bulgularına rastlanmamış, allopurinolün gelişen renal hasarı orta derecede önlediği gözlenmiştir.

Palanisamy ve ark. (134) yaptıkları çalışmada fruktoz tüketimiyle renal nefropatinin ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Histopatolojik incelemelerde kollajen akümülayonu, bazal membranın yağlanması ve podosit sayısının azaldığı görülmüştür. Bu değişimlere ek olarak proinflamatuvar ve fibrojenik moleküllerin (TNF- α , IL-6, NF- κ B, TGF- β) ekspresyonunun arttığı göstermiştir. Aynı çalışmada soya proteini ile beslenen ratlarda NF- κ B düzeyinin baskılandığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Çalışılan IL-6, NF- κ B, TGF- β , TNF- α ekspresyonu fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Fruktoz+Allopurinol uygulaması sadece fruktoz verilen grupla karşılaştırıldığında TGF- β , IL-6 TNF- α ve NF- κ B ekspresyonlarında anlamlı azalma meydana getirmiştir.

Adipositlerde toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) varlığı son zamanlarda ortaya çıkmıştır. TLR2 ve TLR4 en sık görülen reseptörlerdir. Her iki reseptörün de katılımı, NF- κ B'nin çekirdeğe translokasyonuna yol açar. Wolowczuk ve ark. (135) yaptıkları çalışmada TLR'lerin aktivasyonunun TNF- α , IL-6 ve kemokinler gibi proinflatuvar faktörlerin senteziyle sonuçlandığını tespit etmişlerdir. Yağ dokusundaki TLR'lerin aktivasyonunu metabolik sendromun gelişmesine ya da şiddetlenmesine katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Fruktöz ile beslediğimiz grupta NF- κ B, TGF- β , TNF- α , IL-6 ekspresyonunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit ettik. SMAD-3 ekspresyonu ise yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda azalmıştır.

Bahceci ve ark. (136) yaptıkları çalışmada adiposit boyutu ile TNF- α , IL-6 ekspresyonu ve CRP arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir. Öte yandan, adiponektinin adiposit boyutu ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Fruktözle metabolik sendrom oluşturulmuş ratlarda TNF- α ve IL-6 ekspresyonu yüksek tespit edilmiştir, fakat adiposit boyutu ile TNF- α , IL-6 kıyaslaması yapılmamış ve CRP düzeyleri çalışılmamıştır.

Fumihito ve ark. (137)'nin metabolik sendrom için uygun, genetik olarak değiştirilmiş "SHRSP fatty" cinsi ratlarda 8 hafta süreyle yaptıkları çalışmada kontrol grubunda böbrekte TGF- β 1, SMAD4, SMAD2/3, TNF- α ve NF- κ B ekspresyonlarının arttığı ancak telmisartan verilen grupta bu ekspresyonların anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fruktöz verilen grupta TGF- β 1, TNF- α ve NF- κ B ekspresyonlarının arttığı, allopurinol verilen grupta bu ekspresyonların anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. SMAD 3 ekspresyonu sonuçları çalışmamızla farklılık göstermektedir. Çalışmamızda SMAD3 ekspresyonu fruktoz verilen grupta azalmış, Fruktöz+allopurinol verilen grupta ise artmıştır. Bu sonuç bizim içinde sürpriz olmuştur. Örneklem sayısının azlığından böyle bir sonuç elde etmiş olabiliriz.

NFKB aktivasyonu vasküler permeabilitenin bozulmasına, glomeruler bazal membran geçirgenliğinin artmasına, mikrotrombüs ve fibrin depozitlerinin birikmesine sebep olur (138). Chen ve ark. (139) diyabetik ratlarda kontrol grubuna göre NF- κ B düzeyinin arttığını ve fenofibrat tedaviye eklendiğinde NF- κ B düzeyinin

azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde ettik. Fruktoz alan grupta NF- κ B düzeyinde anlamlı artış ve fruktoz+allopurinol alan grupta NF- κ B düzeyinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Ek olarak çalışmamızda früktoz + allopurinol alan grupta TGF- β , TNF- α , IL-6 düzeylerinde de anlamlı düşüş tespit edilmiştir.

