



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**METABOLİK SENDROM GELİŞİMİNİN DOKU ESER ELEMENT  
DÜZEYLERİ VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

**Sevginur AKDAŞ**

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME**

**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. NURAY YAZIHAN**

**ANKARA**

**2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METABOLİK SENDROM GELİŞİMİNİN DOKU ESER ELEMENT  
DÜZEYLERİ VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

**Sevginur AKDAŞ**

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME**

**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. NURAY YAZIHAN**

**EŞ DANIŞMAN**

**PROF. DR. PELİN ARIBAL AYRAL**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğünün  
19L0230005 numaralı projesi ile desteklenmiştir.**

**ANKARA**

**2019**

## ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığım “Metabolik Sendrom Gelişiminin Doku Eser Element Düzeyleri ve İnflamatuvar Belirteçler ile İlişkisi” başlıklı tez bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanlarım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumları bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Sevginur Akdaş

Tarih:

İmza:

## KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Gıda Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalında Sevginur AKDAŞ tarafından hazırlanan "**Metabolik Sendrom Gelişiminin Doku Eser Element Düzeyleri ve İnflamatuvar Belirteçler ile İlişkisi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS/~~DOKTORA~~ TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24.06.2019

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Belma TURAN

Ankara Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Aykut AYTAÇ

Hacettepe Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1. <b>GİRİŞ</b>	1
1.1. Metabolik Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi	1
1.2. Metabolik Sendrom Gelişimi ve Bileşenleri	3
1.2.1. Santral Obezite	5
1.2.2. Metabolik İnflamasyon ve İnsülin Direnci	8
1.2.3. Dislipidemi ve Hipertansiyon	10
1.3. Çinko ve Bakırın Metabolik Sendrom ile İlişkisi	11
2. <b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	14
2.1. Örneklem Sayısı Belirlenmesi	14
2.2. Metabolik Sendrom Oluşturulması	15
2.3. Doku Örneklerinin Alınması	16
2.4. Dokuların Eser Element Tayini İçin Hazırlanması	16
2.5. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi	16
2.6. Sitokin Düzey Tayini	16
2.7. İstatistiksel Değerlendirme	17
3. <b>BULGULAR</b>	18
4. <b>TARTIŞMA</b>	35
5. <b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	41
<b>ÖZET</b>	42
<b>SUMMARY</b>	43
<b>KAYNAKLAR</b>	44
<b>EKLER</b>	50
Ek-1 Etik Raporu	50
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	52

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezim olarak gerçekleştirdiğim bu çalışmada, metabolik sendrom gelişiminin dokulardaki çinko ve bakır düzeylerine etkisi ve metabolik sendrom patogenezinde önemli bir yere sahip olan inflamatuvar süreçler ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmanın, hastalık gelişim mekanizmalarının anlaşılabilmesi için bilimsel literatüre katkıda bulunmasını ümit ederim.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeği geçen başta danışmanım Prof. Dr. Nuray YAZIHAN, eş-danışmanım Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Belma TURAN olmak üzere Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine ve bu bölümde eğitimlerine devam etmekte olan bölüm arkadaşlarıma ve özellikle de hep yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA/NHLBI	American Heart Association
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANGPTL2	Angioprotein Like-2
Ca	Kalsiyum
CCL2	C-C motif chemokine ligand 2
CD68	Cluster of differentiation 68
CRP	C Reaktif Protein
Cu	Bakır
CXCL5	C-X-C motif ligand 5
DM	Diabetes Mellitus
Fe	Demir
HClO <sub>4</sub>	Perklorik Asit
HDL	High-density lipoprotein
HNO <sub>3</sub>	Nitrik asit
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule -1
IDF	International Diabetes Federation
IL	İnterlökin
KO	Knock-out
LDL	Low-density lipoprotein
LPS	Lipopolisakkarit
MetS	Metabolik Sendrom
RNA	Ribonükleik Asit
mTOR	Mechanistic/Mammalian target of rapamycin
NAMPT	Nicotinamide Phosphoribosyltransferase
NCEP ATPIII	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
NHBL	National Heart, Lung, and Blood Institute
NIH	National Institute of Health
PI3	Fosfotidil inositol 3
PKC	Protein Kinaz C

RBP-4	Retinol binding protein 4
SFRP5	Secreted frizzled related protein 5
sGP130	Soluble glycoprotein 130
sIL-6r	Soluble interleukin-6 receptor
TETA	Trietilentetramin
TG	Trigliserid
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TPEN	N',N',N',N'-Tetrakis(2-pridilmetil)etilendiamin
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	Very low-density lipoprotein
ZIP	Zrt- and Irt-like protein
ZnT	Zinc transporter
Zn	Çinko

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.1.</b> Metabolik sendrom patogenezi	5
<b>Şekil 2.1.</b> Güç analizi sonucu	15
<b>Şekil 3.1.</b> Dokuların çinko ve bakır düzeyleri ve çinko/bakır oranları	19
<b>Şekil 3.2</b> Kontrol ve Mets grubu dokuların IL-6, TNF-a ve IL-10 sitokin yanıtları	21
<b>Şekil 3.3.</b> Çinko düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi	27
<b>Şekil 3.4.</b> Bakır düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi	28
<b>Şekil 3.5.</b> Zn/Cu oranının kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi	29
<b>Şekil 3.6.</b> TNF-a düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi	30
<b>Şekil 3.7.</b> IL-6 düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi	32
<b>Şekil 3.8.</b> IL-10 düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi	33

## ÇİZELGELER

<b>Çizelge 1.1.</b> NCEP/ATP III, IDF ve AHA/NHLBI kılavuzlarına göre MetS tanı kriterleri.	2
<b>Çizelge 1.2.</b> Dünyanın farklı bölgelerine göre MetS prevalansları.	3
<b>Çizelge 1.3.</b> Adipokin kaynakları, hedef bölgeleri ve etkileri	7
<b>Çizelge 3.1.</b> Grupların ağırlık, açlık kan şekeri ve insulin değerleri	17
<b>Çizelge 3.2.</b> Dokuların çinko ve bakır düzeyleri ( $\mu\text{g/g}$ ) ile çinko/bakır oranları	18
<b>Çizelge 3.3.</b> MetS ve kontrol grubu dokularının IL-6, TNF-a ve IL-10 yanıtları	20
<b>Çizelge 3.4.</b> Karaciğer dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi	22
<b>Çizelge 3.5.</b> Böbrek dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi	23
<b>Çizelge 3.6.</b> Kalp dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi	24
<b>Çizelge 3.7.</b> Pankreas dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi	24
<b>Çizelge 3.8.</b> Damar dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi	25
<b>Çizelge 3.9.</b> Yağ dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi	26

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Metabolik Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi

Metabolik Sendrom (MetS) NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) kılavuzunda belirtilen tanıma göre aterosklerotik dislipidemi, abdominal obezite, hipertansiyon, insülin direnci, protrombotik ve proinflamatuar faktörler şeklinde belirtilen sağlık problemlerinin bütünüdür (NIH ve NHBL, 2001). NCEP ATP III kılavuzunun yanı sıra International Diabetes Federation (IDF) ve American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) kılavuzlarında da MetS tanımı yer almaktadır. Çizelge 1’de 3 farklı organizasyonun tanı kriterleri gösterilmiştir.

Avrupa genelinde yapılmış son MetS prevalans çalışmalarında hastalığın görülme sıklığının önemli derecelere ulaştığı belirtilmektedir. 2017 yılında 3601 Avrupalı bireyden elde edilen sonuçlara göre, katılımcıların %30,6’sında 3 veya 4 MetS kriteri, %27,1’inde ise 2 MetS kriteri varlığı gözlemlenmiştir. Katılımcıların NCEP ATP III kılavuzuna göre değerlendirildikleri göz önünde bulundurulduğunda %30,6’sında MetS gelişimi söz konusudur (Stojisavljevic ve ark., 2017). Amerika’nın farklı bölgelerinin dahil edildiği bir başka prevalans çalışmasında da benzer durum görülmektedir. Toplam 6185 bireyin NCEP ATP III kriterlerine göre değerlendirilmesi sonucunda katılımcıların %30,4’ünün 3 veya daha fazla MetS tanı kriterine sahip olduğu görülmektedir (Wong-McClure ve ark., 2015). Türkiye’nin de dâhil edildiği orta doğu ülkelerinde, MetS prevalansının verildiği toplam 59 çalışmada, 154.806 bireyden alınan veriler ile gerçekleştirilen meta-analizde; yetişkinlerde ortalama görülme sıklığı %25 olarak bulunmuştur. Yanı sıra, MetS varlığında; kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve inme riskleri (RR) sırasıyla 1,74, 1,52 ve 1,76 olarak analiz edilmiştir (Ansarimoghaddam ve ark., 2018).

Çizelge 1.2’de derlenen dünyanın farklı bölgelerinde gerçekleştirilmiş prevalans çalışmaları ile kıtalara göre MetS görülme sıklıkları gösterilmiştir. Bu bağlamda

MetS'un sosyo-ekonomik ve coğrafi faktörlerden bağımsız olarak tüm dünyada önemli bir risk faktörü oluşturduğunu söylemek mümkündür.

**Çizelge 1.1.** NCEP/ATP III, IDF ve AHA/NHLBI kılavuzlarına göre MetS tanı kriterleri.

Organizasyon	MetS Tanı Kriterleri
<b>NCEP ATP III</b>	Listelenen kriterlerden 3 veya daha fazlasına sahip olmak; <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bel çevresinin erkeklerde <math>\geq 102</math> cm; kadınlarda <math>\geq 88</math> cm olması,</li><li>2. Sistolik kan basıncının <math>\geq 130</math> mmHg veya diastolik kan basıncının <math>\geq 85</math> mmHg olması veya antihipertansif kullanımı</li><li>3. Açlık kan glukozunun <math>\geq 5.6</math> mmol/L veya antidiabetik kullanımı</li><li>4. HDL kolesterolün erkeklerde <math>&lt; 1.03</math> mmol/L; kadınlarda <math>&lt; 1.30</math> mmol/L olması</li><li>5. Trigliserid düzeyinin <math>\geq 1.7</math> mmol/L olması.</li></ol>
<b>IDF</b>	Santral obezite; <ul style="list-style-type: none"><li>- Bel Çevresi Erkeklerde <math>\geq 90</math> cm</li><li>Kadınlarda <math>\geq 80</math> cm</li></ul> ile birlikte listelenen kriterlerden 2 veya daha fazlasına sahip olmak; <ol style="list-style-type: none"><li>1. -Sistolik kan basıncı <math>\geq 130</math> mmHg veya diastolik kan basıncı <math>\geq 85</math> mmHg veya antihipertansif kullanımı olması,</li><li>2. -Açlık kan glukozu <math>\geq 5.6</math> mmol/L olması veya Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı almış olmak,</li><li>3. -HDL kolesterol düzeyi; erkeklerde <math>&lt; 1.03</math> mmol/L, kadınlarda <math>&lt; 1.29</math> mmol/L olması</li><li>4. Trigliserid düzeyi <math>\geq 1.7</math> mmol/L olması.</li></ol>
<b>AHA/NHLBI</b>	Listelenen kriterlerden 3 veya daha fazlasına sahip olmak; <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bel çevresinin erkeklerde <math>\geq 102</math> cm; kadınlarda <math>\geq 88</math> cm olması (Asyalılar için erkeklerde <math>\geq 90</math> cm, kadınlarda <math>\geq 80</math> cm olarak kabul edilmektedir),</li><li>2. Sistolik kan basıncının <math>\geq 130</math> mmHg veya diastolik kan basıncının <math>\geq 85</math> mmHg olması veya antihipertansif kullanımı</li><li>3. Açlık kan glukozunun <math>\geq 5.6</math> mmol/L veya antidiabetik kullanımı</li><li>4. HDL kolesterolün erkeklerde <math>&lt; 1.03</math> mmol/L; kadınlarda <math>&lt; 1.30</math> mmol/L olması veya düşük HDL düzeyi için ilaç kullanımı.</li><li>5. Trigliserid düzeyinin <math>\geq 1.7</math> mmol/L olması veya yüksek trigliserid düzeyi için ilaç kullanımı</li></ol>

2013 yılında gerçekleştirilen TEKHARF çalışmasında yaşlara göre metabolik sendrom prevalansları kadın ve erkeklerde sırasıyla; 50 yaş ve altında %36,7, %36,5; 50-59 yaş arası %52, %48; 60-69 yaş arası %68,1, %54,3 ve 70 yaş üzeri grupta %63,5, %42 olarak belirtilmektedir (Onat ve ark., 2013). Ülkemizdeki MetS

durumunu değerlendiren 2018’de yayınlanmış bir meta-analizde son 15 yılda Türkiye’de gerçekleştirilen MetS ilişkili çalışmalarla birlikte Sağlık Bakanlığı ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verileri değerlendirilmiştir. NCEP ATP III kılavuzu ile değerlendirme yapılan çalışmaların sonuçlarının randomize etki modeli ile analiz edilen havuz veride, MetS prevalansı %32,9 oranında (n=34893) bulunmuştur. IDF kriterleri ile gerçekleştirilmiş çalışmaların randomize etki modeli ile analizine göre ise MetS prevalansı %43,3 (n=8568) olarak saptanmıştır. Ulaşılan sonuçların cinsiyete göre değerlendirilmesi ile, ülkemizde her 4 erkekten 1’inde ve her 3 kadından 1’inde MetS gözleendiği belirtilmiştir (Abacı ve ark., 2018). Bu verilere göre ülkemizde MetS’un önemli bir sağlık problemi oluşturduğunu söylemek mümkündür.

**Çizelge 1.2.** Dünyanın farklı bölgelerine göre MetS prevalansları.

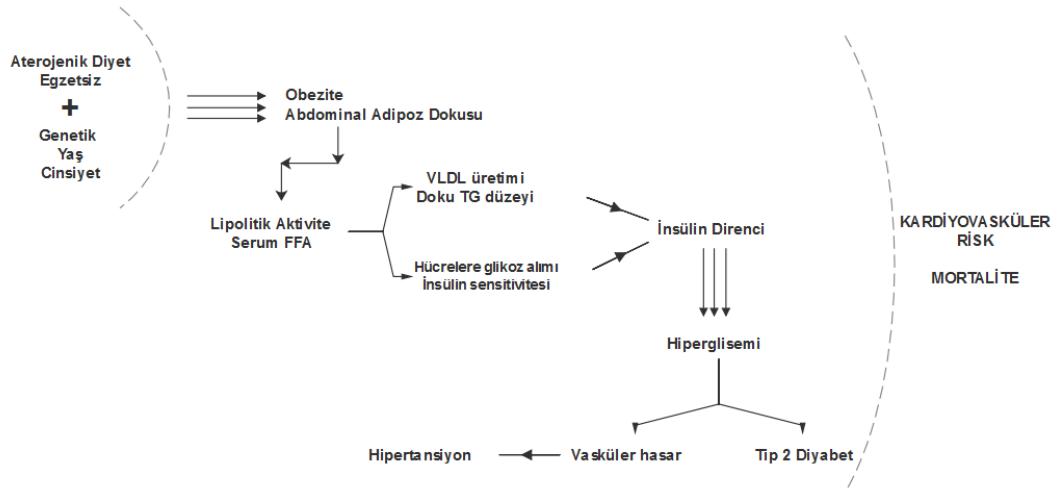
<b>Bölge</b>	<b>(Çalışma yazarı ve yılı)</b>	<b>Metabolik Sendrom Prevalansı</b>
<b>Avrupa</b>	(van Vliet-Ostapchouk ve ark., 2014)	11,6 - 26,3
<b>Orta Doğu</b>	(Sliem ve ark., 2012)	13,6 - 36,3
<b>Amerika</b>	(Wong-McClure ve ark., 2015)	23,0 - 35,1
<b>Asya-Pasifik</b>	(Ranasinghe ve ark., 2017)	11,9 - 37,1
<b>Afrika</b>	(Okafor, 2012)	26,1

## **1.2. Metabolik Sendrom Gelişimi ve Bileşenleri**

MetS patolojisi Rochlani ve Pothineni’nin derlemesinde besin alımı artışı ve fiziksel aktivite yetersizliği ile gelişen visceral adipozite ile serbest yağ asitleri, lipogenez ve trigliserid düzeylerinde artış, kasların glukoz uptake’inde ve insülin duyarlılığında azalma ile karakterize insülin direnci; inflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ ,

IL-6), CRP ve fibrinojende artış, anjiyotensin II tip 2 reseptöründe artışa bağlı renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve artan reaktif oksijen radikallerine bağlı okside-LDL artışı ile gelişen kronik inflamasyon ve adipokinlerde leptin düzeyinde artış, adiponektin düzeyinde azalma ile meydana gelen bir nörohumoral aktivasyon süreci olarak özetlenmiştir (Rochlani ve ark., 2017).

