

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

**FRUKTOZLA OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTE
MODELİNDE RİFAKSİMİN'İN ÖNLEYİCİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet CİHANGİROĞLU**

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

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

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

TEŞEKKÜR

Bana her konuda destek olup yönlendiren, bilgi, beceri ve deneyimlerini aktaran, uzmanlık eğitimim boyunca bu günlere gelmemde çok büyük emeği geçen, ilgi ve sevgisini hiçbir zaman eksiltmeyen, tez danışmanım çok değerli hocam Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde; bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Bilge AYGÜN, Doç. Dr. Cem AYGÜN, Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Doç. Dr. Handan ÇİPİL, Yrd. Doç. Dr. Mustafa CANHOROZ, Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU ve Uzm. Dr. Burak UZ 'a teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olarak yol gösteren; Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları öğretim üyesi Prof. Dr. Kazım ŞAHİN'e, Biyokimya Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Necip İLHAN'a, tezimin istatistiklerinin yapılması ve sonuçlarının yorumlanması safhasında emeği geçen Fen Fakültesi Biyoloji bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU'ya, histopatolojik inceleme safhasındaki yardımlarından dolayı Patoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a, tezimin hazırlanma sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Cemal ORHAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluklarımı esirgemeyen tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, iç hastalıkları servislerinde çalışan tüm hemşire, personel ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen ve bana sabırlarını sunan sevgili annem, babam ve abime teşekkür ederim.

ÖZET

Son yıllarda artan fruktoz tüketimi ; obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonla karakterize metabolik sendrom sıklığı artışı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, fruktoz alımıyla birlikte glomeruler hipertansiyon, renal inflamasyon ve tubulointerstisiyel hasara bağlı nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir. Fruktozun uzun süre verilmesi böbrek ağırlığında artışa neden olur. İlk olarak özellikle proximal tübüllerde fokal tubuler hasar, tübüler hiperplazi ve proliferasyon gelişir. Fruktoz alımı inflamatuvar yolakta artışa neden olur. Rifaximin gastrointestinal traktustan absorbe olmayan, minimal sistemik etkileri olan bir antibiyotiktir. Rifaximin hepatik ensefalopatide ve son zamanlarda irritable barsak sendromun tedavisinde etkili bulunmuştur. Rifaximin, bakteriyel translokasyonu inhibe ederek ve bakteriyel dekontaminasyon yaparak etkili olmaktadır. Biz bu çalışmada fruktozla oluşturulmuş deneysel nefrotoksisite modelinde rifaximinin önleyici rolünü araştırmayı amaçladık.

Çalışmada toplam 42 adet Erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratlar eşit sayıda 6 gruba bölündü : Grup1 (n=7): 8 hafta boyunca normal diyet verildi, grup 2 (n=7): 8 hafta boyunca fruktozdan zengin diyet (%30 fruktoz içme suyuna ilave edilecek) verildi, grup 3 (n=7) : 8 hafta boyunca Fruktozdan zengin diyet + haftada bir rifaximin, grup 4 (n=7): 8 hafta boyunca haftada 3 gün rifaximin, grup 5 (n=7): 8 hafta boyunca normal diyet + haftada bir rifaximin, grup 6 (n=7): 8 hafta boyunca normal diyet + haftada 3 gün rifaximin orogastrik sonda ile verildi (Rifaximin 15 mg/kg dozunda uygulandı).

Fruktoz alan ratlarda histolojik olarak tubuler dilatasyon ve tubul epitelinde hidropik dejenerasyon ile birlikte anlamlı olarak glomeruler boyutlarda azalma saptandı. Üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı farklılık olmazken, ürik asit düzeyleri fruktoz alımıyla arttı. Eş zamanlı verilen rifaksimin doz bağımlı olarak, tubuler ve glomeruler değişiklikleri geriye çevirirken, artan ürik asit seviyelerini düşürdü ($p<0.05$).