Baldwin ve ark. (140) yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu obez farelerde hiperürisemi tespit etmişlerdir. Bu farelerde ksantin oksidazı allopurinol ile inhibe ederek ürik asidi düşürüp, MCP-1 üretimini azaltarak ve adiponektinin üretimini artırarak yağ dokusunda proinflamatuar endokrin dengesizliğinin arttığını gözlemişlerdir. Buna ek olarak, obez farelerde ürik asitin azalması yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonunu ve insülin direncini azaltmıştır. Çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiş, fruktoz+allopurinol alan grupta Western Blot incelemelerinde IL-6, NF- κ B, TGF- β , TNF- α ekspresyonu anlamlı derecede azalmıştır. Buna karşılık, çalışmamızda MCP-1 ve adiponektin düzeyleri çalışılmamıştır.

Sonuç olarak, tüm dünyada ve ülkemizde, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, abdominal obezitenin ve sedanter hayatın artması sonucu Metabolik sendrom gün geçtikçe daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Fruktoz tüketimi ile hiperürisemi, albuminüri ve progresif böbrek hasarı arasındaki ilişki artık iyi bilinmektedir. Metabolik sendrom sakatlıklar ile işgücü kaybına neden olarak ve komplikasyonların yarattığı bakım ve tedavi harcamaları ile milli ekonomiye zarar vermektedir. Metabolik sendrom tedavisinde atılacak olumlu adımlar topluma ve devlet ekonomisine katkıda bulunacaktır. Bu nedenle patogeneizde rol alan inflamatuvar belirteçleri hedef alan tedavi modaliteleri ile hem metabolik sendrom hem de buna bağlı komplikasyonların önüne geçilebilir. Yaptığımız bu çalışma göstermiştir ki bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol früktozun böbrek ve karaciğer dokusunda neden olduğu hasar açısından önleyici bir etki göstermiştir. Bu nedenle metabolik sendromun neden olduğu diyabet, böbrek yetmezliği, obezite gibi komplikasyonların tedavisinde ümit vaadedici sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu konuda daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

5. KAYNAKLAR

1. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes, *Diabetes*, 2002; 51: 3120-3127.
2. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism* 2007; 33: 405–413.
3. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *European Heart Journal Supplements* 2005; 7: 3–5.
4. Vitarius JA. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 257-262.
5. Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006; 60: 72-81.
6. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003; 73: 2395-2411.
7. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2008; 6: 168-174.
8. Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Bilgiç GS, Çevik A, Deniz G. Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2012; 2: 15-21.
9. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol* 2011: 351982.
10. Mattsson N, Rönnekaa T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *J Intern Med* 2007; 261: 159–169.
11. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
12. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002; 30: 8-15.
13. Karcier MS. Metabolik sendromun tanı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2006; 2: 21-29.
14. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya: 2004.

15. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoğlu M, Uğurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6: 92-97.
16. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. American heart association; national heart, lung, and blood institute. definition of metabolic syndrome: report of the national heart, lung, and blood Institute/American heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
19. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 18-20.
20. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed March 24, 2008.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome -a new world- wide definition. A Consensus Statement from the new International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
22. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K and Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 911-922
23. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB and Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 10: 512-516.
24. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990; 4: 2652-2660.
25. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose -induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 625-631.

26. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Vila Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-247.
27. Shulman GI. Cellular mechanisms of insülin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171 - 177.
28. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. (Ed). Yenigun M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2001: 839 -852.
29. Brochu M, Starling RD, Tchernof A, Matthews DE, Garcia -Rubi E, Poehlman ET. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2378–2384.
30. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629-637
31. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-89.
32. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443–477.
33. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight - reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155 –1161.
34. Haffner SM, D'Agostino RJ, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562 - 568.
35. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* 2002; 15: 50-52
36. Okan V, Araz M. Primer Hiper tansiyon ve insülin Direnci. *Arşiv* 2000; 9: 181-191.
37. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-25.
38. Deedwania PC, Mechanisms of Endothelial Dysfunction in the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2003; 3: 289–292.

39. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Hypercoagulability in the metabolic syndrome Current Opinion in Pharmacology 2005; 5: 155-159.
40. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, Wilson PW, D'Agostino RB. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation, 2004; 110: 380-385
41. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. Obesity Research 2003; 11: 1278-1289.
42. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalance and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 165-169.
43. Huang HL, Lin WY, Lee LT, Lee WJ, Huang KC, Wang HH. Metabolic Syndrome Is Related to Nonalcoholic Steatohepatitis in Severely Obese Subjects. Obesity Surgery 2007; 17: 1457-1463.
44. Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. Hypertension 1995; 26: 610-615.
45. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, Hillege HL, PREVEND study group. Obesity and target organ damage: the kidney. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 21-24.
46. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, Tallam LS, Liu J. Impact of obesity epidemic on hypertension and renal disease. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 386- 392.
47. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 211-217.
48. Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Circulation 2010; 122: 847-849.
49. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. Hypertension 2003; 41: 625-633.
50. Persson P, Hansell P, Palm F. Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. Acta Physiol 2010; 200: 3-10.

51. Carmines PK. The renal vascular response to diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 85-90.
52. Maric C, Hall JE. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 28-35.
53. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269.
54. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 685-696
55. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3171-3182.
56. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005; 112: 2735-2752.
57. Akbar HD. Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetics with metabolic syndrome. *Endocrine* 2003; 20: 215–218.
58. Matfin G. Challenges in Developing Drugs for the Metabolic Syndrome Current Diabetes Reports 2008; 8: 31-36.
59. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766-771.
60. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini G, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies. Outcome and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155 - 1165.
61. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006; 97: 477-479.
62. The BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.

63. Tenenbaum A, Motro M, Fisman E, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154-1160.
64. Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev* 2007; 65: 13-23.
65. Moura RF, Ribeiro C, Oliveira JA, Stevanato E, Mello MAR. Metabolic syndrome signs in wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *Br J Nutr* 2008; 101: 1178-1184.
66. Armutçu F, Coşkun O, Gürel A, Kanter M, Can M, Uçar F, Unalacak M. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clin. Biochem* 2005; 38: 540-547.
67. Korkmaz A. Fructose; a hidden threat for chronic diseases. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7: 343-346.
68. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010; 90: 23-46.
69. Huffman A, Rippe JM. The effect of high-fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid. *J Nutr* 2009; 139: 1242-1245.
70. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005; 10: 294-306.
71. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2005; 2: 5-6.
72. Collino M. High dietary fructose intake: Sweet or bitter life? *World J Diabetes* 2011; 2: 77-81.
73. Johnson RJ, Perez-Poro SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30: 96-116.
74. Tran, LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332: 145-159.
75. Alegret M, Laguna JC. Opposite fates of fructose in the development of metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4478-4480.

76. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-543.
77. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2579-2588.
78. Corsetti JP, Sparks JD, Peterson RG, Smith RL, Sparks CE. Effect of dietary fat on the development of non- insulin dependent diabetes mellitus in obese Zucker diabetic fatty male and female rats. *Atherosclerosis* 2000; 148: 231-241.
79. Prpic V, Watson PM, Frampton IC, Sabol MA, Jezek GE, Gettys TW. Adaptive changes in adipocyte gene expression differ in AKR/J and SWR/J mice during diet-induced obesity. *J Nutr* 2002; 132: 3325-33323
80. Ogihara T, Asano T, Ando K, Sakoda H, Anai M, Shojima N, et al. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2002; 40: 83- 89.
81. Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, Ohno T, Honda T, Tsubokou Y, Matsuoka H. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension* 2006; 47: 671-679.
82. Pagliassotti MJ, Gayles EC, Podolin DA, Wei Y, Morin CL. Developmental stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: 66-73.
83. Nishina PM, Lowe S, Verstuyft J, Naggert JK, Kuypers FA, Paigen B. Effects of dietary fats from animal and plant sources on diet-induced fatty streak lesions in C57BL/6J mice. *J Lipid Res* 1993; 34: 1413-14226
84. Lichtman AH, Clinton SK, Iiyama K, Connelly PW, Libby P, Cybulsky MI. Hyperlipidemia and atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice fed defined semipurified diets with and without cholate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1938-1944.
85. Wilson TA, Nicolosi RJ, Delaney B, Chadwell K, Moolchandani V, Kotyla T, et al. Reduced and high molecular weight barley beta-glucans decrease plasma total and non-HDL-cholesterol in hypercholesterolemic Syrian golden hamsters. *J Nutr* 2004; 134: 2617-2622.