MetS patolojisinin merkezinde abdominal obeziteye bağlı olarak gelişen insülin direnci olduğu kabul edilmektedir. Fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet; genetik, etnik özellikler, yaş ve cinsiyete bağlı nedenlerle birleşerek yağ dokusunda artışla birlikte obezite/santral obezite sonucunu doğurmaktadır (Alberti ve ark., 2009). Artan adipoz dokusundan kaynaklanan serbest yağ asidi turnoverında artış meydana gelir. Bu durum, adipoz dokunun lipolizinden ileri gelmektedir (Hellmuth ve ark., 2013). Dolaşımda artan serbest yağ asidi, VLDL üretimi ve dokulardaki TG miktarının artışı ile sonuçlanır. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler ve sitokinler aracılığı ile MetS'un patogeneziinde önemli bir role sahip olan düşük düzey inflamatuvar süreç devreye girmiş olur. Aynı zamanda, serbest yağ asidi artışına bağlı olarak hücrelerin glukoz alımı sınırlanmaktadır. İnsülin sensitivitesinin azalmasına bağlı olarak insülin direnci gelir. İnsülin direnci gelişen bireyler, MetS hastalığına aday haline gelir. İnsülin direnci sonucunda hücrelere glukoz alımının azalması ile kan glukoz düzeyi yükselme eğilimine gider ve MetS'un önemli bir komponenti olan Tip 2 Diyabet'in temelleri atılmış olur. Kanda artan glukoz renal damarlar da dahil olmak üzere vasküler hasara sebebiyet verir. Renal damarlarda meydana gelen hasarlanma ile sodyum tutulumu artar. MetS'un diğer parametresi olarak kabul edilen hipertansiyon gelişimine uygun zemin hazırlanmış olur. Mevcut fizyopatolojik süreçlerin kardiyovasküler problemlere ve mortalite riskinde artışa sebebiyet verdiği bilinmektedir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Metabolik sendrom patogenezi (Alberti ve ark., 2009).

### 1.2.1. Santral Obezite

MetS'un tanı kriterlerini veren farklı kılavuzların her birinde kabul edilen parametreler arasında (Çizelge 1.1) abdominal obezitenin bulunduğu görülmektedir. Şekil 1.1'de özetlenen mekanizmada da MetS gelişiminde, obezitenin kilit rolü gösterilmektedir. Obezite, aterojenik karakterde olan sağlıksız diyet örüntüsü, sedanter yaşam, genetik ve çevresel faktörlerin farklı oranlardaki etkileri ile gelişmektedir ve tüm dünyada yaygın bir epidemiyolojik problem halini almıştır. Ülkemizde gerçekleştirilen 2018 tarihli bir meta-analiz çalışmasında, son 15 yılın obezite ve bel çevresi verileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre BKİ ortalaması kadınlarda 28,2 kg/m<sup>2</sup>, erkeklerde 26,5 olarak bulunmuştur. Bel çevresi değerleri (n: 66591) kadınlarda 89,72 cm, erkeklerde 93,57 cm olarak saptanmıştır. Genel olarak obezite prevalansı değerlendirildiğinde (n: 106553) kadınların %33,2'si, erkeklerin %18,2'sinin obez olduğu görülmüştür. Abdominal obezite prevalansının ise (n: 62331) kadınlarda %50,8; erkeklerde %20,8 olduğu belirtilmiştir (Ural ve ark., 2018). Türkiye'de 1990–1995 yıllarında çocuklardaki ve gençlerdeki obezite oranının %0,7'den, 2011-2015 yıllarında %7,3'e yükseldiği gösterilmiştir. Bu artış, gelecek yıllarda yetişkin bireylerde görülecek kronik hastalıklar ve MetS için önemli bir risk oluşturmaktadır (Alper ve ark., 2018).

Obezitenin MetS'a doğru ilerleyen patoloji mekanizmasının temeli, artan yağ dokusunun, dinamik ve endokrin faaliyetleri olan bir doku olmasıdır. Artan yağ dokusunda birçok adipokinin sentezlendiği bilinmektedir. Yaygın bilinen adipokinler kaynakları ile birlikte Çizelge 1.3'te gösterilmiştir (Ouchi ve ark., 2011). Bu adipokinlerden birçoğu, obezite ve MetS'da görülen düşük düzey inflamatuvar sürece yol açmaktadır. Bu inflamatuvar süreç, makrofajların adipoz dokuya göçü ve infiltrasyonu ile adipoz dokunun adipokin ve sitokin profilinin ilerlemesi ile ilişkilidir. Obez bireylerde adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunun incelendiği çalışmada total adipoz makrofaj içeriğinin HOMA-IR ve insülin ile pozitif korelasyon, plazma adiponektin seviyesi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. 77 obez birey ile yapılan çalışmada 50'sinde makrofaj infiltrasyonu gösterilmiş ve bu bireylerin inflamatuvar aktifliği mevcutken; 27 bireyin adipoz dokusu makrofaj açısından temiz bulunmuş ve inflamatuvar aktivite görülmemiştir. İki grup arasında TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonu anlamlı oranda farklı bulunmuştur (Apovian ve ark., 2008). MetS'da obezitenin yol açtığı inflamatuvar sürecin vasküler inflamasyonda etkisi olduğu, obezite probleminin ortadan kaldırılmasıyla bu sitokinlerde gözlenen düşüşler üzerinden açıklanmıştır. 60 obez kadın ile gerçekleştirilen çalışmada yaşam tarzı değişikliği ile sağlanan kilo kaybının IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeylerindeki anlamlı düşüşler ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra adiponektin seviyelerinde de anlamlı oranda artışla ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda serbest yağ asitleri, IL-6 seviyesi ve adiponektin seviyelerindeki kilo kaybı ile oluşan anlamlı değişimlerin insülin sensitivitesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Esposito ve ark., 2003b).

**Çizelge 1.3.** Adipokin kaynakları, hedef bölgeleri ve etkileri (Ouchi ve ark., 2011).

<b>Adipokin</b>	<b>Temel Kaynağı</b>	<b>Bağlandığı temel reseptör veya protein</b>	<b>Temel Etkisi</b>
<b>Leptin</b>	Adiposit	Leptin reseptörü	Merkezi sinir sistemi üzerinden iştah kontrolü
<b>Resisit</b>	Periferel kan mononükleer hücreleri (insan), adiposit (rodent)	Bilinmiyor	İnsülin direncini artırır ve makrofajlardan salınan IL-6 ve TNF- $\alpha$ ile inflamasyon artışı
<b>RBP-4</b>	Karaciğer, adiposit, makrofaj	Retinol (A vitamini), transthyretin	Sistemik insülin direncinde etkisi vardır
<b>Lipocalin 2</b>	Adiposit, makrofaj	Bilinmiyor	Adiposit kaynaklı TNF- $\alpha$ üzerinden insülin direncine ve inflamasyona neden olur
<b>ANGPTL2</b>	Adiposit ve diğer hücreler	Bilinmiyor	Lokal ve vasküler inflamasyon
<b>TNF</b>	Adiposit, stromal vasküler fraksiyon hücreleri	TNF reseptörü	İnflamasyon ve insülin sinyal antagonizmi
<b>IL-6</b>	Adiposit, stromal vasküler fraksiyon hücreleri, karaciğer, kas	IL-6	Kaynağına ve hedef organa göre değişiklik gösterir.
<b>IL-18</b>	Stromal vasküler fraksiyon hücreleri	IL-18 reseptörü, IL-18 bağlayan protein	Kan spektrumlu inflamasyon
<b>CCL2</b>	Adiposit, stromal vasküler fraksiyon hücreleri	CCR2	Monositlerin indüklenmesi
<b>CXCL5</b>	Stromal vasküler fraksiyon hücreleri (makrofaj)	CXCR2	JAK-STAT yolu üzerinden insülin sinyali antagonizmi
<b>NAMPT</b>	Adiposit, makrofaj, diğer hücreler	Bilinmiyor	Monosit kemotaktik aktivitesi
<b>Adiponektin</b>	Adiposit	Adiponektin reseptörleri 1-2, T-cadherin, calreticulin- CD91	İnsülin sensitivitesinde artma, anti-inflamatuvar etki
<b>SFRP5</b>	Adiposit	WNT5a	Proinflamatuvar WNT sinyalinin supresyonu

Abdominal yağ dokusunun, subkutan yağ dokusundan daha fazla sitokin sentezlediği bilinmektedir. Bu süreçte viseral adipoz dokunun monosit kemoatraktan protein – 1(MKP-1) sentezinin subkutan dokudan daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada bu yağ dokularında CD68 mRNA sentezinin viseral adipoz dokuda subkutana göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Bruun ve ark., 2005). MKP-1 vasıtasıyla makrofajların viseral adipoz dokuya infiltrasyonları kolaylaşacağı için

inflamatuvar süreç ve adipokin salgıların visceral yağ dokusunda daha yüksek olması beklenebilir. Visceral ve subkutanöz adipoz dokularından salgılanan adipokinlerin tip 2 diyabet ile ilişkili olarak gerçekleştirilen çalışmada, özellikle TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8 sitokinlerinin dokulardaki mRNA ekspresyonları incelenmiş ve açlık glukozu ile ilişkili bulunmuş ve visceral adipoz dokuda sitokin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Samaras ve ark., 2010). Bu özelliği, MetS tanı kriterleri arasında obezite yerine spesifik olarak santral obezitenin varlığını açıklamaktadır. Yanı sıra artan yağ dokusunda lipolitik aktiviteye bağlı olarak salınan serbest yağ asitleri artışı da obezite ile başlayan metabolik disfonksiyonlar serisinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Bu mekanizmaların devam etmesi MetS'un diğer parametrelerinin oluşumuna katkı sağlamaktadır.

### **1.2.2. Metabolik İnflamasyon ve İnsülin Direnci**

MetS'un özellikle endotelial ve kardiyovasküler etkiler olmak üzere tüm komponentlerinin etki mekanizmalarında inflamatuvar sürecin hakim olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda MetS'un sebep olduğu düşük seviyede seyreden inflamasyon, "Metaflamasyon" olarak da isimlendirildiği görülmektedir (Mastrocola ve ark., 2018). Srikanthan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik derlemede MetS'da pro-inflamatuvar sitokinler (IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) ve pro-oksidan bileşenler (okside LDL ve ürik asit) artarken (Kassem ve Salah 2016), antiinflamatuvar sitokinler (örn., IL-10) ve antioksidan bileşenlerin (Paraoksanaz-1) azaldığını gösteren çalışmalara değinilmiştir (Srikanthan ve ark., 2016). MetS'da bu bileşenlerin mekanizmaları bireysel olarak incelendiğinde, genellikle MetS'da artan adipositlerin M1 makrofaj popülasyonunu artırmasıyla, M1 makrofajları tarafından ekspresyonu arttığı bilinen IL-6'nın (Aroor ve ark., 2013) etkilerinin üzerinde durulduğu görülmektedir. Artan M1 makrofajlardan IL-6 dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar ajan sekresyonu gerçekleştiği ve MetS bulgularının şiddetlenmesinde IL-6 artışı ile aktive olan mTOR ve protein kinaz C (PKC) yollarının tetiklediği insülin direnci vurgulanmaktadır (Bremer ve ark., 2011, Srikanthan ve ark., 2016). MetS varlığı ile IL-6 ilişkisinin incelendiği 221'i MetS'lu

olan toplam 563 katılımcı ile gerçekleştirilen çalışmada IL-6 ve IL-6'nın membran reseptörleri olan "soluble interleukin-6 receptor"(sIL-6r) ve "soluble glycoprotein 130"(sGP130)'un anlamlı ölçüde artışının ve MetS komponentleri olarak izlenen hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve açlık kan glukozu yüksekliği ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir ( $p<0,05$ ). Aynı zamanda IL-6 ve belirtilen reseptörlerinin endotelial disfonksiyonun göstergelerinden olduğu bilinen e-selectin, "intercellular adhesion molecule -1"(ICAM-1) ve "vascular cell adhesion molecule-1"(VCAM-1) ile korelasyon gösterdiği ( $p<0,05$ ) vurgulanmıştır (Weiss ve ark., 2013).

Bir diğer proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın da, MetS'da artan adipoz doku ve santral obezite nedeniyle, adipositlerden diğer proinflamatuvar sitokinler ile birlikte salınımı söz konusudur ve insülin direncini oluşturan farklı yolları uyardığı bilinmektedir (Indulekha ve ark., 2011, Srikanthan ve ark., 2016). MetS'lu bireyler ve sağlıklı kontrollerinde gerçekleştirilen bir çalışmada kan basıncı ile TNF- $\alpha$  reseptörleri arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (Musialik 2012). MetS gelişiminde artan adipoz dokuların ön planda olan endokrin etkilerinin gösterildiği bir çalışmada ise MetS'a bağlı koroner arter hastalığının ilerleyişinin daha iyi anlaşılabilmesi için 37'si MetS'lu toplam 60 bireyden alınan epikardiyal adipoz doku, parakardiyal adipoz doku ve subkutanöz adipoz doku örnekleri incelendiğinde; MetS'lu grubun dokularındaki leptin ve TNF- $\alpha$  gen ekspresyon düzeyleri sağlıklı kontrole göre yüksek bulunurken, adiponektin gen ekspresyonları düşük gözlenmiştir (Gormez ve ark., 2011).

IL-6 ve TNF- $\alpha$  pro-inflamatuvar sitokinlerinin yanı sıra anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un, kronik ve metabolik hastalıklarla ters yönlü ilişkisi nedeniyle incelendiği görülmektedir. Bu doğrultuda MetS'da artan pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanamamasının hastalığın progresif bir şekilde ilerleyişine sebep olabildiği düşünülmektedir (Srikanthan ve ark., 2016). MetS ve koroner arter hastalığı olan ve olmayan toplam 178 katılımcı ile gerçekleştirilen çalışmada inflamatuvar gen ekspresyonları incelendiğinde IL-10 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüş olduğu saptanmış ve bu anlamlılığın diğer faktörlerin dışlanmasıyla da devam ettiği belirtilmiştir ( $p=0,007$ )(Nair ve ark., 2017). "Leiden 85+" çalışmasında düşük düzey IL-10 üretimi yaşlı bireylerde MetS ve Tip2 DM

görülme sıklığı ve hastalık bileşenleri ile ilişkili bulunmuştur (van Exel ve ark., 2002). 2003 yılında MetS'lu obez kadınlarda (Esposito ve ark., 2003a) ve 312 Koreli yetişkinde (Choi ve ark., 2007) gerçekleştirilen çalışmalarda benzer ilişki görülmektedir. Kim ve ark (2004) IL-6'nın ve IL-10'un insülin sensitivitesi üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Akut IL-6 uygulaması ile farelerde karaciğerde insülin ile uyarılan insülin reseptör substrat-2 aracılı fosfotidil-inositol 3 (PI3) kinaz aktivitesinin baskılandığı; kasta ise insülin reseptör substrat 1 aracılı PI3'te meydana gelen defektler meydana getirerek insüline bağlı glukoz alımının azaldığını bulmuşlardır. Öte yandan IL-6 ile birlikte IL-10 uygulanmasının IL-6'nın oluşturduğu karaciğerde ve kasta insülin aktivitesi ve sinyalindeki bozulmalara karşı koruyucu etki gösterdiği görülmüştür (Kim ve ark., 2004). 27 628 kişilik kohort çalışmasında IL-6 ile CRP seviyelerinin tip 2 diyabetin farklı parametreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu korelasyonlar arasında en belirgin olanlardan biri de açlık insülin seviyeleri ile IL-6 arasında olduğu görülmüştür (Pradhan ve ark., 2001). Yapılan çalışmalar sonucu ulaşılan verilere göre MetS'un metabolik inflamasyona sebep olması nedeniyle artan sitokin yanıtlarının insülin direnci ve Tip 2 diyabet gelişimi mekanizmalarıyla ilişkisi olduğu düşünülebilir.

### **1.2.3. Dislipidemi ve Hipertansiyon**

MetS'un kardiyovasküler çıktılarını oluşturan en temel bileşenleri olarak dislipidemi ve hipertansiyon sıralanabilir. MetS'daki dislipidemi profili temel olarak artmış serbest yağ asitleri, artmış trigliserid düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek LDL kolesterol düzeyi ve yüksek apolipoprotein B düzeyleri ile karakterizedir (Ginsberg ve Huang 2000). MetS'da görülen dislipideminin insülin direnci kaynaklı olduğu söylenebilir. İnsülinin VLDL üretiminin birçok basamağında rol oynadığı bilinmektedir. Adipoz dokuda hormon duyarlı lipaz aktivitesini inhibe ederek lipolizi baskılayan insülin, trigliserid kaynaklı serbest yağ asidi sirkülasyonunu artırır (Avramoglu ve ark., 2006). İnsülin direnci gelişen adipoz doku kaynaklı dolaşımda artan serbest yağ asitleri karaciğere dönerek trigliserid sentezini artırır (Chahil ve Ginsberg 2006). Artan trigliseridler beraberinde Apolipoprotein B

ve mTORC1 yolağı uyarısı artışı ile VLDL sentezini tetikler. Böylelikle bireyde dislipideminin tanı belirteçleri görülmeye başlar (Haas ve ark., 2013).