Fruktozdan zengin diyet verilen ratlarda, doku malondialdehid (MDA), NF- κ B ve TNF- α düzeylerinde belirgin artış gözlemlendi ($p<0.05$). Bu artışın diyetlere eklenen doz bağımlı rifaksimin ile belirgin olarak düştüğü gözlemlendi. Fruktoz zengin diyet alan grupta, kontrol grubuna göre Nrf-2, CAT, SOD, HO-1, GSP-x ve GSH

düzelelerinde anlamlı olarak azalma izlendi ($p<0.05$). Bu azalmanın diyetlere eklenen doz bağımlı rifaksimın ile belirgin olarak arttığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Elde ettiğimiz veriler fruktozun oksidatif strese ve böbrek hasarına neden olduğunu gösterdi. Sonuç olarak bu çalışma oksidatif stresi ve doku hasarını azaltan; rifaksimının fruktoz nefrotoksisitesinin önlenmesinde önemli bir koruyucu ajan olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fruktoz, , nefrotoksisite, metabolik sendrom, rifaksimın.

ABSTRACT

**THE PREVENTIVE ROLE OF RIFAXIMIN IN FRUCTOSE INDUCED
NEPHROTOXICITY**

In recent years increased fructose consumption; has been associated with increased prevalence of metabolic syndrome that characterized by obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. In the studies, with the purchase of fructose; glomerular hypertension, renal inflammation and tubulointerstitial damage and nephrotoxicity reported. Giving a long time fructose causes an increase in kidney weight. Firstly, focal tubular damage especially in the proximal tubules, tubular hyperplasia and proliferation develops. Fructose intake causes an increase in inflammatory pathway. Rifaximin is an antibiotic which has minimal systemic effects and it is not absorbed from gastrointestinal tract. Rifaximin has been found effective. Rifaximin has been found effective in hepatic encephalopathy and recently in the treatment of irritable bowel syndrome. Rifaximin is effective by inhibiting bacterial translocation and making bacterial decontamination. In this study we aimed to investigate the preventive role of rifaximin in an experimental model of nephrotoxicity that created with fructose.

A total of 42 male Sprague-Dawley rats were used in this study. The rats were divided into 6 groups of equal number : Group 1 (n=7) : Normal diet was given for 8 weeks, Group 2 (n=7) : High-fructose diet (30% fructose to be added to drinking water) was given for 8 weeks, Group 3 (n=7) : High fructose diet + once a week rifaximin with orogastric sonde for 8 weeks, Group 4 (n = 7), 3 days a week rifaximin with orogastric sonde for 8 weeks, Group 5 (n=7) : Normal diet + once a week rifaximin with orogastric sonde for 8 weeks, Group 6 (n=7) 3 days a week rifaximin with orogastric sonde for 8 weeks was given (Rifaximin 15 mg / kg dose administered).

High-fructose diet histologically induced tubular dilatation and hydropic degeneration in the epithelium of tubule, caused a decrease in glomerular size. While there was no significant difference in serum urea and creatinine, uric acid levels increased intake of fructose. The dose-dependent rifaximin simultaneously, turning back to tubular and glomerular changes and decreased uric acid levels.

Significant increase in tissue levels of malondialdehyde (MDA), TNF- α and NF- κ B was observed in rats fed with fructose rich diet ($p < 0.05$). This increase was significantly decreased dose-dependently with added rifaximin to this diet ($p < 0.05$). A significant decrease in tissue levels of Nrf-2, CAT, SOD, HO-1, GSP-x and GSH was observed in rats fed with fructose rich diet compared to control group ($p < 0.05$). This decrease was significantly increased dose-dependently with added rifaximin to this diet ($p < 0.05$).

Our data showed that fructose causes oxidative stress and kidney injury. In conclusion, we determined that rifaximin can prevent fructose induced nephrotoxicity.

Keywords: Fructose, nephrotoxicity, metabolic syndrome, rifaximin.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1. Fruktoz	2
1.1.1. Fruktoz Kaynakları	4
1.1.2. D – Fruktoz Kullanımı	9
1.1.3. Fruktoz Metabolizması Bozuklukları	10
1.1.4. Fruktoz ile İlişkili Hastalıklar	10
1.1.4.1. Fruktoz ve Oksidatif Stres	10
1.1.4.2. Fruktoz ve Obezite	12
1.1.4.3. Fruktoz ve Ürisemi	15
1.1.4.4. Fruktoz ve Hiperlipidemi, Hipertansiyon, Ateroskleroz	16
1.1.4.5. Fruktoz ve Karaciğer Yağlanması	20
1.1.4.6. Fruktoz ve Fonksiyonel Bağırsak Hastalıkları	20
1.1.4.7. Fruktoz ve Hiperinsülinemi, Tip 2 Diyabet, Metabolik Sendrom	22
1.1.4.8. Fruktoz ve Böbrek Hastalıkları	25
1.1.4.9. Fruktozun Diğer Etkileri	28
1.2. Oksidatif Sistem	28
1.2.1. Lipid Peroksidasyonu	28
1.2.2. Biyolojik Sistemlerde Lipid Peroksidasyonun Sonuçları	29
1.2.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek	29
1.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	30
1.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması	30