86. Zern TL, West KL, Fernandez ML. Grape polyphenols decrease plasma triglycerides and cholesterol accumulation in the aorta of ovariectomized guinea pigs. *J Nutr* 2003; 133: 2268-2272.
87. Kasim-Karakas SE, Vriend H, Almario R, Chow LC, Goodman MN. Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 208-213.
88. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 423-429.
89. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2963–2972.
90. Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, Abbondanza A, Abbati A, De Stefano F. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1970; 2: 1310–1311.
91. Stavric B, Johnson WJ, Clayman S, Gadd RE, Chartrand A. Effect of fructose administration on serum urate levels in the uricase inhibited rat. *Experientia* 1976; 32: 373–374.
92. Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1967; 2: 528 –531.
93. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 625–631.
94. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-543.
95. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754–765.
96. Bray GA. Fructose: should we worry? *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 127-131.
97. Jürgens H, Haass W, Castañeda TR, Schürmann A, Koebnick C, Dombrowski F, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res* 2005; 13: 1146–1156.
98. Soleimani M. Dietary fructose, salt absorption and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. *Acta Physiologica* 2011; 201: 55-62.

99. Champe PC, Harvey RA. Nucleotide Metabolism. Biochemistry Lippincott's Illustrated Reviews. Lippincott Company, 1994: 343-356.
100. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. News Physiol Sci 1999; 14: 80-84.
101. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? Metabolism 2006; 55: 1293-301.
102. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J 2005; 69: 928-33.
103. Melikoğlu L. Akut Miyokard İnfarktüsü ve Unstabil Angina Pectoris Tanıları Olan Hastalarda Ürik Asit ve Lipit Seviyelerinin Tespiti, Uzmanlık Tezi Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği, 2008.
104. Brigham KL. Role of Free Radicals in Lung Injury, Chest 1986; 89: 859-863.
105. Canbolant S. Geçirilmiş Miyokard İnfarktüslerinde Ürik Asit Seviyeleri, Uzmanlık Tezi İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği, 2006: 25-26
106. Başkurt AN. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri ve Serum Ürik Asit Seviyeleri Arasındaki İlişki, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitimve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği, 2008.
107. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. J Lipid Res 2003; 44: 512-521.
108. de Oliveira E, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequence. 2012,
109. Simao AN, Lozovoy MA, Dichi I. The uric acid metabolism pathway as a therapeutic target in hyperuricemia related to metabolic syndrom. Expert Opin Ther Targets 2012; 16: 1175-87.
110. Prado de Oliveira E, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences, Diabetol Metab Syndr 2012; 4: 12-13.

111. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang D, Rodriguez-Iturbe B, J Johnson R. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99: 759-766.
112. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD. Parthasarathy S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402–1408.
113. Sezgin GS. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Ürik Asit Artışının Endotel Fonksiyonlarına Etkisi, Süleyman Demirel Üniversitesi. Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı SDÜ Tıp Fakültesi, 2008
114. Hartge MM, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 551-560.
115. Vallance P. Nitric oxide in the human cardiovascular system- SKB lecture 1997. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 433–439.
116. Skinner KA, White CR, Patel R, Tan S, Barnes S, Kirk M, et al. Nitrosation of uric acid by peroxynitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor. *J Biol Chem* 1998; 273: 24491–24497.
117. Çakçak Eİ, Erdem NS. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüs Hastalarda Primer Perkütan Girişim Sonrası No-Reflow Fenomeni Gelişimi ile Serum Ürik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki, *İstanbul Tıp Dergisi* 2005; 3; 5-9.
118. Kalyon S, Uzun H, Helvacı A. Hipertansiyonun Hiperürisemi ile İlişkisi, *Necati Yenice Okmeydanı Tıp Dergisi* 2011; 27: 138-143.
119. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-1794.
120. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 1038-44.
121. <http://www.researchdiets.com/pdf/Diet-Induced%20Metabolic%20Syndrome.pdf>. Erişim Tarihi; 03.02.2016
122. Modi HR, Patil N, Katyare SS. Effect of treatment with cadmium on kinetic properties of Na(+), K(+)-ATPase and glucose-6-phosphatase activity in rat liver microsomes a