MetS seyrinde sürekli ve artan şekilde varlığını sürdüren kronik inflamasyonun, dislipidemi ile dolaşım düzeyleri artan LDL-VLDL ile kombine etkisi MetS'un hipertansiyon ayağının oluşmasına katkı sağlamaktadır. Oksidatif teori olarak adlandırılan lipid ve lipoprotein oksidasyonuna dayandırılan ateroskleroz süreci hem dislipidemi hem de hipertansiyon gelişim mekanizmaları ile bağlantılıdır (Jessup ve ark., 2004). Okside-LDL'lerin endotel tabakaya tutunması ile makrofajların alana göçü gerçekleşir. Makrofajlar bir yandan subendotelyal alanda lipid birikimini artırırken bir diğer yandan inflamatuvar sürecin artışına sebep olmaktadır. Aktive olan endotel hücrelerinden makrofaj-koloni stimüle eden faktör salınımı sürecin abartılı seyrini tetikler (Hurtubise ve ark., 2016). Damar yüzeyindeki düz kas hücrelerinin kontraktıl karakterini kaybedip pro-inflamatuvar karaktere dönüşümü damar elastikiyetini azaltır. Özellikle, düz kas hücrelerinden kollajen tip 1 ve VCAM-1 üretimi ve ekstraselüler matris yapısının değişimi artmış plak oluşumuna neden olur (Orr ve ark., 2009). Bu durumda MetS'un dislipidemi ve hipertansiyon bileşenlerinin birlikte seyri ile ateroskleroz gelişimi gerçekleşir.

### **1.3. Çinko ve Bakırın Metabolik Sendrom ile İlişkisi**

Çinko ve bakırın özellikle inflamatuvar süreçle birlikte değişimi veya inflamatuvar sürece etkisi nedeniyle MetS ile ilişkilerinin aydınlatılmasının hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. MetS'lu bireylerde çinko homeostazında gerçekleşen değişiklikler Freitas ve arkadaşlarının çalışmasında serum çinko düzeyi, eritrosit çinko düzeyi, çinko alımı ve üriner çinko düzeyleri olmak üzere 4 başlıkta incelenmiştir. 88'i MetS'lu olmak üzere toplam 125 katılımcı ile oluşturulan deney ve kontrol gruplarından elde edilen verilere göre; MetS'lu bireylerde çinko alımının daha az olmasına ( $p < 0,001$ ) karşın serum çinko değerlerinin etkilenmediği ( $p = 0,783$ ) belirlenmiştir. Ancak eritrosit çinko düzeyleri

( $p<0,001$ ) ve üriner çinko atımları ( $p=0,008$ ) MetS'lu bireylerde anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçların MetS'un kardiyometabolik riskleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde üriner çinko düzeyleri ile bel çevresi, açlık kan glukoz düzeyleri, trigliserid düzeyleri, insülin direnci, glukozlanmış hemoglobin ve yüksek C-reaktif protein seviyeleri ile ilişkili olabileceği görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Freitas ve ark., 2017). 2018 yılında gerçekleştirilen serum çinko düzeyleri ile MetS ilişkisinin değerlendirildiği toplam 11 çalışmayı içeren bir meta-analizin sonuçlarına göre ise MetS'lulardan oluşan grupta kontrole göre anlamlı düzeyde serum çinko yüksekliği saptanırken ( $p<0,001$ ) çalışmaların düzeltilmiş çoklu değişken analizlerinde bu farkın ortadan kalktığı belirtilmiştir. Zhang ve arkadaşları, gerçekleştirdikleri meta-analizin sonucunda bu ilişkinin belirsiz olduğunu ve çinko ile MetS arasındaki ilişkinin anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (Zhang ve Zhang 2018). MetS'un özellikle kardiyovasküler çıktılardan sorumlu olan inflamatuvar sürecin endotelial fonksiyonda yarattığı değişiklikler düşünüldüğünde, eser elementlerin MetS'da damar üzerindeki etkilerinin önem taşıdığı anlaşılmaktadır.. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptör gen ekspresyonu üzerinde diyetteki eser elementlerin etkisi incelendiğinde, MetS'lu bireylerde rs6921438 alleli ile kısıtlı çinko alımı ilişkili bulunmuştur (Hoseini ve ark., 2018). Bu çalışmalarda MetS ile çinko alımı veya serum ve eritrosit çinko düzeyleri ilişkilendirilmiş ancak MetS'un dokulardaki çinko birikimi ile ilişkisi araştırılmamıştır.

Çinkonun MetS üzerindeki potansiyel etkisini anlamak için gerçekleştirilen hayvan çalışmasında; normal (20 mg/kg = kontrol grubu), yüksek (40 mg/kg) ve çok yüksek (80 mg/kg) çinko içeren semisentetik yüksek sükrözlu-yüksek yağlı diyet uygulanan ratlarda çinko düzeyi ile kilo alımının korele olduğu görülmüştür. Arteriyel kan basıncının yüksek çinko alan gruplarda kontrol grubuna göre arttığı ve kan parametrelerinde glukoz, trigliserid, total lipid, kolesterol, LDL, VLDL, insülin, kortizol artışı gözlenirken HDL, T3, T4 ve TSH seviyelerinde düşüklük belirlenmiştir. Aynı zamanda gerçekleştirilen eser element tayini ile serumda çinko ve bakır seviyelerinin arttığı; karaciğerde ise çinko artarken bakır düzeyinin azaldığı saptanmıştır (Taneja ve ark., 2006).

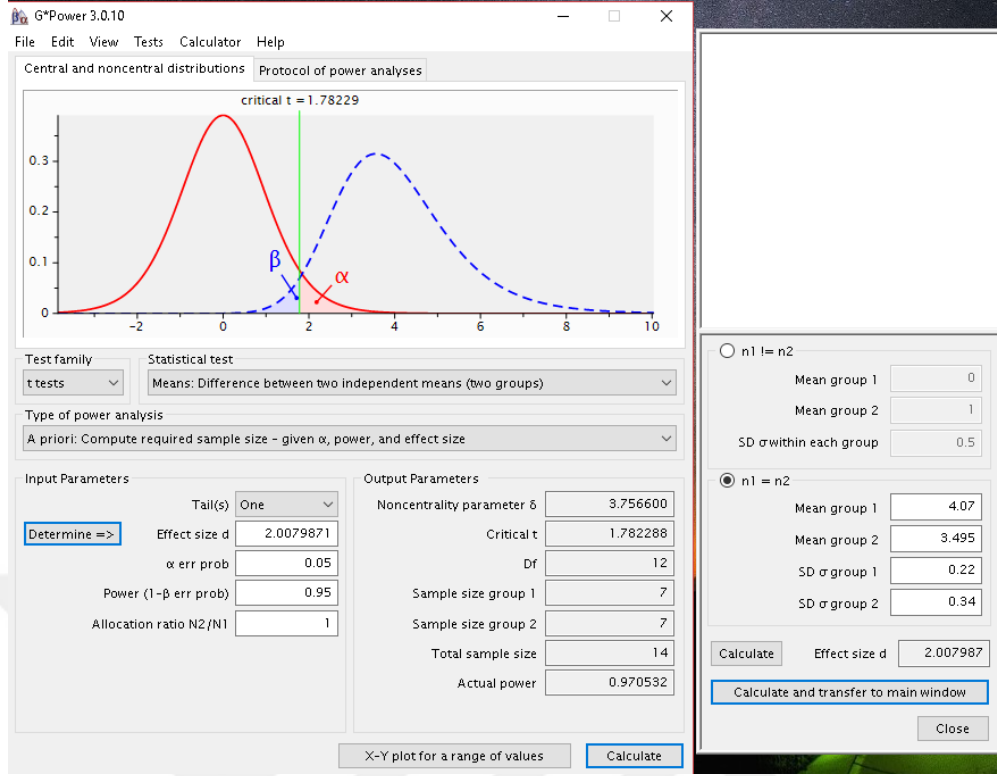
Diyetle bakır alımının MetS üzerindeki etkisi kapsamlı bir kohort çalışması “Harbin Cohort Study on Diet, Nutrition, and Chronic Non-Communicable Diseases (HDNNCDS)” ile incelenmiş ve bakır alımının MetS riskini azaltıcı bir etmen olabileceği düşünülmüştür (Qu ve ark., 2018). Ancak özellikle hayvanlarda yapılan obezite ve yağlı karaciğer deney dizaynlarının bakır homeostazı üzerinde değişikliklere yol açabileceği gösterilmektedir. Non-alkolik karaciğer hastalığında, karaciğer dokusundaki bakır düzeylerinin incelendiği çalışmada; farelerin, karaciğer eser elementlerinin, obezite ile artan karaciğer yağ dokusu kaynaklı olarak göreceli bir azalma gösterme olasılığını ortadan kaldırmak için, hem obez grubun hem de kontrol grubunun karaciğer dokularından doğrudan ve yağından arındırılmış olmak üzere 4 grupta ölçümler yapılmıştır. Doğrudan yapılan ölçümlerde obez farelerin karaciğerlerinde kontrole göre daha düşük düzeyde eser elementler gözlenirken, yağından arındırılmış karaciğer kıyaslamalarında da bakır düzeyinin anlamlı oranda düşük saptandığı vurgulanmıştır ( $p=0,0059$ ). Bu sonuçlardan yola çıkılarak obeziteye bağlı non-alkolik karaciğer hastalığının, saptanan bakır düzeyi düşüklüğü ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Church ve ark., 2015). Bakır yetersizliği oluşturacak şekilde diyet uygulanan ratlarda karaciğer trigliserid düzeyinin anlamlı oranda arttığı ( $p<0,001$ ) ve çalışmada bakır yetersizliği oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde karaciğer bakır düzeyinin düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Al-Othman ve ark., 1993). Bakır yetersiz beslenen ratlarda görülen lipid profilindeki bozulmalar ve karaciğer dokusundaki bakır düzeyinde azalma potansiyel bir ilişkiyi işaret etmektedir.

Çinko ve bakırın MetS ve MetS bileşenleri ile ilişkili olduğu yukarıda sözü edilen çalışmalar ile desteklenmektedir. Ancak MetS’da doku çinko ve bakır düzeylerinin incelendiği bir çalışmanın olmaması, doku düzeyindeki inflamatuvar belirteçler ile olası eser element değişimlerinin henüz değerlendirilmemiş olması, bu çalışmanın MetS patolojisinin ve sonuçlarının anlaşılmasında önemli bir yeri olacağını göstermektedir. Bu çalışma ile MetS gelişiminde karaciğer, böbrek, kalp, pankreas, damar ve yağ dokusu olmak üzere belirlenen vital organlardaki çinko ve bakır düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Örneklem Sayısı Belirlenmesi

Örneklem sayısının hesaplanması için “Early High-Fat Feeding Induces Alteration of Eser Element Content in Tissues of Juvenile Male Wistar Rats” adlı çalışmadan yüksek yağlı diyet ile obezite geliştirilen ve kontrol grubundaki ratların karaciğer dokusundaki bakır elementi verileri kullanılarak güç hesabı yapılmıştır. G\*Power-3.0.10 programı kullanılarak yapılan analiz ile %95 güçte  $\alpha$  hatası 0.05 olacak şekilde gruptaki minimum örneklem sayısı 7 olarak bulunmuştur (Şekil 2.1) (Tinkov ve ark., 2017). Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun 2019-5-50 numaralı kararı ile çalışma için gereken etik izin alınmıştır.



Şekil 2.1. Güç analizi sonucu.

## 2.2. Metabolik Sendrom Oluşturulması

Örnekleme analizine göre metabolik sendrom ve kontrol grubu için grup başı n sayısı 7 ve erkek Wistar türü sıçan olarak belirlenmiştir. İki grup için de deney hayvanları 2 aylık iken çalışmaya dahil edilmiş ve 16 hafta boyunca deney prosedürüne uygun olarak yetiştirilmiştir. Metabolik sendrom oluşturulması için 7 hayvan, 16 hafta boyunca içme suyu yerine %32'lik sükröz çözeltisi verilip ad libitum şekilde beslenmiştir. Kontrol grubu için 7 hayvan aynı süre boyunca sükröz ilavesi olmadan ad libitum yem ve su verilerek beslenmiştir. Her iki grup da 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüde 6 aylık oluncaya dek yetiştirilmiştir. Hayvanlar 6. ayını doldurduğunda, gereken dokular alınmak üzere 30 mg/kg tiyopental uygulaması ile ötanazi yapılmıştır (Okatan ve ark., 2016).

### **2.3. Doku Örneklerinin Alınması**

Belirlenen protokol ile yetiştirilen hayvanların, 30 mg/kg tiyopental uygulaması ile gerçekleştirilecek anestezi altında cerrahi yöntemler ile sırası ile kalp, damar, pankreas, karaciğer, böbrek ve yağ dokuları alınmıştır. Dokular, eser element tayini ve sitokin ölçümü uygulamalarına kadar -80 derecede saklanmıştır.

### **2.4. Dokuların Eser Element Tayini İçin Hazırlanması**

Belirlenen dokuların 105°C'de kuru ısıda 1 saat kurutulmasının ardından 1:1 oranında nitrik asit (Sigma Aldrich, ABD) ve perklorik asit (Merck, Almanya) içeren çözeltide kaynatılarak solid formunun çözülmesi sağlanmıştır. Uygun dilüsyon katsayısı belirlenerek atomik absorpsiyon spektroskopisinde eser element tayini için hazır hale getirilmiştir (Vayenas ve ark., 1998).

### **2.5. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi**

Atomik absorpsiyon spektroskopi yöntemi için Perkin Elmer AAnalyst 800 cihazı ve "WinLab32" programı kullanılmıştır. Her bir eser elementin standart solüsyonlarının verilmesinin ardından oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile her örneğin 2'şer tekrarlı ölçümü gerçekleştirilmiştir (ThePerkin-ElmerCorporation 1996).

### **2.6. Sitokin Düzey Tayini**

Örneklerin RIPA tamponu ile uygun dilüsyonda homojenize edilmesinin ardından IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-10 sitokinlerinin, immün tabanlı ELISA yöntemi ile ticari olarak temin edilen olan ELISA kitlerinin (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanım talimatlarına uyularak ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

## 2.7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 25 programı kullanılmıştır. Doku sitokin ve çinko-bakır düzeylerinin dağılımı normal bulunmuştur. Gruplar arası değerlendirmeler T-testi, One-way Anova, anlamlılığın hangi gruptan kaynaklı olduğunu belirlemek için Post-Hoc Tukey ve Tamhane testleri uygulanarak geręekleştirilmiştir. Parametreler arasındaki ilişki düzey ve Őiddetini belirlemek için korelasyon analizi Pearson testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri <0,05 olarak belirlenmiştir. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Grafikler için GraphPad Prism 6 programı kullanılmıştır.



### 3. BULGULAR

Yapılan çalışmada 2 aylık 14 hayvanın kontrol ve MetS gruplarını oluşturacak şekilde 16 hafta boyunca uygun diyetlerle beslenmesinin ardından ötanazi yapılmıştır. Hayvanlar ötanazi öncesinde 8 saat aç bırakılmış ve kan şekerleri ve insülin değerleri ölçülmüştür. Ratlara ait temel bilgiler Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Grupların ağırlık, açlık kan şekeri ve insülin değerleri.

	<b>Kontrol (n=7)</b>	<b>MetS (n=7)</b>	<b>p</b>
<b>Ağırlık (g)</b>	310±8	356±7	<b>0,002</b>
<b>Açlık Kan Şekeri (mg/dl)</b>	90±4	120±6	<b>0,002</b>
<b>İnsülin (ng/ml)</b>	1,6 ±0,6	3,1±0,3	<b>0,018</b>

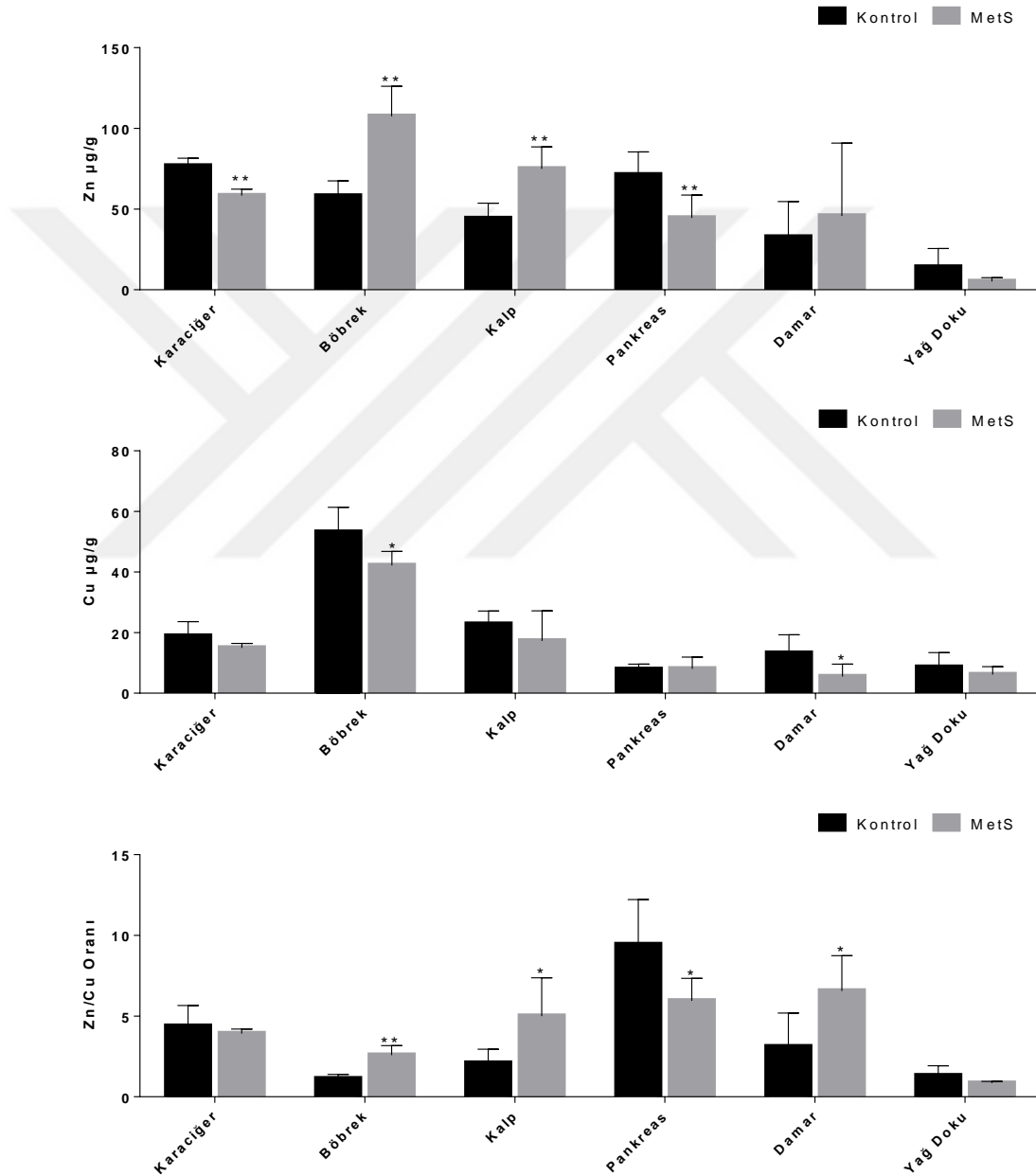
Kontrol grubu ve MetS grubundaki ratların karaciğer, böbrek, kalp, damar, pankreas ve yağ dokusunda, atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçülen doku çinko ve bakır değerleri ile Zn/Cu oranı Çizelge 4'te listelenmiştir. Şekil 3.1.'de her bir doku için MetS ile birlikte gerçekleşen eser element düzeyindeki değişiklik grafikleştirilmiştir.