1.3.2. Antioksidanların Etki Mekanizmaları	32
1.3.3. Endojen Antioksidanlar	32
1.3.3.1. Enzimatik Antioksidanlar	32
1.3.3.3. Diğer Nonenzimatik Endojen Antioksidanlar	35
1.3.4. Eksojen Antioksidanlar	35
1.3.4.1. Besinlerdeki doğal antioksidanlar: Vitamin C, A, E ve β -Karoten	35
1.3.4.2. Besinlere eklenen antioksidanlar	35
1.4. Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 (Nrf2)	35
1.5. Hem oksijenaz-1 (HO-1)	35
1.6. Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B)	36
1.7. Rifaksimim	37
1.7.1. Farmakodinamik Özellikler :	37
1.7.2. Farmakokinetik Özellikler :	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Hayvan Materyali	39
2.2. Deneme Düzeni	39
2.3. Laboratuvar Analizi	40
2.3.1. Serum Üre, Kreatinin ve Ürik Asit Düzeyleri Ölçümü	40
2.3.2. HPLC’de Analiz	41
2.3.3. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü	41
2.4. Histopatolojik Değerlendirme	42
2.5. İstatistik değerlendirme	43
3. BULGULAR	44
3.1. Üre, Kreatinin ve Ürik Asit Düzeyleri	44
3.1.1. Üre Düzeyleri	44
3.1.2. Kreatinin Düzeyleri	44
3.1.3. Ürik Asit Düzeyleri	44
3.2. HPLC yöntemiyle Analizlerin Sonuçları	47
3.2.1. HPLC yöntemiyle Doku MDA Düzeyleri	47
3.2.2. HPLC yöntemiyle Doku Glutasyon Peroksidaz (GPx) Düzeyleri	47
3.2.3. HPLC yöntemiyle Doku Glutasyon (GSH) Düzeyleri	48
3.2.4. HPLC yöntemiyle Doku Süperoksid Dismutaz (SOD) Düzeyleri	49

3.2.5. HPLC yöntemiyle Doku Katalaz (CAT) Düzeyleri	50
3.3. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü	51
3.3.1. Böbrek Dokusundaki Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) Proteini Ekspresyonu	51
3.3.2. Böbrek Dokusundaki TNF-α Düzeyleri	52
3.3.3. Böbrek Dokusundaki Nükleer Related Faktör 2 (Nrf2) Ekspresyonu	53
3.3.4. Böbrek Dokusundaki Hem oksijenaz-1 (HO-1) Düzeyleri	54
3.4. Histopatolojik Sonuçlar	55
4. TARTIŞMA	59
5. KAYNAKLAR	63
6. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu düşünölen böbrek hastalıkları	30
Tablo 2. Antioksidan Maddelerin Sınıflandırılması	31
Tablo 3. Araştırmada kullanılan diyetin bileşimi.	39
Tablo 4. Fruktoza bağlı nefrotoksisitesi oluşturulan ratlarda rifaksiminin serum üre, kreatinin ve ürik asit parametreleri üzerine etkisi.	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Fruktoz glukoz ve sükrozun kimyasal formülleri	5
Şekil 2.	Endüstriyel HFCS üretimi	6
Şekil 3.	Gruplarda ratların serum üre düzeyleri	45
Şekil 4.	Gruplarda ratların serum kreatinin düzeyleri	46
Şekil 5.	Gruplarda ratların serum ürik asit düzeyleri	46
Şekil 6.	Gruplardaki böbrek dokusu MDA düzeyleri	47
Şekil 7.	Gruplardaki böbrek dokusu GPx düzeyleri	48
Şekil 8.	Gruplardaki böbrek dokusu GSH düzeyleri	49
Şekil 9.	Gruplardaki böbrek dokusu SOD düzeyleri	50
Şekil 10.	Gruplardaki böbrek dokusu CAT düzeyleri	51
Şekil 11.	Gruplarda Western Blot bantları görünümü ve kontrol olarak β -aktin.	51
Şekil 12.	Gruplardaki böbrek dokusu NF- κ B düzeyleri	52
Şekil 13.	Gruplardaki böbrek dokusu TNF- α düzeyleri	53
Şekil 14.	Gruplardaki böbrek dokusu Nrf-2 düzeyleri	54
Şekil 15.	Gruplardaki böbrek dokusu HO-1 düzeyleri	54
Şekil 16.	Grup 1 : Kontrol grubu (normal diyet verilen) ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.	56
Şekil 17.	Grup2 : fruktozdan zengin diyet (%30 fruktoz) verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.	56
Şekil 18.	Grup 3 : fruktozdan zengin diyet + haftada bir orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.	57
Şekil 19.	Grup 4 : fruktozdan zengin diyet + haftada üç orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.	57
Şekil 20.	Grup 5 : Normal diyet + haftada bir orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü	58
Şekil 21.	Grup 6 : Normal diyet + haftada üç orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.	58