- correlative study on influence of lipid/phospholipid make-up. *Toxicology* 2008; 254: 29-41.
123. Tran LT, Macleod KM, McNeill JH: Endothelin- 1 modulates angiotensin II in the development of hypertension in fructose-fed rats. *Mol Cell Biochem* 2009; 325: 89–97
 124. Roysommuti S, Khongnakha T, Jirakulsomchok D, Wyss JM. Excess dietary glucose alters renal function before increasing arterial pressure and inducing insulin resistance. *Am J Hypertension* 2010; 15: 773–779.
 125. Carlos AR, Sirirat R, Sánchez-Lozada LG, Wei M, Yuri YS, Takahiko N, Richard JJ. Combination of captopril and allopurinol retards fructose induced metabolic syndrome. *Am J Nephrol* 2009; 30: 399–404-
 126. El-Bassossy ve ark. Allopurinol alleviates hypertension and proteinuria in high fructose, high salt and high fat induced model of metabolic syndrome.
 127. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology. Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 423-429.
 128. Bilan VP, Salah EM, Bastacky S, Jones HB, Mayers RM, Zinker B, et al. Diabetic nephropathy and long term treatment effects of rosiglitazone and enalapril in obese ZSF1 rats. *J Endocrinol* 2011; 210: 293-308.
 129. Gao H, Guan T, Li C, Zuo G, Yamahara J, Wang J, Li Y, et al. Treatment with Ginger Ameliorates Fructose-Induced Fatty Liver and Hypertriglyceridemia in Rats: Modulation of the Hepatic Carbohydrate Response Element-Binding Protein-Mediated Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:570948
 130. Vila L, Rebollo A, Adalsteisson GS, Alegret M, Merlos M, Roglans N, et al. Reduction of liver fructokinase expression and improved hepatic inflammation and metabolism in liquid fructose-fed rats after atorvastatin treatment. *Toxicology and applied pharmacology*. 2011; 251: 32-40.
 131. Castro MC, Massa ML, Del Zotto H, Gagliardino JJ, Francini F. Rat liver uncoupling protein 2: changes induced by a fructose-rich diet. *Life sciences*. 2011; 89: 609-614
 132. Wang W, Ding XQ, Gu TT, Song L, Li JM, Xue QC, Kong LD. Pterostilbene and allopurinol reduce fructose-induced podocyte oxidative stress and inflammation via microRNA-377. *Free Radic Biol Med* 2015; 83: 214-226.

- 133.** Cirillo P, Gersch MS, Mu W. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 545-553
- 134.** Palanisamy N, Viswanathan P, Anuradha CV. Effect of genistein, a soy isoflavone, on whole body insulin sensitivity and renal damage induced by a high-fructose diet. *Ren Fail* 2008; 30: 645-654.
- 135.** Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, Grangette C. Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clinical and Developmental Immunology*, 2008: 19
- 136.** Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikian S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *Journal of Endocrinological Investigation* 2007; 30: 210–214.
- 137.** Fumihiro Sugiyama, Naohiko Kobayashi, Mayuko Ishikawa, Sho Onoda, Toshihiko Ishimitsu. Renoprotective mechanisms of telmisartan on renal injury in SHRSP. Z-Lepra/IzmDmcr rats. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 515–524.
- 138.** Coleman DL, Ruef C. Interleukin-6: an autocrine regulator of mesangial cell growth. *Kidney Int* 1992; 41: 604–606.
- 139.** Chen L, Zhang J, Zhang Y, Wang Y, Wang B. Improvement of inflammatory responses associated with NF- κ B pathway in kidneys from diabetic rat. *Inflamm Res* 2008; 57: 199–204.
- 140.** Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al. hyperuricemia as a Mediator of the Proinflammatory Endocrine Imbalance in the Adipose Tissue in a Murine Model of the Metabolic Syndrome Diabetes. 2011; 60: 1258-1269.

6. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılı, Malatya doğumluyum. İlköğrenimimi Malatya Gazi Osman Paşa İlkokul'unda ortaöğrenimim Malatya Sümer ilköğretim okulunda ve liseyi Malatya Turgut Özal Anadolu lisesinde tamamladım. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Yaklaşık 10 ay malatya ilinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Eylül 2012'de Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizcedir.