**Çizelge 3.2.** Dokuların çinko ve bakır düzeyleri ( $\mu\text{g/g}$ ) ile çinko/bakır oranları.

		<b>Kontrol</b>	<b>MetS</b>	<b>P</b>
<b>Karaciğer</b>	<b>Zn <math>\mu\text{g/g}</math></b>	76,73 $\pm$ 4,790	58,38 $\pm$ 3,922	<b>0,000</b>
	<b>Cu <math>\mu\text{g/g}</math></b>	18,86 $\pm$ 4,773	14,98 $\pm$ 1,460	0,086
	<b>Zn/Cu</b>	4,37 $\pm$ 1,287	3,92 $\pm$ 0,279	0,106
<b>Böbrek</b>	<b>Zn <math>\mu\text{g/g}</math></b>	58,16 $\pm$ 9,307	107,48 $\pm$ 18,577	<b>0,000</b>
	<b>Cu <math>\mu\text{g/g}</math></b>	53,17 $\pm$ 8,204	42,15 $\pm$ 4,670	<b>0,017</b>
	<b>Zn/Cu</b>	1,12 $\pm$ 0,263	2,58 $\pm$ 0,583	<b>0,000</b>
<b>Kalp</b>	<b>Zn <math>\mu\text{g/g}</math></b>	44,15 $\pm$ 9,539	74,93 $\pm$ 13,609	<b>0,001</b>
	<b>Cu <math>\mu\text{g/g}</math></b>	22,80 $\pm$ 4,317	17,25 $\pm$ 9,918	0,237
	<b>Zn/Cu</b>	2,09 $\pm$ 0,854	4,99 $\pm$ 2,373	<b>0,029</b>
<b>Pankreas</b>	<b>Zn <math>\mu\text{g/g}</math></b>	71,30 $\pm$ 14,126	44,48 $\pm$ 14,147	<b>0,008</b>
	<b>Cu <math>\mu\text{g/g}</math></b>	7,89 $\pm$ 1,693	8,038 $\pm$ 3,870	0,932
	<b>Zn/Cu</b>	9,43 $\pm$ 2,778	5,94 $\pm$ 1,396	<b>0,020</b>
<b>Damar</b>	<b>Zn <math>\mu\text{g/g}</math></b>	32,67 $\pm$ 21,940	45,75 $\pm$ 45,08	0,537
	<b>Cu <math>\mu\text{g/g}</math></b>	13,23 $\pm$ 6,065	5,47 $\pm$ 4,138	<b>0,027</b>
	<b>Zn/Cu</b>	3,104 $\pm$ 2,089	6,56 $\pm$ 2,17	<b>0,018</b>
<b>Yağ Dokusu</b>	<b>Zn <math>\mu\text{g/g}</math></b>	14,10 $\pm$ 11,460	5,13 $\pm$ 2,354	0,156
	<b>Cu <math>\mu\text{g/g}</math></b>	8,58 $\pm$ 4,810	6,17 $\pm$ 2,582	0,353
	<b>Zn/Cu</b>	1,31 $\pm$ 0,615	0,84 $\pm$ 0,104	0,168

MetS ve kontrol gruplarında gerçekleştirilen eser element incelemelerine göre karaciğer dokusunda çinko düzeyi azalırken ( $p=0,000$ ), bakır düzeyinin değişmediği ancak azalma eğiliminde olduğu saptanmıştır (0,086). Karaciğer dokusundaki Zn/Cu oranında MetS ile anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Böbrek çinko düzeyi MetS grubunda anlamlı ölçüde yükselmiştir ( $p=0,000$ ). Buna karşın böbrek bakır düzeyinin azaldığı görülmüştür ( $p=0,017$ ). Böbrek Zn/Cu oranı değerlendirildiğinde de çinko ve bakırdaki değişimlerine bağlı olarak, bu oranın önemli düzeyde arttığı görülmüştür ( $p: 0,000$ ). Kalp dokusunda çinko ve bakır incelemeleri sonucu çinko düzeyinde MetS grubunda, kontrole göre çinko düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ( $p=0,001$ ). Bakır düzeyleri değişmezken Zn/Cu oranı anlamlı düzeyde artmıştır (0,029). Pankreas dokusunda çinko düzeylerinin MetS’lu grupta anlamlı ölçüde azaldığı ( $p:0,008$ ) ve bakır düzeyinde değişiklik görülmediği saptanmıştır. Pankreas Zn/Cu oranında anlamlı ölçüde düşüklük görülmektedir (0,020). Damar dokusunda ise çinko düzeylerinde yüksek standart sapmadan dolayı anlamlı farklılık gözlenmezken bakır düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür (0,027). Zn/Cu

oranının ise damar dokusunda anlamlı artışı görülmüştür (0,018). Bu sonuçların damar çinko ve bakır ölçümlerindeki yüksek standart sapmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yağ dokusunda çinko, bakır ve Zn/Cu oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Çizelge 3.2.).



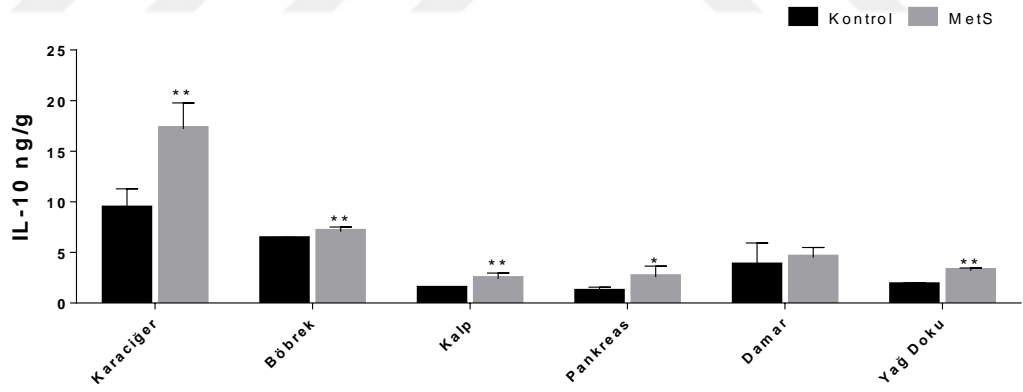
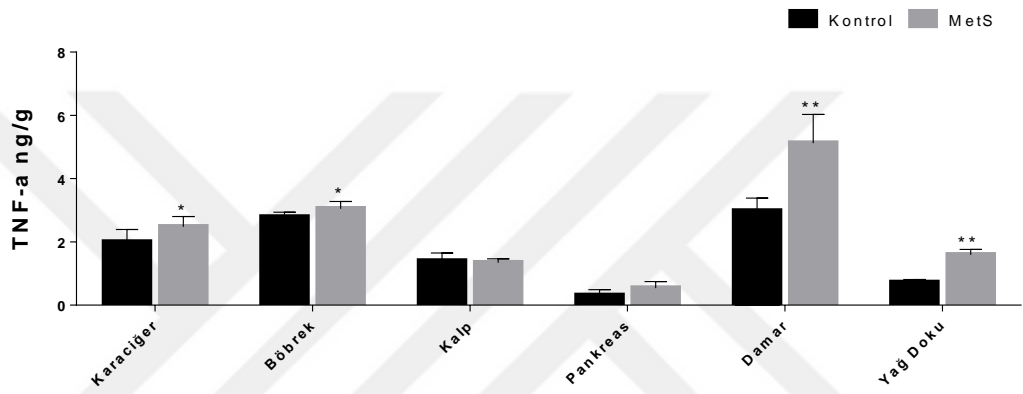
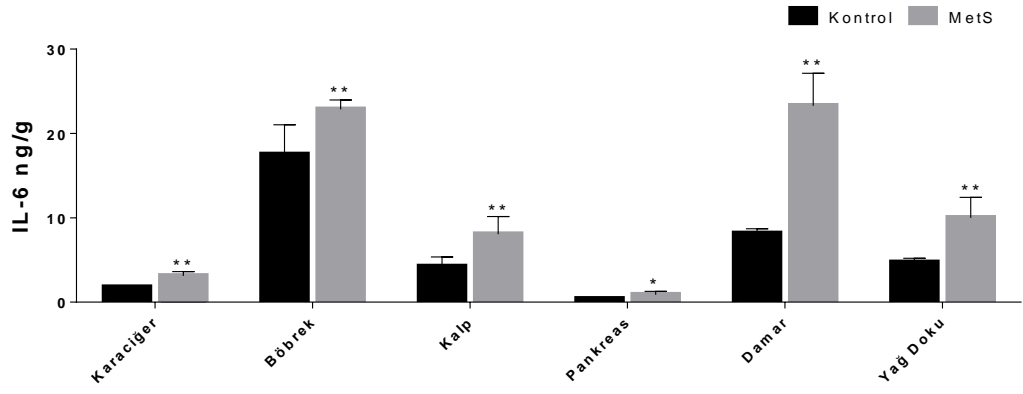
**Şekil 3.1.** Dokuların çinko ve bakır düzeyleri ve çinko/bakır oranları.

\*p<0,05, \*\*p<0,01.

Dokuların inflamatuvar yanıtları için incelenen IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 düzeylerinin ELISA immunoassay kiti ile incelenmesi ile ulaşılan sonuçlar Çizelge 3.3'te gösterilmiştir. Sitokin yanıtları incelendiğinde karaciğer dokusunda MetS grubunda kontrol grubuna göre IL-6 (p:0,000), TNF- $\alpha$  (p:0,046) ve IL-10 (p:0,000) anlamlı oranda arttığı görülmüştür. Böbrek dokusunda IL-6 (p:0,005), TNF- $\alpha$  (p:0,044) ve IL-10 (p:0,005) düzeylerinin MetS grubunda artışı saptanmıştır. Kalp dokusu da hem IL-6 düzeylerinde (p:0,003) hem de IL-10 düzeylerinde (p:0,008) MetS ile artışın saptandığı görülmüştür, TNF- $\alpha$  düzeylerinde farklılık gözlenmemiştir. Pankreas dokusunda IL-6 (p:0,013) ve IL-10 (0,012) seviyeleri anlamlı oranda artmıştır ancak TNF- $\alpha$  (p:0,070) düzeylerinde anlamlı artış görülmemekle birlikte artış eğiliminde olduğu söylenebilir. Damar örneklerinin sitokin yanıtları ise IL-6 (p:0,000) ve TNF- $\alpha$  (p:0,000) düzeylerindeki artış ile seyretmektedir ancak IL-10 düzeylerindeki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p:0,455). Yağ dokusunda IL-6 (p:0,007), TNF- $\alpha$  (p: 0,000) ve IL-10 (p:0,000) olmak üzere incelenen tüm sitokin yanıtlarının arttığı saptanmıştır. Ulaşılan sonuçlar Şekil 3.2.'de şematize edilmiştir.

Çizelge 3.3. MetS ve kontrol grubu dokularının IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-10 yanıtları.

		Kontrol (ng/g)	MetS (ng/g)	P
<b>Karaciğer</b>	<b>IL-6</b>	1,78 $\pm$ 0,137	3,10 $\pm$ 0,517	<b>0,000</b>
	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	1,99 $\pm$ 0,396	2,47 $\pm$ 0,331	<b>0,046</b>
	<b>IL-10</b>	9,35 $\pm$ 1,933	17, 21 $\pm$ 2,555	<b>0,000</b>
<b>Böbrek</b>	<b>IL-6</b>	17,50 $\pm$ 3,524	22,86 $\pm$ 1,107	<b>0,005</b>
	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	2,79 $\pm$ 0,154	3,05 $\pm$ 0,232	<b>0,044</b>
	<b>IL-10</b>	6,33 $\pm$ 0,164	7,05 $\pm$ 0,458	<b>0,005</b>
<b>Kalp</b>	<b>IL-6</b>	4,23 $\pm$ 1,123	8,06 $\pm$ 2,077	<b>0,003</b>
	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	1,39 $\pm$ 0,260	1,34 $\pm$ 0,125	0,678
	<b>IL-10</b>	1,41 $\pm$ 0,119	2,38 $\pm$ 0,575	<b>0,008</b>
<b>Pankreas</b>	<b>IL-6</b>	0,38 $\pm$ 0,130	0,88 $\pm$ 0,389	<b>0,013</b>
	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	0,31 $\pm$ 0,183	0,54 $\pm$ 0,210	0,070
	<b>IL-10</b>	1,12 $\pm$ 0,450	2,57 $\pm$ 1,068	<b>0,012</b>
<b>Damar</b>	<b>IL-6</b>	8,15 $\pm$ 0,540	23,29 $\pm$ 3,836	<b>0,000</b>
	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	2,97 $\pm$ 0,415	5,12 $\pm$ 0,904	<b>0,000</b>
	<b>IL-10</b>	3,73 $\pm$ 2,215	4,51 $\pm$ 0,979	0,455
<b>Yağ Dokusu</b>	<b>IL-6</b>	4,71 $\pm$ 0,506	9,99 $\pm$ 2,429	<b>0,007</b>
	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	0,72 $\pm$ 0,093	1,59 $\pm$ 0,173	<b>0,000</b>
	<b>IL-10</b>	1,77 $\pm$ 0,253	3,19 $\pm$ 0,267	<b>0,000</b>



Şekil 3.2. Kontrol ve Mets grubu dokuların IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-10 sitokin yanıtları.

\*p<0,05, \*\*p<0,01.

**Çizelge 3.4.** Karaciğer dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi ( $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

Karaciğer		TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10	Zn	Cu	Zn/Cu
TNF- $\alpha$	R	1	0,676	0,609	-0,330	-0,112	-0,191
	p		0,016	0,036	0,295	0,728	0,552
IL-6	R	0,676	1	0,865	-0,778	-0,366	-0,304
	p	0,016		0,000	0,003	0,242	0,336
IL-10	R	0,609	0,865	1	0,886	-0,326	-0,438
	p	0,036	0,000		0,000	0,301	0,154
Zn	R	-0,330	-0,778	-0,886	1	0,428	0,431
	p	0,295	0,003	0,000		0,166	0,162
Cu	R	-0,112	-0,366	-0,326	0,428	1	-0,624
	p	0,728	0,242	0,301	0,166		0,030
Zn/Cu	R	-0,191	-0,304	-0,438	0,431	-0,624	1
	p	0,552	0,336	0,154	0,162	0,030	

MetS'da dokularda incelenen eser element düzeyleri ile inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkinin saptanabilmesi için korelasyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçlara göre karaciğer dokusunda MetS'da azalan çinko ile artan IL-6 düzeyleri ( $p:0,003$ ,  $R:-0,778$ ) ve IL-10 düzeyleri ( $p:0,000$ ,  $R:-0,886$ ) arasında korelasyon saptanmıştır. Ancak karaciğer çinko seviyeleri ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p:0,295$ ,  $R:-0,330$ ). Bakır sonuçları değerlendirildiğinde IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır. Benzer şekilde Zn/Cu oranı ile sitokin yanıtları arasında da korelasyon gözlenmemiştir (Çizelge 3.4).