KISALTMALAR LİSTESİ

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ADP	Adenozin Difosfat
AE	Alınan Enerji
AGE	Glikozillenmiş Son Ürün
AMP	Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DKB	Diastolik Kan Basıncı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gİ	Glisemik İndex
GLUT	Glukoz Transporter
GRAS	Generally Recognized as Safe
HFCS	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HsCRP	Yüksek Duyarlı Crp
IFN-γ	İnterferon-gama
IL	İnterlökin
i.p.	İntraperitoneal
İV	İntravenöz
LPO	Lipid Peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
Mg⁺	Magnezyum
MIC	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRP	Multidrug Resistance Protein
Na⁺	Sodyum
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NEFA	Yüksek Oranda Esterleşmemiş Yağ Asiti

NF-κB	Nükleer Faktör-kappa B
NK	Natural Killer
Nrf2	Nükleer faktör eritroid 2-Related Faktör 2
TAG	Triaçilgliserol
TE	Total Enerji
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
SICAM	Çözünür Hücrelerarası Adhezyon Molekülü
SPP	Türleri

1.GİRİŞ

Metabolik sendrom; abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, artmış ateroskleroz ve dislipideminin görüldüğü biyokimyasal ve klinik bir durumdur (1). Metabolik sendrom artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili metabolik anormallikler bileşimidir (2). Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaşla ve kilo alımıyla artar. Ülkeden ülkeye metabolik sendrom sıklığı değişkenlik göstermektedir ve başta gelişmiş ülkeler olmak üzere bütün dünyada giderek artmaktadır.

Diyetle fruktoz alımı artmaktadır (3). Sukroz ve yüksek fruktoz mısır şurubu da dahil olmak üzere, esas olarak ilave şekerlerin tüketimi artmaktadır ve dünya çapında artan hipertansiyon ve metabolik sendrom prevalansı ile epidemiyolojik olarak ilişkilidir. Hayvanlar ve insanların fruktozla maruziyeti kan basıncını ve metabolik sendrom gelişimini arttırmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, fruktozun ürik asit artışını tetikleyen özelliği kardiyorenal hastalığa sebep olabilmekte; hipertansiyonun ve diyabetin artışıyla birlikte böbrek hastalıklarının arttığı belirtilmektedir. Uygun genetik zeminde çevresel etkenlerin sonucu olarak ortaya çıkan metabolik sendromun tedavisinde ve önlenmesinde en uygun yaklaşım yaşam tarzının düzeltilmesidir.

Fruktoz tüketiminin böbrek üzerine olan etkileri ile ilgili daha önce çeşitli çalışmalar yapılmış ve renal hasar ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu etkiler kalori alımından bağımsız olarak fruktoz etkisine bağlı olarak meydana gelen ATP depleksiyonu ve ürik asit artışıyla oluştuğunu söyleyen çeşitli çalışmalar vardır. Fruktozun uzun süre verilmesi böbrek ağırlığında artışa neden olur. İlk olarak özellikle proximal tübüllerde fokal tübuler hasar, tübuler hiperplazi ve proliferasyon gelişir. Fruktoz alımı inflamatuvar yolla artışa neden olur. Uzun süreli maruziyet proteinüri, böbrek boyutunda artış ve fokal tübulointerstisyel hasar ve glomerüloskleroz ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca fruktozun kronik tüketiminin tanımlanan böbrek hastalığını ilerlettiğini, daha kötü böbrek fonksiyonuyla sonuçlandığını, daha fazla miktarda proteinüri ve glomerüloskerozu ilerlettiğini buna karşılık eşit miktarda dekstroza beslenen ratlarda bu durumun gözlemlenmediğini daha önceki çalışmalar göstermiştir (4, 5).