**Çizelge 3.5.** Böbrek dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi ( $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

Böbrek		TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10	Zn	Cu	Zn/Cu
TNF- $\alpha$	R	1	0,411	0,469	0,418	-0,284	0,347
	p		0,184	0,124	0,176	0,371	0,270
IL-6	R	0,411	1	0,729	0,575	-0,626	0,621
	p	0,184		0,007	0,050	0,029	0,031
IL-10	R	0,469	0,729	1	0,836	-0,548	0,794
	p	0,124	0,007		0,001	0,065	0,002
Zn	R	0,418	0,575	0,836	1	0,608	0,965
	p	0,176	0,050	0,001		0,036	0,000
Cu	R	-0,284	-0,626	-0,548	0,608	1	-0,768
	p	0,371	0,029	0,065	0,036		0,003
Zn/Cu	R	0,347	0,621	0,796	0,965	-0,768	1
	p	0,270	0,031	0,002	0,000	0,003	

Böbrek düzeyinde inflamasyon ve eser elementlerin ilişkisi incelendiğinde çinko seviyeleri ile IL-6 ( $p:0,050$ ,  $R:0,575$ ) ve IL-10 ( $p:0,001$ ,  $R:0,836$ ) sitokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Bakır düzeylerinin hem IL-6 ( $p:0,029$ ,  $R:-0,626$ ) ile hem de IL-10 ( $p:0,065$ ,  $R:-0,548$ ) ile korele olduğu görülmektedir. Zn/Cu oranı ile IL-6'nın ( $p:0,031$ ,  $R:0,621$ ) ve IL-10'un ( $p:0,002$ ,  $R:0,796$ ) korele olduğu görülmüştür. Eser elementlerin kendi içinde değerlendirilmeleri sonucu çinko düzeylerinin hem bakır ( $p:0,036$ ,  $R:0,608$ ) hem de Zn/Cu oranı ( $p:0,000$ ,  $R:0,965$ ) ile ve bakırın Zn/Cu oranı ( $p:0,003$ ,  $R:-0,768$ ) ile arasında korelasyon saptanmıştır. Sitokinlerden, IL-6 ile IL-10 düzeyleri korele bulunmuştur ( $p:0,007$ ,  $R:0,729$ ). Çizelge 3.5'te de gösterildiği üzere çinko ile TNF- $\alpha$  düzeyi, bakır ile TNF- $\alpha$  ve IL-10 seviyeleri ve Zn/Cu oranı ile TNF- $\alpha$  sitokin seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

**Çizelge 3.6.** Kalp dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi ( $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

Kalp		TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10	Zn	Cu	Zn/Cu
TNF- $\alpha$	R	1	0,090	-0,134	-0,048	-0,390	0,218
	p		0,781	0,677	0,882	0,211	0,496
IL-6	R	0,090	1	0,647	0,537	-0,443	0,580
	p	0,781		0,023	0,072	0,149	0,048
IL-10	R	-0,134	0,647	1	0,601	0,038	0,219
	p	0,677	0,023		0,039	0,906	0,493
Zn	R	-0,048	0,537	0,601	1	-0,271	0,641
	p	0,882	0,072	0,039		0,395	0,025
Cu	R	-0,390	-0,443	0,038	-0,271	1	-0,870
	p	0,211	0,149	0,906	0,395		0,000
Zn/Cu	R	0,218	0,580	0,219	0,641	-0,870	1
	p	0,496	0,048	0,493	0,025	0,000	

Kalp dokusunda çinko düzeyleri ile IL-10 sitokin yanıtları arasında korelasyon saptanırken ( $p:0,039$ ,  $R:0,601$ ) bakır düzeyleri ile sitokin yanıtları arasında korelasyon gözlenmemiştir. Zn/Cu oranı değerlendirildiğinde IL-6 ile korele olduğu görülmüştür ( $p:0,048$ ,  $R:0,580$ ). Sitokin yanıtları kendi içinde değerlendirildiğinde IL-6 ile IL-10 arasında korelasyon olduğu görülmüştür ( $p:0,023$ ,  $R:0,647$ ). Çinko ( $p:0,025$ ,  $R:0,641$ ) ve bakır ( $p:0,000$ ,  $R:-0,870$ ) düzeylerinin ise Zn/Cu oranı ile korele değişimi saptanmıştır (Çizelge 3.6).

**Çizelge 3.7.** Pankreas dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi ( $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

Pankreas		TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10	Zn	Cu	Zn/Cu
TNF- $\alpha$	R	1	0,426	0,894	-0,485	-0,400	-0,113
	p		0,167	0,000	0,110	0,198	0,726
IL-6	R	0,426	1	0,585	-0,469	-0,355	-0,232
	p	0,167		0,046	0,124	0,258	0,468
IL-10	R	0,894	0,585	1	-0,749	-0,483	-0,346
	p	0,000	0,046		0,005	0,111	0,270
Zn	R	-0,485	-0,469	-0,749	1	0,338	0,713
	p	0,110	0,124	0,005		0,283	0,009
Cu	R	-0,400	-0,355	-0,483	0,338	1	-0,386
	p	0,198	0,258	0,111	0,283		0,215
Zn/Cu	R	-0,113	-0,232	-0,346	0,713	-0,386	1
	p	0,726	0,468	0,270	0,009	0,215	

Pankreas dokusunda çinko düzeyleri ile IL-10 düzeyleri arasında korelasyon olduğu görülmektedir (p: 0,005, R:-0,749). Bu ilişki haricinde çinko-bakır ve Zn/Cu oranları ile inflamatuvar yanıt arasında korelasyon saptanamamıştır. Sitokin yanıtları kendi içinde değerlendirildiğinde hem TNF- $\alpha$ 'nın (p:0,000, R:0,894) hem de IL-6'nın (p:0,046, R:0,585) IL-10 yanıtları ile korele olduğu görülmüştür. Eser elementlerde ise çinko düzeylerinin Zn/Cu oranı ile korelasyonu saptanmıştır (p:0,009, R:0,713) (Çizelge 3.7).

**Çizelge 3.8.** Damar dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir).

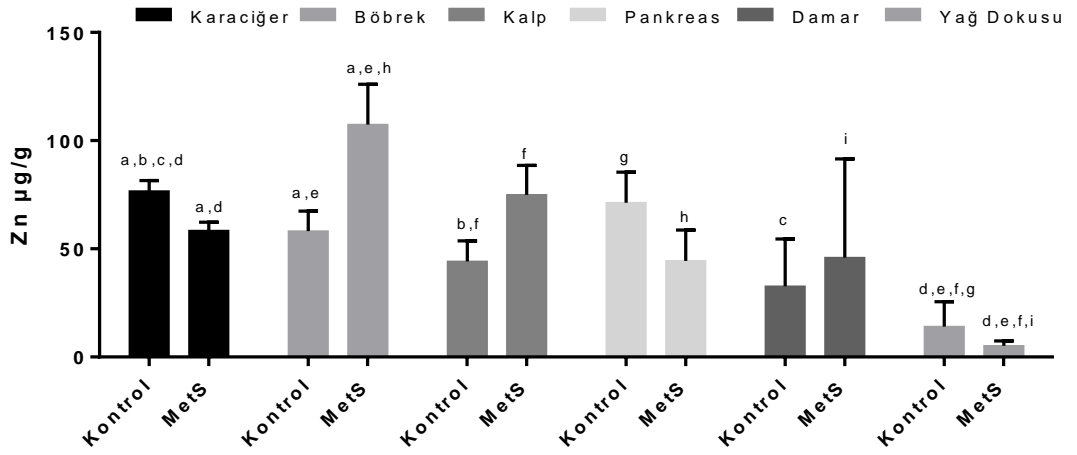
Damar		TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10	Zn	Cu	Zn/Cu
TNF- $\alpha$	R	1	0,937	0,235	0,407	-0,466	0,655
	p		0,000	0,463	0,189	0,127	0,021
IL-6	R	0,937	1	0,341	0,388	-0,498	0,745
	p	0,000		0,278	0,213	0,100	0,005
IL-10	R	0,235	0,341	1	0,107	0,463	-0,082
	p	0,463	0,278		0,741	0,129	0,799
Zn	R	0,407	0,388	0,107	1	-0,136	0,668
	p	0,189	0,213	0,741		0,674	0,013
Cu	R	-0,466	-0,498	0,463	-0,136	1	-0,514
	p	0,127	0,100	0,129	0,674		0,087
Zn/Cu	R	0,655	0,745	-0,082	0,688	-0,514	1
	p	0,021	0,005	0,799	0,013	0,087	

Damar dokusunda yapılan korelasyon analizinde Zn/Cu oranı ile IL-6 (p:0,005, R:0,745) ve TNF- $\alpha$  (p:0,021, R:0,655) seviyelerinin korelasyona sahip olduğu saptanmıştır. Çinkonun Zn/Cu oranı ile (p:0,013, R:0,668) ve IL-6'nın ise TNF- $\alpha$  ile (p:0,000, R:0,937) korele olduğu görülmüştür (Çizelge 3.8).

**Çizelge 3.9.** Yağ dokusu çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin verileri korelasyon analizi ( $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

Yağ Dokusu		TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10	Zn	Cu	Zn/Cu
TNF- $\alpha$	R	1	0,876	0,990	-0,527	-0,281	-0,563
	p		0,001	0,000	0,117	0,431	0,090
IL-6	R	0,846	1	0,892	-0,448	-0,256	-0,474
	p	0,001		0,001	0,195	0,475	0,166
IL-10	R	0,990	0,892	1	-0,552	-0,330	-0,565
	p	0,000	0,001		0,098	0,352	0,089
Zn	R	-0,527	-0,448	-0,552	1	0,940	0,966
	p	0,117	0,195	0,098		0,000	0,000
Cu	R	-0,281	-0,256	-0,330	0,940	1	0,838
	p	0,431	0,475	0,352	0,000		0,002
Zn/Cu	R	-0,563	-0,474	-0,565	0,966	0,838	1
	p	0,090	0,166	0,089	0,000	0,002	

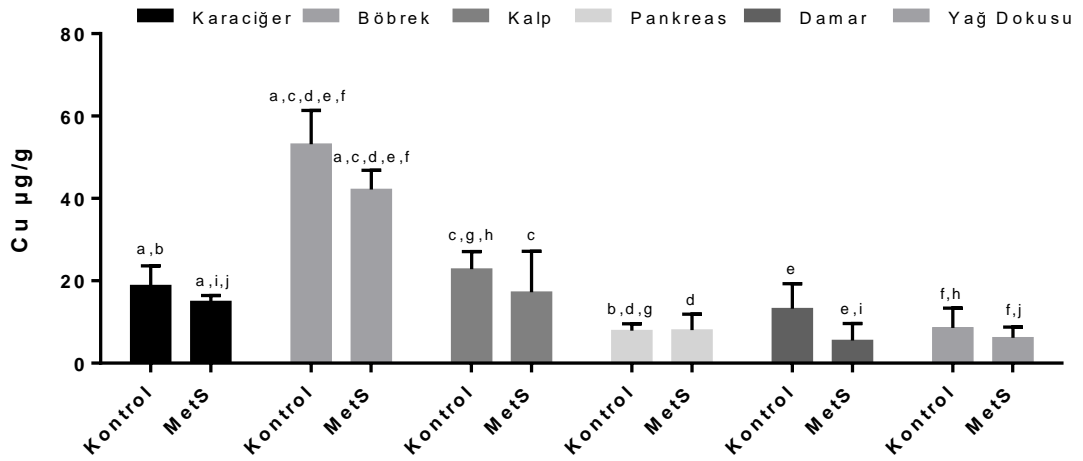
Yağ dokusu analizlerinde eser elementler ile inflamatuvar yanıt korelasyon bulunamamıştır. Sitokinler kendi içinde değerlendirildiğine TNF- $\alpha$  ile IL-6 korele bulunmuştur ( $p:0,001$ ,  $R:0,876$ ). Çinkonun hem bakır düzeyleri ile ( $p:0,000$ ,  $R:0,940$ ) hem Zn/Cu oranı ile ( $p:0,000$ ,  $R:0,966$ ) korele olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bakır düzeyleri ile Zn/Cu oranı arasında da korelasyon saptanmıştır ( $p:0,002$ ,  $R:0,838$ ).



**Şekil 3.3.** Çinko düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi (Kontrol grubu ve MetS grubu dokular kendi arasında değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

- a. Karaciğer – böbrek
- b. Karaciğer – kalp
- c. Karaciğer – damar
- d. Karaciğer – yağ dokusu
- e. Böbrek – yağ dokusu
- f. Kalp – yağ dokusu
- g. Pankreas – yağ dokusu
- h. Böbrek – pankreas
- i. Damar – yağ dokusu

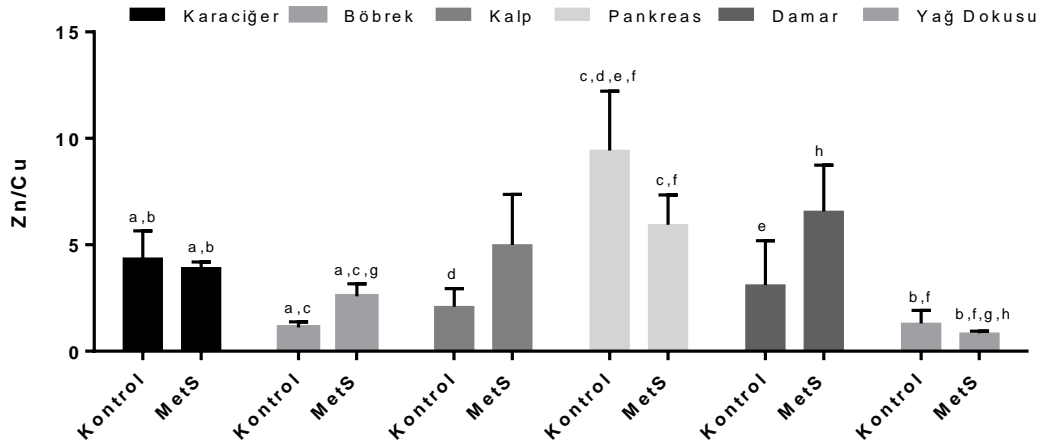
Eser element düzeyleri ve sitokin düzeyleri yönünden dokular arası farklılıklar incelenmiştir. Kontrol grubu ve MetS için ayrı ayrı yapılan analizlerde çinko, bakır, Zn/Cu oranı, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 düzeyleri dokular arası istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Analizlerin sonucunda çinko düzeylerinin kontrol dokularında karaciğer düzeylerinin pankreas haricindeki tüm dokularla anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol böbrek dokusunun, karaciğere ek olarak yağ dokusu ile de anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. Kalp, pankreas ve damar dokularının her birinin yağ dokusu çinko düzeylerinden anlamlı oranda yüksek çinko içerdiği saptanmıştır. MetS grubu dokularının çinko düzeyleri karşılaştırıldığında, karaciğer çinko seviyelerinin ise yağ dokusundan anlamlı oranda yüksek olduğu görülmektedir. Böbrek dokusunun çinko düzeyinin karaciğer, pankreas ve yağ dokusu düzeylerinden anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Kalp ve damar dokularının ise yağ dokusundan anlamlı oranda yüksek çinko düzeyine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 3.3).



**Şekil 3.4.** Bakır düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi (Kontrol grubu ve MetS grubu dokular kendi arasında değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

- a. Karaciğer – böbrek
- b. Karaciğer – pankreas
- c. Böbrek – kalp
- d. Böbrek – pankreas
- e. Böbrek – damar
- f. Böbrek – yağ dokusu
- g. Kalp – pankreas
- h. Kalp – yağ dokusu
- i. Damar – karaciğer
- j. Yağ dokusu - karaciğer

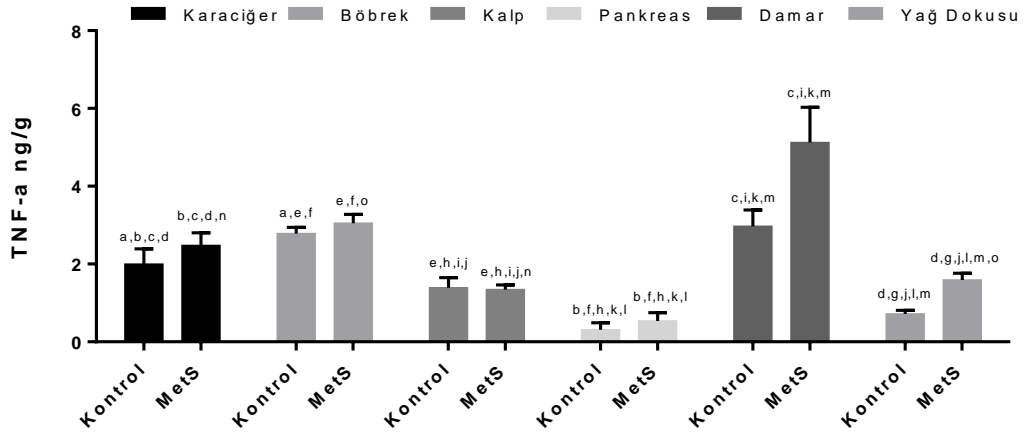
Bakır düzeyleri incelendiğinde kontrol grubu böbrek dokusu bakır seviyelerinin karaciğer, kalp, pankreas, damar ve yağ dokularından yüksek olduğu saptanmıştır. Kalp dokusu bakır düzeyinin pankreas ve yağ dokusundan yüksek olduğu görülmektedir. Karaciğer dokusu bakır seviyelerinin de pankreas dokusundan yüksekliği söz konusudur. MetS durumunda böbrek dokusu kontrol ile benzer şekilde diğer tüm dokulardan bakır yönünden yüksek bulunmuştur. Karaciğer dokusu bakır düzeyleri damar ve yağ dokularından anlamlı oranda yüksektir (Şekil 3.4).



**Şekil 3.5.** Zn/Cu oranının kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi (Kontrol grubu ve MetS grubu dokular kendi arasında değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

- Karaciğer – böbrek
- Karaciğer – yağ dokusu
- Böbrek – pankreas
- Kalp – pankreas
- Pankreas – damar
- Pankreas – yağ dokusu
- Böbrek – yağ dokusu
- Damar – yağ dokusu

Zn/Cu oranı karşılaştırıldığında kontrol grubunda karaciğer düzeylerinin böbrek ve yağ dokusundan anlamlı oranda yüksek olduğu görülmektedir. Pankreas Zn/Cu oranı ise böbrek, kalp, damar ve yağ dokusundan önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. MetS grubu dokularında kontrole benzer şekilde karaciğer Zn/Cu oranının böbrek ve yağ dokusundan yüksek olduğu görülmektedir. Aynı zamanda böbrek dokusunun da yağ dokusundan yüksek olduğu görülmüştür. MetS ile pankreas dokusu Zn/Cu oranının azalması sonucu pankreasın yalnızca böbrek ve yağ dokusundan anlamlı farklılık oluşturduğu saptanmıştır. MetS varlığında damar Zn/Cu düzeyi de yağ dokusu ile anlamlı ölçüde farklılık göstermiştir (Şekil 3.5).



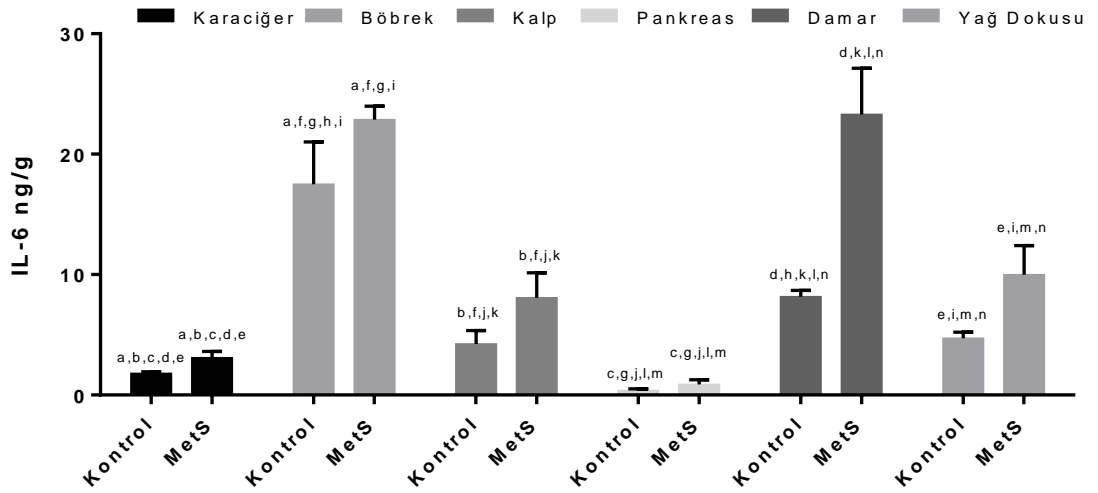
**Şekil 3.6.** TNF- $\alpha$  düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi (Kontrol grubu ve MetS grubu dokular kendi arasında değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

- a. Karaciğer – böbrek
- b. Karaciğer – pankreas
- c. Karaciğer – damar
- d. Karaciğer – yağ dokusu
- e. Böbrek – kalp
- f. Böbrek – pankreas
- g. Böbrek – yağ
- h. Kalp – pankreas
- i. Kalp – damar
- j. Kalp – yağ dokusu
- k. Pankreas – damar
- l. Pankreas – yağ dokusu
- m. Damar – yağ dokusu
- n. Kalp – karaciğer
- o. Yağ dokusu - böbrek

Kontrol grubu TNF- $\alpha$  düzeyleri dokular arası değerlendirildiğinde karaciğer dokusunun, pankreas ve yağ dokusundan daha yüksek; böbrek ve damar dokularından daha düşük TNF- $\alpha$  yanıtına sahip olduğu görülmektedir. Böbrek dokusunun karaciğerin yanı sıra kalp ve pankreas dokularından da anlamlı oranda yüksek TNF- $\alpha$  düzeyi olduğu saptanmıştır. Kalp dokusunun, pankreas ve damar dokularından yüksek TNF- $\alpha$  düzeyi olduğu görülürken damar dokusuna göre anlamlı oranda düşüklüğü saptanmıştır. Ek olarak pankreas dokusunun TNF- $\alpha$  düzeyleri ise damar ve yağ dokusundan da anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Kontrol grubu damar TNF- $\alpha$  yanıtlarının da yağ dokusundan yüksek olduğu saptanmıştır. MetS varlığında ise karaciğer dokusu pankreas, damar, yağ ve kalp dokusundan anlamlı oranda yüksek TNF- $\alpha$  düzeyine sahiptir. Böbrek dokusunun TNF- $\alpha$  yanıtları da kalp, pankreas ve yağ dokusundan daha fazla bulunmuştur. Kalp dokusu TNF- $\alpha$  düzeyleri pankreas dokusundan yüksek bulunurken damar ve yağ dokularından düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Aynı zamanda damar ve yağ dokusu TNF- $\alpha$  düzeylerinin de

pankreas düzeylerinden yüksek olduğu saptanmıştır. Damar dokusunun ise yağ dokusundan anlamlı oranda yüksek TNF- $\alpha$  yanıtına sahip olduğu görülmüştür (Şekil 3.6).

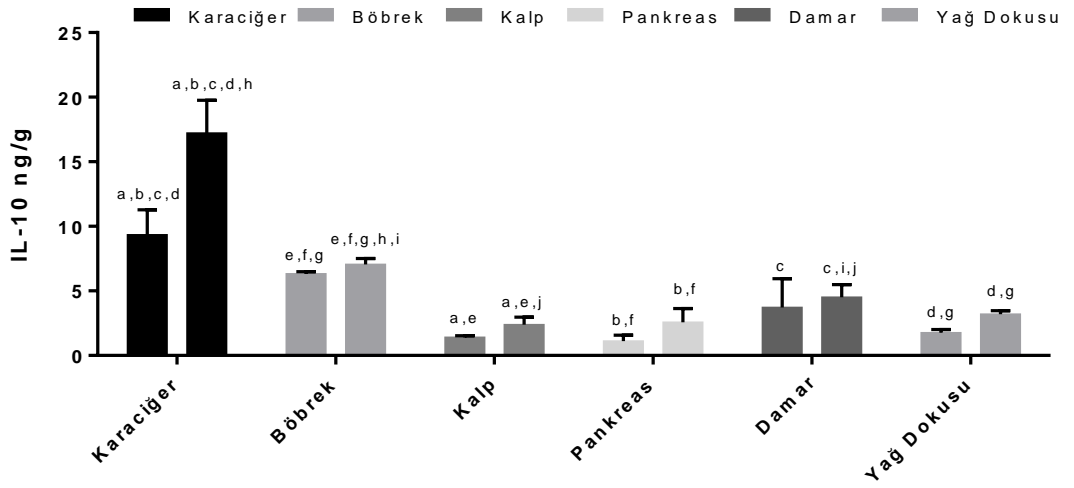
Bir diğer pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın dokular arası değerlendirilmesi gerçekleştirildiğinde, kontrol böbrek düzeylerinin diğer tüm dokulardan yüksek olduğu görülmektedir. Karaciğer düzeylerinin böbrek dokusun yanı sıra kalp, damar ve yağ dokularından düşük olduğu görülürken, pankreas IL-6 düzeyinden ise anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Damar dokusu IL-6 yanıtlarının kalp, pankreas ve yağ dokusundan yüksek olduğu görülmektedir. Aynı zamanda kalp ve yağ dokusunun da pankreastan daha yüksek düzeyde IL-6 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. MetS grubu dokularda böbrek ile damar arasında fark bulunmazken, bu iki dokunun diğer dokulardan anlamlı oranda yüksek IL-6 yanıtına sahip olduğu görülmüştür. Kalp dokusunun karaciğer ve pankreastan daha yüksek IL-6 yanıtı verdiği saptanmıştır. Yağ dokusu ise pankreas ve karaciğer dokusundan daha yüksek IL-6 düzeyine sahiptir. Karaciğer dokusunun ise yalnızca pankreas dokusundan yüksek IL-6 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 3.7).



**Şekil 3.7.** IL-6 düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi (Kontrol grubu ve MetS grubu dokular kendi arasında değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

- Karaciğer – böbrek
- Karaciğer – kalp
- Karaciğer – pankreas
- Karaciğer – damar
- Karaciğer – yağ dokusu
- Böbrek – kalp
- Böbrek – pankreas
- Böbrek – damar
- Böbrek – yağ dokusu
- Kalp – pankreas
- Kalp – damar
- Pankreas – damar
- Pankreas – yağ dokusu
- Damar – yağ dokusu

Antiinflamatuvar IL-10 yanıtının kontrol grubunda, karaciğer seviyelerinin kalp, pankreas, damar ve yağ dokularından anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Böbrek IL-10 yanıtının ise kalp, pankreas ve yağ dokusundan yüksek olduğu saptanmıştır. MetS’da ise karaciğer IL-10 yanıtının tüm dokulardan anlamlı oranda yüksek olduğu görülmektedir. Böbrek yanıtları ise kalp, pankreas, damar ve yağ dokusundan yüksektir. Ek olarak damar dokusu ile kalp dokusu arasında da anlamlı farklılık gözlenmiş, damar dokusunun daha yüksek IL-10 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 3.8).



**Şekil 3.8.** IL-10 düzeylerinin kontrol ve MetS gruplarında dokular arası değerlendirilmesi (Kontrol grubu ve MetS grubu dokular kendi arasında değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir).

- a. Karaciğer – kalp
- b. Karaciğer – pankreas
- c. Karaciğer – damar
- d. Karaciğer – yağ dokusu
- e. Böbrek – kalp
- f. Böbrek – pankreas
- g. Böbrek – yağ dokusu
- h. Böbrek – karaciğer
- i. Böbrek – damar
- j. Damar - kalp

## 4. TARTIŞMA

Çalışma sonucunda belirli dokularda MetS ile gerçekleşen eser element düzeyi değişimlerinin MetS patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Karaciğerde çinko düzeylerindeki azalma görülürken TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 sitokinlerinde ise MetS ile birlikte anlamlı artış görülmüştür. Bakır düzeyleri ile sitokin düzeyleri arasında korelasyon incelemeleri yapıldığında, anlamlı ilişki bulunmamasına karşın, çinko düzeyleri ile IL-6 (p:0,003, R:-0,778) ve IL-10 (p:0,000, R:-0,886) arasında korelasyon olduğu görülmektedir. Kronik inflamasyona bağlı olarak artan pro-inflamatuvar IL-6 beraberinde anti-inflamatuvar IL-10'un güçlü artışı ve çinko düzeylerindeki anlamlı düşüş göz önünde bulundurulduğuna; karaciğer çinko seviyelerindeki azalmanın inflamatuvar sürecin baskılanamaması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Önceki çalışmalarda, bu hipotezi destekleyen sonuçlara rastlandığı görülmektedir. Zhang ve arkadaşlarının TPEN kullanarak oluşturulan çinko şelasyonu ile diyabette karaciğer dokusundaki çinko seviyesi incelenen çalışmalarında, yalnızca TPEN verilen veya yalnızca diyabet geliştirilen farelerde, her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük karaciğer çinko düzeyi tespit edilmiştir. DM olan grupta gözlenen karaciğer çinko düzeyi düşüklüğü, bu durumun DM'a bağlı olarak geliştiğinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Yapılan analizlerde DM olan ve TPEN ile çinko eksikliği oluşturulan grupta yalnızca DM olan gruba göre plazma ALT, hepatik TG ve TNF- $\alpha$  seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Yanı sıra TNF- $\alpha$  seviyelerinin yalnızca TPEN uygulanan grupta, DM ve DM+TPEN olan gruplara göre daha düşük, ancak kontrole göre daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir (Zhang ve ark., 2012). Çalışma sonucunda karaciğer çinko düzeyi ile ilişkili bulunan TNF- $\alpha$ 'nın pro-inflamatuvar bir sitokin olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda IL-6 artışı ile seyreden pro-inflamatuvar süreci destekler niteliktedir. Bunun yanı sıra karaciğer dokusunda artışı görülen anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un, pro-inflamatuvar sürecin bastırılması için arttığı düşünülmektedir. Bu durumun IL-6'da anlamlı yanıt görülürken TNF- $\alpha$ 'da artış yönünde bir yanıtın görülmemesinin sebepleri arasında olabileceği düşünülmektedir.

MetS'un bir komponenti olarak düşünülduğünde, obezite oluşturulan farelerde farklı dokularda çeşitli eser elementlerin incelendiği çalışmada, 22 haftalık farelerde kontrol grubuna göre karaciğer çinko ve bakır düzeyleri düşük bulunmasına karşın serumdaki çinko ve bakır düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Kennedy ve ark., 1986). Bu çalışmada ulaşılan sonucun da çalışmamızda gözlenen sonuçları desteklediği görülmektedir. Literatürde Chuch ve arkadaşlarının çalışmasında gerçekleştirilen obezite ile gelişen non-alkolik karaciğer hastalığında karaciğer bakır düzeylerinde azalma görülmüştür ( $p=0,0059$ ) (Church ve ark., 2015). Bakır yetersizliği oluşturacak şekilde diyet uygulanan bir çalışmada, ratlarda karaciğer TG düzeyinin anlamlı oranda arttığı ( $p<0,001$ ) ve çalışmada bakır yetersizliği oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde karaciğer bakır düzeyinin düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Al-Othman ve ark., 1993). Bir diğer çalışmada ise diyet ile indüklenen non-alkolik karaciğer yağlanmasında karaciğer dokusundaki eser elementlerin kontrol grubuna göre düşük olduğu belirtilmiştir (Gatiatulina ve ark., 2017). Ancak çalışmamızda karaciğer bakır düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Buna karşılık anlamlı oranda düşüşü saptanan çinko seviyelerine rağmen Zn/Cu oranında değişiklik görülmemiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, MetS'da ve MetS komponentlerinden birini oluşturan obezite durumunda karaciğer çinko düzeylerinde azalma olabileceği ve bu durumun karaciğerdeki metabolik inflamasyon süreci ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda MetS'lu grupta böbrek çinko düzeylerinde artış görülmüştür, ancak Kennedy ve arkadaşlarının obez farelerle yaptıkları çalışmada böbrek çinko düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Kennedy ve ark., 1986). Çalışmamızda, MetS'da artan böbrek çinko düzeylerinin yanı sıra bakır düzeylerinde düşüş gözlenmiş ve bu değişimlerin Zn/Cu oranını da önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır. MetS'un bir komponenti olan DM varlığında renal bakır düzeylerinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; bir bakır şelatörü olarak TETA kullanılan diyabetik ratlar ile herhangi bir müdahalede bulunulmayan diyabetik ratlar karşılaştırılmıştır. TETA aracılığıyla bakırın bağlanıp atımı gerçekleştirilmesiyle renal dokuda ölçülen bakır düzeyi düşerken beraberinde birçok komplikasyonda iyileştirici etkilerin ortaya çıktığı

saptanmıştır, bu etkiler diyabete bağlı artış gösteren böbrekte hipertrofinin azalması, üriner albumin/kreatinin oranında düşüş, böbrek total kollajen düzeyinde düşüş olarak sıralanmaktadır(Gong ve ark., 2008). Ulaşılan bu sonuçlar ile diyabete bağlı nefropatinin temel patolojik mekanizmaları arasında böbrekteki bakır birikimi olabileceği öne sürülmektedir, ancak çalışmamızda MetS'lu grupta böbrek bakır düzeylerinde önemli ölçüde azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca böbrekteki bakır düşüklüğü ile IL-6 arasında korelasyon (p:0,029, R:-0,626), artan çinko düzeyleri ile hem IL-6 (p:0,05, R:0,575) ve IL-10 (p:0,001, R:0,836) ve Zn/Cu oranının artışı ile IL-6 (p:0,002, R:0,796) ve IL-10 (p:0,002, R:0,796) arasında korelasyon saptanmıştır. Bu durum bizim çalışmamızda böbrekte artan çinko düzeylerine karşılık azalan bakır düzeyleri ile inflamatuvar yanıt arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.

Literatürde, çalışmamızdan önce, MetS'da kalp dokusunun eser element düzeyini inceleyen bir çalışma gerçekleştirilmemiştir, ancak eser elementlerin kalp fonksiyonları üzerindeki etkilerini gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Serum çinko düzeylerinin kalp yetmezliği ile ilişkisinin incelendiği meta-analizde, serum çinko düzeyleri, kalp yetmezliği olan bireylerde kontrole göre daha düşük bulunmuştur (Yu ve ark., 2018). Ancak serum düzeylerinde saptanan düşüşün doku düzeyleri için bir gösterge olmadığı bilinmektedir. Literatürde doku düzeyinin incelendiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Spontan hipertansif ratlarda kalp dokusunda çinko düzeyleri incelendiğinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Henrotte ve ark., 1992). Kardiyovasküler durumlarla doğrudan ilişkili olarak ateroskleroz profilinin incelendiği çalışmalarda da çinko ve bakır düzeyinde değişiklikler görülebilmektedir. Aterosklerotik plaklardaki eser elementlerin (Fe, Ca & Zn) incelendiği çalışmada, sağlıklı kontrole oranla çinko düzeyi 6 kat fazla bulunmuştur (Stadler ve ark., 2008). Bir diğer çalışmada ise aterosklerotik plaklarda bakır düzeylerinin sağlıklı gruptan daha yüksek olduğu saptanmıştır (Stadler ve ark., 2004). Çalışmamızda doğrudan incelenen damar dokularında çinko açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır, ancak çinkonun kalp dokusunda yüksek bulunması, MetS'un kardiyovasküler patolojisinde, yüksek kalp çinko düzeylerinin etkisi olabileceğini göstermektedir. Tip

2 DM ile aterosklerotik damar dokularında çinko ve bakır incelemelerinde çinko düzeylerinde anlamlı düşüş görülmüş, ( $p<0,01$ ) bakır seviyelerinde ise azalmaya eğilim olduğu saptanmıştır (Stadler ve ark., 2012). Damar dokularındaki eser element düzeylerinin değişimi literatürde belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda incelen damar dokularında kontrol grubu ve MetS arasında çinko açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır, ancak bakır düzeylerinin damar dokusunda MetS ile azaldığı buna karşılık Zn/Cu oranının önemli ölçüde yükseldiği görülmüştür. Damar dokusunda Zn/Cu oranının hem IL-6 ile hem de TNF- $\alpha$  ile korele olduğu görülmektedir.