Rifaksimisin yarı sentetik rifamisin tabanlı sistemik olmayan bir antibiyotiktir. Rifamisin grubu antibiyotiklerin diğer üyeleri gibi bakteriyel DNA

bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesine geriye dönüşümsüz bir şekilde bağlanır ve sonuç olarak bakteriyel RNA ve protein sentezini inhibe eder. Enzimle geriye dönüşümsüz bir şekilde bağlanma nedeniyle rifaksimin duyarlı bakterilere karşı bakterisiddir. Rifaksimin'in antimikrobiyal etki spektrumu geniştir; seyahat edenlerin diyaresi dahil olmak üzere gastrointestinal enfeksiyonlardan sorumlu hem gram negatif, hem gram pozitif aerop ve anaerop bakterilerin çoğunu içine alır. Rifaksimin, akut gastrointestinal enfeksiyonlarda, turist diyaresinde, kronik bağırsak enflamasyonu ile giden gastrointestinal hastalıklarda, kolorektal cerrahi enfektif komplikasyonların profilaksisinde, hepatikensefalopati gibi hiperamoneminin koadjuvan tedavisinde endikedir. Rifaksiminin, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalar üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (6).

Nefropati durumunda çeşitli oksidatif stres parametrelerinde değişiklikler olduğu belirtilmiştir. Nükleer faktör eritroid 2-Related Faktör 2 (Nrf2) hücrel stres cevabında anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörlerinden biridir. Nrf2'nin nefropati sürecinde düzeylerinde değişiklik göstermesiyle, nefropati göstergesi olarak potansiyel role sahip olduğu ileri sürülmektedir (7, 8).

Transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B (NF- κ B) apoptozis ve inflamasyon gibi patolojik olaylarda genlerin regülasyonu ile ilgili olan dimerik transkripsiyon faktörüdür (9, 10). İnsan ve deneysel böbrek hastalıklarında NF- κ B'deki nükleer translokasyon artışı gösterilmiştir (11, 12). NF- κ B'nin kronik nefropatideki rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır (13).

Antioksidan etkili hem oksijenaz (HO) enzim sisteminin oksidatif strese karşı endotelyumu koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (14). HO'nun izoformu olan HO-1'in oksidatif strese bağlı olarak ciddi şekilde indüklenmesi bu enzimin oksidatif hasara karşı hücreyi koruduğu gerçeğini ortaya koymaktadır (15).

Bu çalışmada fruktozla oluşturulan nefrotoksisitede, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülen rifaksiminin, nefrotoksisite üzerine önleyici etkisi incelenmiştir.

1.1. Fruktoz

Bitkisel, hayvansal ve tek hücreli organizmalarda yaygın halde bulunan, bütüncanlılar için en önemli besin kaynağı olan karbonhidratlar karbon, hidrojen ve oksijen atomlarından oluşmuştur. Bütün organizmalarda enerji sağlamak amacıyla

kullanılan karbonhidratlar, yetişkin bireylerde günlük diyetle alınan enerjinin yaklaşık %50-60'ını sağlarlar (16).

Günlük diyetle önemli yer tutan iki basit şeker glikoz ve fruktoz, bitkisel karbonhidratların temel yapısını oluştururlar. Bir heksoz monosakkarit olan glikoz serbest halde en çok olgun meyvelerde (üzüm, incir ... vs) ve balda bulunur. Glikoz gibi diğer bir heksoz monosakkarit olan fruktoz da serbest olarak en çok tatlı meyvelerde (üzüm, incir, dut ... vs) ve balda bulunur (17, 18).

Uzun yıllardır insanlar, diyetlerinde fruktozu ortalama 16-20 g/gün olacak şekilde büyük ölçüde taze meyvelerden tüketirken, diyetlerin batılılaşması ile beraber enerji veren tatlandırıcı olarak fruktoz tüketiminde anlamlı artış görülmüştür. Günümüzde Batılıların diyetlerinde enerjinin yaklaşık %15-20'sinin kaynağı fruktozdur (yaklaşık 85-100g/gün) (19). Fruktozun en önemli kaynağı ise, yıkıldığında eşit oranda glikoz ve fruktoz açığa çıkan sükroz (%50 glikoz, %50 fruktoz) ile enerji veren tatlandırıcılardan biri olan yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)'dur. Ticari olarak yüksek fruktoz şurupları genelde ya %42 (HFCS 42) ya da %55 (HFCS 55) fruktoz içerir. Amerika Birleşik Devletleri'nde içeceklerde en çok kullanılan formu HFC55 dir ve %55 fruktoz, %42-44 glikoz, %1-3 polisakkarid (glikoz polimerleri) içerir (20, 21).