Çinkonun obezite, DM ve MetS gibi insülin direnci ve insülin sekresyonu ile ilişkili durumlarda pankreas fonksiyonları için önem teşkil ettiği bilinmektedir. Çinkonun beta hücre fonksiyonu, insülin aktivitesi, glukoz metabolizması ve diyabet patogenezinde etkili olduğu yapılan bir derlemede belirtilmiştir (Ranasinghe ve ark., 2015). Çinko eksikliği geliştirilen ratlarda, pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonlarının etkilendiği ve 4 hafta çinko kısıtlı beslenen ratlarda bozulmuş glukoz toleransı geliştiği görülmektedir (Sondergaard ve ark., 2006). Streptozotosin ile indüklenen diyabetik ratlarda ZnT8 çinko reseptörünün down-regülasyonu görülmüştür. Aynı zamanda hem serum hem de pankreatik çinko düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Somboonwong ve ark., 2015). Çalışmamızda pankreas çinko seviyelerinde MetS ile meydana gelen düşüklüğün, MetS gelişimi ile ilişkili olabileceği literatürdeki diğer çalışma sonuçları ile de desteklenmektedir. Kontrol grubunda dokular arası değerlendirmede en yüksek çinko seviyesine sahip dokulardan biri olan pankreas dokusu için çinko seviyelerinin, olması gerektiği düzeyde tutulmasının büyük önem taşıdığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda görülen çinko ile DM ve MetS gibi hastalıklarla arasındaki ilişkinin; çinkonun pankreasta, insülin sentezi, depolanması ve salgılanması basamaklarının her birine katılmasından ileri geldiği bildirilmektedir (Dodson ve Steiner, 1998). Çinko iyonlarının, salgı granüllerinde depolanan kristal yapıdaki insülini bağladığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar salgı granüllerinin pankreas adacığindeki çinkonun üçte birini içerdiğini göstermiştir (Figlewicz ve ark., 1984). Çinko takviyesinin, insülinin reseptör sensitivitesinin artmasını sağladığı bilinmektedir. Bu aktivitenin

yanında, aktivatör (fruktoz 1-6 difosfat aldolaz) ve inhibitör (fruktoz 1-6 difosfataz) olarak glikoz metabolizmasında yer alan birçok enzimin bir bileşeni olması nedeniyle pankreasın endokrin fonksiyonları üzerinde etkili olması beklenmektedir (Faure ve ark., 1992). Çalışma sonuçlarımız ise bu durumu destekler niteliktedir. İnflamasyonda görülen akut faz tepkisinin, çinkonun hücre kompartmanlarına girişini tetikleyerek plazma çinko seviyesi düşüklüğüne sebep olduğu belirtilmektedir (Foster ve Samman, 2012). Yanı sıra TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve MKP-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu etkileyen NF-kB sinyal yolunda, NF-kB gen ekspresyonunun en önemli düzenleyicilerinden biri de zinc-finger proteindir. Literatürün de, çinkonun NF-kB sinyalizasyon yollarının negatif düzenleyicisi olarak rolünü desteklediği görülmektedir (Gammoh ve Rink, 2017).

MetS'un etkilerinin değerlendirilmesinde inflamatuvar sürecin göz önünde bulundurulması dokulardaki çinko ve bakır değişimlerinin açıklanmasına yardımcı olabilir. İnflamatuvar sürecin dokularda eser element düzeyleri üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Altta yatan mekanizmanın açıklanabilmesi için pro-inflamatuvar ajanlarla uyarılan farelerde birçok dokuda çinko taşıyıcı proteinleri olan ZIP ailesinden bazı proteinlerin ekspresyonu incelenmiştir. Çalışmamızda incelenen dokularla ilişkili olarak, böbrek dokusunda LPS uyarısı ile ZIP14B ekspresyonu yükselmiştir. Bunun yanı sıra karaciğer ve kalpte LPS uyarısı ile ZIP8, ZIP14A ve ZIP14B ekspresyonunda down-regülasyon görülmüştür. Benzer şekilde, TNF uyarısının etkisi de incelenmiş, pancreas dokusunda ZIP8 ve ZIP14B ekspresyonunu 16 saatlik süre içerisinde artırdığı görülürken, böbrekte ZIP8 ve ZIP14B ekspresyonlarında erken dönemde down-regülasyona sebep olduğu saptanmıştır. IL-6 uygulaması ile uzun dönemde (>36 sa.) hiçbir dokuda farklılık görünmezken, erken dönemde karaciğerde ZIP8'de, karaciğer ve kalpte ZIP14A ve ZIP14B'de down regülasyona sebep olduğu saptanmıştır. Bu değişiklikler sonucunda inflamatuvar koşullar altında hücre zarındaki çinko transporterlarının kompozisyonundaki değişimler sonucu çinkonun hücre içine alımında artış ile birlikte plazmada çinko düzeylerinde değişiklik beklenmektedir (Galvez-Peralta ve ark., 2014). Bu sonuçlar üzerinden çalışmamız değerlendirildiğinde, böbrek dokusunda çinko düzeyindeki artışın inflamatuvar etkiler ile çinko taşıyıcılarının ekspresyonunda artışa neden

olabileceğini düşündürmektedir. Karaciğer dokusunda çinko düzeylerindeki düşüş, Galvez-Peralta ve arkadaşlarının çalışmasında görülen çinko taşıyıcılarının down-regülasyonunu destekler niteliktedir. Hepatositlerde inflamatuvar uyarı ile azalan çinko taşıyıcıları nedeniyle karaciğer dokusunda MetS'da çinko seviyelerinde düşüklük gözleniyor olabileceği düşünülebilir. Bunun yanı sıra hepatositler üzerinde LPS pro-inflamatuvar uyarımı ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, hem WT (*ZIP14* +/+) ve hem de KO (Knock out *ZIP 14*-/-) farelerde akut fazda karaciğer çinko düzeyinin arttığı ve *ZIP14*'ün up-regülasyon gösterdiği bildirilmiştir. KO farelerde de karaciğerde çinko düzeyinin LPS uyarısı ile artışı diğer çinko taşıyıcılarının da süreçte rol aldığına göstergesi olabilir. Aynı zamanda bu çalışmada serum insülin ve IL-6 düzeylerinin de her iki grupta LPS uyarısı ile arttığı belirtilmiştir (Aydemir ve ark., 2012). Çalışmamızda ratların MetS ile kronik inflamasyon sürecinde olması çalışma sonucumuzda karaciğer çinko düşüklüğünü açıklayabilir. MetS'da görülen metabolik inflamasyon ile doku çinko düzeyleri arasında bir ilişki olduğu açıktır, ancak çinko reseptörlerinin inflamatuvar yanıtla ilişkisinin belirsizliği, MetS'da dokularda çinko taşıyıcılarının ekspresyonlarındaki değişikliklerin incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada, dokulardaki çinko ve bakır seviyelerindeki değişimlerin, inflamatuvar süreç ile ilişkili veya bağımsız olarak, MetS gelişimi ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Dokular arası eser element düzeylerinin farklılık gösterdiği ve MetS ile kalp ve böbrekte çinko düzeylerinde artış görülürken, karaciğer ve pankreas çinko seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Bakır düzeylerinin ise böbrek ve damar dokularında azaldığı saptanmıştır. Belirtilen bu değişimlerin ve inflamatuvar yanıtların MetS patogenezinin anlaşılmasında göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir. Çinko ve bakır düzeylerinde ulaşılan sonuçların daha ileri değerlendirmeleri için doku düzeyinde çinko ve bakır taşıyıcılarının seviyelerinin ve ekspresyonlarının MetS gelişiminde incelenmesi patogenetik mekanizmalara ışık tutucu olacaktır.

## ÖZET

### **Metabolik Sendrom Gelişiminin Doku Eser Element Düzeyleri ve İnflamatuvar Belirteçler ile İlişkisi**

Anormal insülin direnci, bozulmuş glukoz regülasyonu, dislipidemi ve yüksek kan basıncı metabolik sendromun (MetS) ana bileşenleridir. Çinko (Zn) ve bakır (Cu) gibi eser elementler, inflamatuvar süreçlerde, oksidan/antioksidan dengede ve glukoz metabolizmasında yer alan enzimlerin yapısındaki varlığından dolayı fizyolojik öneme sahiptir. Serum ve doku eser element düzeyleri, tek başına veya inflamasyonla birlikte MetS'un bileşenlerinden biri olabilir. Bu çalışmada, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin yanıtları ile kalp, karaciğer, damar, böbrek, yağ dokusu ve pankreas dokularındaki eser elementler arasındaki potansiyel ilişki, sükröz ile indüklenen MetS geliştirilen ratlar ile sağlıklı kontroller kıyaslanarak araştırılmıştır (n: 7 / grup ). MetS grubunda doku Zn düzeyleri karaciğerde (p <0,00) ve pankreasta (p <0,00) azalmış; böbrek (p <0,00) ve kalp dokularında (p <0,00) artmıştır. Böbrekte bakır seviyesi (p <0,01) azalırken, Zn / Cu oranının (p <0,01) arttığı saptanmıştır. TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeylerinin MetS dokularında arttığı görülmektedir. Sonuçlarımız doku Zn düzeylerinin sitokin düzeyleri için önemli teşkil ettiğini göstermiştir. Karaciğer dokusunda Zn düzeyi, IL-6 (p<0.00, R = -0.778) ve IL-10 (p <0.00, R = -0,886) düzeyleri ile korele ve TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 düzeyleri MetS'da anlamlı oranda yüksektir (p <0.00). Dokuların Zn / Cu oranının sitokin düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür. Çalışmamız ile çinko ve bakır seviyeleri ve bunların MetS varlığında kalp, karaciğer, damar, böbrek, yağ ve pankreas dokularındaki inflamatuvar yanıt ile ilişkileri ilk defa gösterilmiştir. Dokulardaki eser element seviyelerindeki değişimin, MetS'da yer alan patofizyolojik mekanizmalarla ilgili olabileceği ve bu değişikliklerin, inflamatuvar süreçler üzerinde bir etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Bakır, Çinko, Doku, İnflamasyon, Metabolik sendrom

## SUMMARY

### **Influence Of Metabolic Syndrome Development On Tissue Trace Elements Status and Inflammatory Markers**

Abnormal insulin resistance, impaired glucose regulation, dyslipidemia and elevated blood pressure are main components of the metabolic syndrome (MetS). Trace elements such as zinc (Zn) and copper (Cu) have physiological importance due to their presence in the structure of enzymes involved in inflammatory processes and glucose metabolism. The serum and tissue trace element levels alone or together with inflammation could be one of the components of the MetS. Therefore, this study aimed to investigate the potential relationship between proinflammatory and antiinflammatory cytokine responses and trace elements in heart, liver, vessel, kidney, adipose tissue and pancreatic tissues of rats in the sucrose induced MetS compared to healthy controls (n:7/groups). Tissue Zn levels are found decreased in liver ( $p < 0,00$ ) and pancreas ( $p < 0,00$ ); increased in the kidney ( $p < 0,00$ ) and heart tissues ( $p < 0,00$ ) of MetS group. The copper level ( $p < 0,01$ ) was found decreased whereas Zn / Cu ratio ( $p < 0,01$ ) were found increased in kidney tissues. TNF- $\alpha$ , IL-6 levels were found increased in MetS tissues. Our results showed that tissue Zn levels could be important for cytokine levels. The Zn level were correlated with IL-6 ( $p < 0,00$ ,  $R = -0,778$ ) and IL-10 ( $p < 0,00$ ,  $R = -0,886$ ) levels and, TNF- $\alpha$ , IL-6 levels with IL-10 levels ( $p < 0,00$ ) in liver tissue. The Zn/Cu ratio of tissues were found correlated with cytokine levels. The zinc and copper levels and their relations with inflammatory response in the heart, liver, vascular structure, kidney, adipose and pancreatic tissues in the presence of MetS was demonstrated in this study for the first time. It has been concluded that the change in trace element levels in tissues may be related to pathophysiological mechanisms involved in MetS and that these changes have an effect on inflammatory processes.

**Keywords:** Copper, Inflammation, Metabolic syndrome, Tissue, Zinc

## KAYNAKLAR

- ABACI A, KILIÇKAP M, GÖKSÜLÜK H, KARAASLAN D, BARÇIN C, KAYIKÇIOĞLU M, ÖZER N, YILMAZ MB, ŞAHİN M VE TOKGÖZOĞLU L (2018). Türkiye’de metabolik sendrom sıklığı verileri Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, metaanaliz ve meta regresyonu. *Turk Kardiyol Dern Ars*, **46**: 591-601.
- AL-OTHMAN AA, ROSENSTEIN F VE LEI KY (1993). Copper deficiency increases in vivo hepatic synthesis of fatty acids, triacylglycerols, and phospholipids in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology Medicine*, **204**(1): 97-103.
- ALBERTI KGMM, ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ, CLEEMAN JI, DONATO KA, FRUCHART J-C, JAMES WPT, LORIA CM VE SMITH JR SCJC (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, **120**(16): 1640-1645.
- ALPER Z, ERCAN İ VE UNCU Y (2018). A meta-analysis and an evaluation of trends in obesity prevalence among children and adolescents in Turkey: 1990 through 2015. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, **10**(1): 59.
- ANSARIMOĞHADDAM A, ADINEH HA, ZAREBAN I, IRANPOUR S, HOSSEINZADEH A VE KH F (2018). Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*, **12**(2): 195-201.
- APOVIAN CM, BIGORNIA S, MOTT M, MEYERS MR, ULLOOR J, GAGUA M, MCDONNELL M, HESS D, JOSEPH L VE GOKCE N (2008). Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis,vascular biology*, **28**(9): 1654-1659.
- AROOR AR, MCKARNS S, DEMARCO VG, JIA G VE SOWERS JR (2013). Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*, **62**(11): 1543-1552.
- AVRAMOĞLU RK, BASCIANO H VE ADELI K (2006). Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clinica chimica acta*, **368**(1-2): 1-19.
- AYDEMİR TB, CHANG S-M, GUTHRIE GJ, MAKI AB, RYU M-S, KARABIYIK A VE COUSINS RJ (2012). Zinc transporter ZIP14 functions in hepatic zinc, iron and glucose homeostasis during the innate immune response (endotoxemia). *PLoS One*, **7**(10): e48679.
- BREMER AA, DEVARAJ S, AFIFY A VE JIALAL I (2011). Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, **96**(11): E1782-1788.

- BRUUN JM, LIHN AS, PEDERSEN SB ve RICHELSEN B (2005). Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *The Journal of clinical endocrinology metabolism*, **90**(4): 2282-2289.
- CHAHIL TJ ve GINSBERG HN (2006). Diabetic dyslipidemia. *Endocrinology Metabolism Clinics*, **35**(3): 491-510.
- CHOI KM, RYU OH, LEE KW, KIM HY, SEO JA, KIM SG, KIM NH, CHOI DS ve BAIK SH (2007). Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, **75**(2): 235-240.
- CHURCH SJ, BEGLEY P, KUREISHY N, MCHARG S, BISHOP PN, BECHTOLD DA, UNWIN RD ve COOPER GJ (2015). Deficient copper concentrations in dried-defatted hepatic tissue from ob/ob mice: A potential model for study of defective copper regulation in metabolic liver disease. *Biochem Biophys Res Commun*, **460**(3): 549-554.
- DODSON G ve STEINER D (1998). The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol* **8**(2), 189–194.
- ESPOSITO K, PONTILLO A, GIUGLIANO F, GIUGLIANO G, MARFELLA R, NICOLETTI G ve GIUGLIANO D (2003a). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**(3): 1055-1058.
- ESPOSITO K, PONTILLO A, DI PALO C, GIUGLIANO G, MASELLA M, MARFELLA R ve GIUGLIANO D (2003b). Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, **289**(14): 1799-1804.
- FAURE P, ROUSSEL A, COUDRAY C, RICHARD MJ, HALIMI S ve FAVIER A (1992). Zinc and insulin sensitivity. *Biological trace element research*, **32**(1-3), 305-310.
- FIGLEWICZ DP, FORHAN SE, HODGSON AT, GRODSKY GM (1984). Zinc and endogenous zinc content and distribution in islets in relationship to insulin content. *Endocrinol*, **115**(3), 877–881.
- FREITAS EP, CUNHA AT, AQUINO SL, PEDROSA LF, LIMA SC, LIMA JG, ALMEIDA MG ve SENA-EVANGELISTA KC (2017). Zinc Status Biomarkers and Cardiometabolic Risk Factors in Metabolic Syndrome: A Case Control Study. *Nutrients*, **9**(2).
- FOSTER M ve SAMMAN S (2012). Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease. *Nutrients*, **4**(7), 676-694.
- GAMMOH N ve Rink L (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, **9**(6), 624.
- GALVEZ-PERALTA M, WANG Z, BAO S, KNOELL DL ve NEBERT DW (2014). Tissue-specific induction of mouse ZIP8 and ZIP14 divalent cation/bicarbonate symporters by, and cytokine response to, inflammatory signals. *International journal of toxicology*, **33**(3): 246-258.

- GATIATULINA ER, POPOVA EV, POLYAKOVA VS, SKALNAYA AA, AGLETDINOV EF, NIKONOROV AA, SKALNY AV VE TINKOV AA (2017). Evaluation of tissue metal and trace element content in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease using ICP-DRC-MS. *J Trace Elem Med Biol*, **39**: 91-99.
- GINSBERG HN VE HUANG L-S (2000). The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *Journal of cardiovascular risk*, **7**(5): 325-331.
- GONG D, LU J, CHEN X, REDDY S, CROSSMAN DJ, GLYN-JONES S, CHOONG YS, KENNEDY J, BARRY B, ZHANG S, CHAN YK, RUGGIERO K, PHILLIPS ARJ VE COOPER GJS (2008). A copper(II)-selective chelator ameliorates diabetes-evoked renal fibrosis and albuminuria, and suppresses pathogenic TGF- $\beta$  activation in the kidneys of rats used as a model of diabetes. *Diabetologia*, **51**: 1741,1751.
- GORMEZ S, DEMIRKAN A, ATALAR F, CAYNAK B, ERDIM R, SOZER V, GUNAY D, AKPINAR B, OZBEK U VE BUYUKDEVIRIM AS (2011). Adipose Tissue Gene Expression of Adiponectin, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Leptin in Metabolic Syndrome Patients with Coronary Artery Disease. *Internal Medicine*, **50**(8): 805-810.
- HAAS ME, ATTIE AD VE BIDDINGER SB (2013). The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends in Endocrinology Metabolism*, **24**(8): 391-397.
- HELLMUTH C, DEMMELMAIR H, SCHMITT I, PEISSNER W, BLÜHER M VE KOLETZKO B (2013). Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition. *PLoS One*, **8**(10): e74927.
- HENROTTE JG, SANTARROMANA M, FRANCK G, GUICHENEY P, BOULU R VE BOURDON R (1992). High cardiac zinc levels in spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*, **10**(6): 553-559.
- HOSEINI Z, AZIMI-NEZHAD M, GHAYOUR-MOBARHAN M, AVAN A, ESLAMI S, NEMATY M, MIRHAFAZ SR, GHAZAVI H, FERNS GA VE SAFARIAN M (2018). VEGF gene polymorphism interactions with dietary trace elements intake in determining the risk of metabolic syndrome. *J Cell Biochem*.
- HURTUBISE J, MCLELLAN K, DURR K, ONASANYA O, NWABUKO D VE NDISANG JF (2016). The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*, **18**(12): 82.
- INDULEKHA K, SURENDAR J, MOHAN VJJODS VE TECHNOLOGY (2011). High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). **5**(4): 982-988.
- JESSUP W, KRITHARIDES L VE STOCKER R (2004). Lipid oxidation in atherogenesis: an overview. *Biochemical Society Transactions*, **32**: 134-138.

- KASSEM AA VE SALAH HE (2016). Plasma Levels of Inflammatory Cytokines in Egyptian Adults with Metabolic Syndrome. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, **12**: 668-675.
- KENNEDY ML, FAILLA ML VE SMITH JC, JR. (1986). Influence of genetic obesity on tissue concentrations of zinc, copper, manganese and iron in mice. *J Nutr*, **116**(8): 1432-1441.
- KIM H-J, HIGASHIMORI T, PARK S-Y, CHOI H, DONG J, KIM Y-J, NOH H-L, CHO Y-R, CLINE G VE KIM Y-B (2004). Differential effects of interleukin-6 and-10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes*, **53**(4): 1060-1067.
- MASTROCOLA R, ARAGNO M, ALLOATTI G, COLLINO M, PENNA C VE PAGLIARO P (2018). Metaflammation: Tissue-specific alterations of the NLRP3 inflammasome platform in metabolic syndrome. *Current medicinal chemistry*, **25**(11): 1294-1310.
- MUSIALIK K (2012). The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiologia Polska*, **70**(12): 1237-1242.
- NAIR J, KAKKAR VV VE SHANKER J (2017). Comparative analysis of inflammatory gene expression levels in metabolic syndrome & coronary artery disease. *Indian J Med Res*, **145**: 777-785.
- NIH VE NHBL (2001). ATP III guidelines at-a-glance quick desk reference. (Washington, DC: US Department of Health and Human Services).
- OKAFOR CI (2012). The metabolic syndrome in Africa: Current trends. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, **16**(1): 56.
- OKATAN EN, DURAK AT VE TURAN B (2016). Electrophysiological basis of metabolic-syndrome-induced cardiac dysfunction. *Canadian journal of physiology pharmacology*, **94**(10): 1064-1073.
- ONAT A, YÜKSEL M, KÖROĞLU B, GÜMRÜKÇÜOĞLU HA, AYDIN M, ÇAKMAK HA, KARAGÖZ A VE CAN G (2013). Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*, **41**: 373-378.
- ORR AW, LEE MY, LEMMON JA, YURDAGUL JR A, GOMEZ MF, SCHOPPEE BORTZ PD VE WAMHOFF BR (2009). Molecular mechanisms of collagen isotype-specific modulation of smooth muscle cell phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology*, **29**(2): 225-231.
- OUCHI N, PARKER JL, LUGUS JJ VE WALSH K (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*, **11**(2): 85-97.
- PRADHAN AD, MANSON JE, RIFAI N, BURING JE VE RIDKER PM (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, **286**(3): 327-334.

- QU R, JIA Y, LIU J, JIN S, HAN T VE NA L (2018). Dietary Flavonoids, Copper Intake, and Risk of Metabolic Syndrome in Chinese Adults. *Nutrients*, **10**(8).
- RANASINGHE P, PIGERA S, GALAPPATTHY P, KATULANDA P VE CONSTANTINE GR (2015). Zinc and diabetes mellitus: understanding molecular mechanisms and clinical implications. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **23**(1): 44.
- RANASINGHE P, MATHANGASINGHE Y, JAYAWARDENA R, HILLS AP VE MISRA A (2017). Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia pacific region, a systematic review and metaanalysis. *BMC Public Health*, **17**: 1-9.
- ROCHLANI Y, POTHINENI NV, KOVELAMUDI S VE MEHTA JL (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, **11**(8): 215-225.
- SAMARAS K, BOTELHO NK, CHISHOLM DJ VE LORD RV (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity*, **18**(5): 884-889.
- SLIEM HA, AHMED S, NEMR N VE EL-SHERIF IM (2012). Metabolic syndrome in the Middle East. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, **16**(1): 67.
- SOMBOONWONG J, TRAI SAENG S VE SAGUANRUNGSIRIKUL S (2015). Moderate-intensity exercise training elevates serum and pancreatic zinc levels and pancreatic ZnT8 expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life sciences*, **139**: 46-51.
- SONDERGAARD L, STOLTENBERG M, DOERING P, FLYVBJERG A VE RUNGBY J (2006). Zinc ions in the endocrine and exocrine pancreas of zinc deficient rats. *Histology histopathology*.
- SRIKANTHAN K, FEYH A, VISWESHWAR H, SHAPIRO JI VE SODHI K (2016). Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci*, **13**(1): 25-38.
- STADLER N, LINDNER RA VE DAVIES MJ (2004). Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology*, **24**(5): 949-954.
- STADLER N, STANLEY N, HEENEMAN S, VACATA V, DAEMEN MJAP, BANNON PG, WALTENBERGER J VE DAVIES MJ (2008). Accumulation of zinc in human atherosclerotic lesions correlates with calcium levels but does not protect against protein oxidation. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology*, **28**(5): 1024-1030.
- STADLER N, HEENEMAN S, VÖÖ S, STANLEY N, GILES GI, GANG BP, CROFT KD, MORI TA, VACATA V VE DAEMEN MJ (2012). Reduced metal ion concentrations in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, **222**(2): 512-518.
- STOJISAVLJEVIC D, JANKOVIC J, ERIC M, MARINKOVIC J VE JANKOVIC S (2017). Cardiovascular Health Status and Metabolic Syndrome in adults living in a transition european country findings from a population based study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.

- TANEJA SK, MANDAL R VE GIRHOTRA S (2006). Long term excessive Zn-supplementation promotes metabolic syndrome-x in wistar rats fed sucrose and fat rich semisynthetic diet. *Indian Journal of Experimental Biology*, **44**: 705-718.
- THEPERKIN-ELMERCORPORATION (1996). Analytical methods for atomic absorption spectroscopy. *USA*.
- TINKOV AA, GATIATULINA ER, POPOVA EV, POLYAKOVA VS, SKALNAYA AA, AGLETDINOV EF, NIKONOROV AA VE SKALNY AV (2017). Early High-Fat Feeding Induces Alteration of Trace Element Content in Tissues of Juvenile Male Wistar Rats. *Biol Trace Elem Res*, **175**(2): 367-374.
- URAL D, KILIÇKAP M, GÖKSÜLÜK H, KARAASLAN SDD, KAYIKÇIÖĞLU M, ÖZER N, BARÇIN C, YILMAZ MB, ABACI A VE ŞENGÜL Ş (2018). Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Turk Kardiyol Dern Ars*, **46**(7): 577-590.
- VAN EXEL E, GUSSEKLOO J, DE CRAEN AJM, FRÖLICH M, BOOTSMA-VAN DER WIEL A VE WESTENDORP RGD (2002). Low Production Capacity of Interleukin-10 Associates With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes*: 1088-1092.
- VAN VLIET-OSTAPTCHOUK JV, NUOTIO ML, SLAGTER SN, DOIRON D, FISCHER K, FOCO L, GAYE A, GÖGELE M, HEIER M VE HIEKKALINNA T (2014). The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders*, **14**(1): 9.
- VAYENAS D, REPANTI M, VASSILOPOULOS A VE PAPANASTASIOU D (1998). Influence of iron overload on manganese, zinc, and copper concentration in rat tissues in vivo: study of liver, spleen, and brain. *International Journal of Clinical Laboratory Research*, **28**(3): 183-186.
- WEISS TW, ARNESEN H VE SELJEFLOT I (2013). Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism*, **62**(7): 1008-1013.
- WONG-MCCLURE RA, GREGG EW, BARCELÓ A, LEE K, ABARCA-GÓMEZ L, SANABRIA-LÓPEZ L VE TORTÓS-GUZMÁN J (2015). Prevalence of metabolic syndrome in Central America a cross-sectional population-based study. *Rev Panam Salud Publica*, **38**: 202-208.
- YU X, HUANG L, ZHAO J, WANG Z, YAO W, WU X, HUANG J VE BIAN B (2018). The relationship between serum zinc level and heart failure: a meta-analysis. *BioMed research international*, **2018**: 1-9.
- ZHANG C, LU X, TAN Y, LI B, MIAO X, JIN L, SHI X, ZHANG X, MIAO L, LI X VE CAI L (2012). Diabetes-induced hepatic pathogenic damage, inflammation, oxidative stress, and insulin resistance was exacerbated in zinc deficient mouse model. *PLoS One*, **7**(12): e49257.
- ZHANG Y VE ZHANG DZ (2018). Relationship Between Serum Zinc Level and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Coll Nutr*: 1-8.

## EKLER

### Ek-1 Etik Raporu



T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 20/02/2019  
TOPLANTI NO : 2019-5  
DOSYA NO : 2019-28  
KARAR NO : 2019-5-50

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nuray YAZIHAN'ın yaptığı araştırmacı olarak Prof. Dr. Belma TURAN, Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL ve Sevginur AKDAŞ'ın katıldığı "Metabolik Sendrom Gelişiminin Doku Eser Element Düzeyleri ve İnflamatuvar Belirteçler ile İlişkisi" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiş olup, söz konusu çalışmanın Üniversite senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi" ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Sığır  
Hayvan Sayısı : 14  
Geçerlilik Süresi : 11/03/2019-11/03/2022

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof. Dr. Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof. Dr. Fatih CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof. Dr. Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	
Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR (Üye)	Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM (Üye)	Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	

Adresi: Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 06100 - Tandoğan/ANKARA Telefon : 0 (312) 212 60 40 / 2101 Faks : 0 (312) 212 60 49

Dr. Öğr. Üyesi Atilla ÖZGÜR (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Uzm. Vet. Hek. Atilla İŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E	
Dr. Vet. Hek. Gürbüz ERTÜRK (Üye)	Active Veteriner Sağlık Merkezi	Serbest	E	
Uzm. Vet. Hek. Hüseyin DEDE (Üye)	Veteriner Hekimler Derneği	Serbest	E	
Fatma Aysun COŞKUN (Üye)	İktisat	Serbest	K	

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı: Sevginur

Soyadı: Akdaş

Doğum yeri ve tarihi: 08.04.1995

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Yunus Emre Mah. Osmanbey Cad. Sezdirmez Sk. 17/16  
Pursaklar/Ankara, 05061268601

### II- Eğitimi

Eğitim	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme AD	Ankara Üniversitesi	2017 - .....
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Ankara Üniversitesi	2013 - 2017

Yabancı dili: İngilizce

Puanı:92.5

### III- Ünvanları

Diyetisyen

### IV - Bilimsel İlgi Alanları

#### Dahil Olduğu Çalışmalar:

1. “How does glucose alter intracellular Ca<sup>2+</sup> dynamics in heart”. University of St. Andrews Medical School, United Kingdom, 2018
2. “Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi” Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, 2017

## **Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler**

- 1- Hatice Kanibir, Iclal Sena Gezer, **Sevginur Akdas**, Sibel Isin, Mihriban Alemdar, Batuhan Bakirarar, Pelin Aribal Ayrıl, Nuray Yazihan Low Magnesium Status Could Be One of the Risk Factors for Gestational Diabetes: A Systematic Review 1st International Food and Medicine Congress-2018 (IFMC 2018)

## **Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler**

- 1- **Sevginur Akdaş**, Mücahit Alptekin. Beyin Ödül Sisteminin İştah ve Obezite Üzerindeki Rolü, 3. ODTÜ Sınır Bilim Günleri, 2017
- 2- **Sevginur Akdaş**, Genç Yeşilay Başak Projesi, Teknoloji Bağımlılığı ve Obezite Okulu, “Uyku ve Obezite İlişkisi” Oturumu, 2016

## **V- Bilimsel Etkinlikleri**

Projeleri: “Metabolik Sendrom Gelişiminin Doku Eser Element Düzeyleri ve İnflamatuvar Belirteçler Üzerine Etkisi” başlıklı araştırma BAP projesi olarak desteklenmiştir.

## **VI- Diğer Bilgiler**

### **Teknikler & Sertifikalar**

- Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi, SDS-PAGE ,Western Blot, ELISA, Tek Hücre Bilayer Elektrofizyolojisi, Hücre Kültürü, In vitro sindirim
- Deney Hayvanları Sertifikası (2017)

## **Yer Aldığı Kongre ve Sempozyumlar**

- Akademik Yaşamda Bilimsel Yayın Yapmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2019

- International Symposium on 3D Printing in Medicine 2018 - Presenter
- International Food and Medicine Congress 2018 – Congress Secreteriat

### **Katıldığı Kongeler ve Sempozyumlar**

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi - İç Hastalıkları Güncellemesi, 2019
- Akademik Yaşamda Bilimsel Yayın Yapmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2019
- International Symposium on 3D Printing in Medicine 2018
- International Food and Medicine Congress 2018
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Gülhane Mikrobiyotave Fekal Transplantasyon Sempozyumu, 2018
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2. Metabolik Hastalıklar Sempozyumu, 2017
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi –Hastalıklarda Güncel Nutrisyon Yaklaşımları, 2017
- 3. ODTÜ Sinir Bilim Günleri, Mayıs 2017
- Sabri Ülker Vakfı 4. Beslenme ve Sağlıklı Yaşam Zirvesi, Mayıs 2017
- Endokrin, Metabolizma Hastalıkları, Kadın Sağlığı ve 4. Gebelik Sempozyumu, Mart 2017
- 2. ODTÜ Sinir Bilim Günleri, Nisan 2016
- Bilkent Üniversitesi Molecular Medicine and Immunology, Nisan 2016
- Kilo Kontrolü ve Yaşam Koçluğu Seminer, Mart 2016
- Hacettepe Sağlık Zirvesi Nisan 2016
- KEPAN, Klinik Nutrisyon Öğrenci Kongresi – Mart 2016
- Hacettepe Sağlık Zirvesi Nisan 2015

## **Programlar**

GraphPad Prism 6, SPSS, WinEDR 3.2.7 (Strathclyde Electrophysiology Software),  
Leica Application Suite X Programme, REVMAN 5.3. Metaanalysis  
Programme, Microsoft Office Programları, Adobe Photoshop CS