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun temel kullanım alanları, gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler (meyve suyu, soğuk çay, meyveli sodalar vb.), çikolata, kek, şekerleme türleri, reçel-marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerdir. Fruktoz kaynağı olan sükroz ve HFCS'nin kişi başına günlük tüketiminde 1970 ile 1997 yılları arasında %26'lık bir artış olmuştur (64 g/gün'den 81 g/gün'e çıkmıştır). Aynı yıllar için, sükroz ve HFCS'nin ayrı ayrı değerlendirilmesi yapıldığında, sükroz tüketimi yıllık kişi başına 46.4 kg'dan 30.5 kg'a azalış gösterirken, HFCS tüketimi ise, 0.23 kg'dan 28.4 kg'a yükselmiştir. Amerika'da 1970-1997 yılları arasında diyet olmayan alkolsüz içeceklerin yıllık kişi başına tüketiminde %86 oranında artış gözlenmiştir(22). Gıda üreticileri tarafından bu kadar yaygın kullanılması, fruktozun sükroza göre daha güçlü bir tatlandırıcı olması, lezzet geliştirici etkisi, çabuk kristalleşmemesi ve daha ucuz olmasından kaynaklanmaktadır (23).

Daha önce yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 1967 yılında yüksek fruktozlu mısır şurubu ticari olarak üretime girince fruktoz tüketiminde anlamlı olarak çok ciddi bir oranda artış olduğu ve kişi başına yıllık tüketimin 0 kg'den 29 kg'ye kadar çıktığı, doğal kaynaklardan sağlanan fruktoz tüketiminin ise sabit kaldığı tespit edilmiştir (24).

Birçok deneysel, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, meyvelerde doğal olarak bulunan ve meyve şekeri olarak bilinen fruktozun, son 30 yılda artan tüketiminin ve gıda sanayisinin en çok kullandığı tatlandırıcı haline gelmesinin, insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı, Tip 2 diyabet, obezite, , hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, hiperürisemi ve gut gibi hastalıklarla ilintili olduğunu göstermiştir (25).

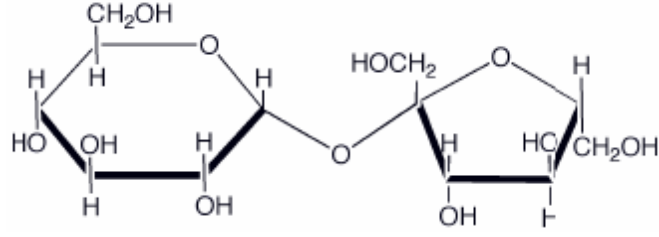
Daha önce yapılan deneysel bir çalışmada; diyetle fazla fruktoz alımının ratlarda hiperlipidemi oluşumuna neden olduğu; yine yüksek miktarda fruktoz alımının (bu çalışmada fruktozun toplam enerjiden gelen yüzdesinin %15'dir), lipogenezi arttırarak dislipidemi ve obezite gelişmesinden sorumlu tutulduğu ifade edilmiştir (26).

Bir başka klinik çalışmada da; yüksek fruktoz içeren diyetin 10 hafta süresiyle tüketiminin sonucunda, dislipidemi ve insülin duyarlılığında azalma görülmüştür (27).

Araştırmacılar, FDA tarafından güvenilir bulunan enerji veren tatlandırıcıların TE'nin %25'inin üzerindeki tüketimlerinin bazı semptomlara neden olduğunu bildirirken, Amerika Birleşik Devleti Tarım Bakanlığı tarafından 2000 kalorilik standart bir diyetle 40 g ekstra şeker eklenebileceği önerisi yapılmıştır. Fruktoz tüketimine yönelik bir öneri ise bulunmamaktadır. Ülkemizde de hem diyetle günlük ortalama fruktoz tüketimine ilişkin hem de diyet önerisine ilişkin bir veri bulunmamaktadır (28).

1.1.1. Fruktoz Kaynakları

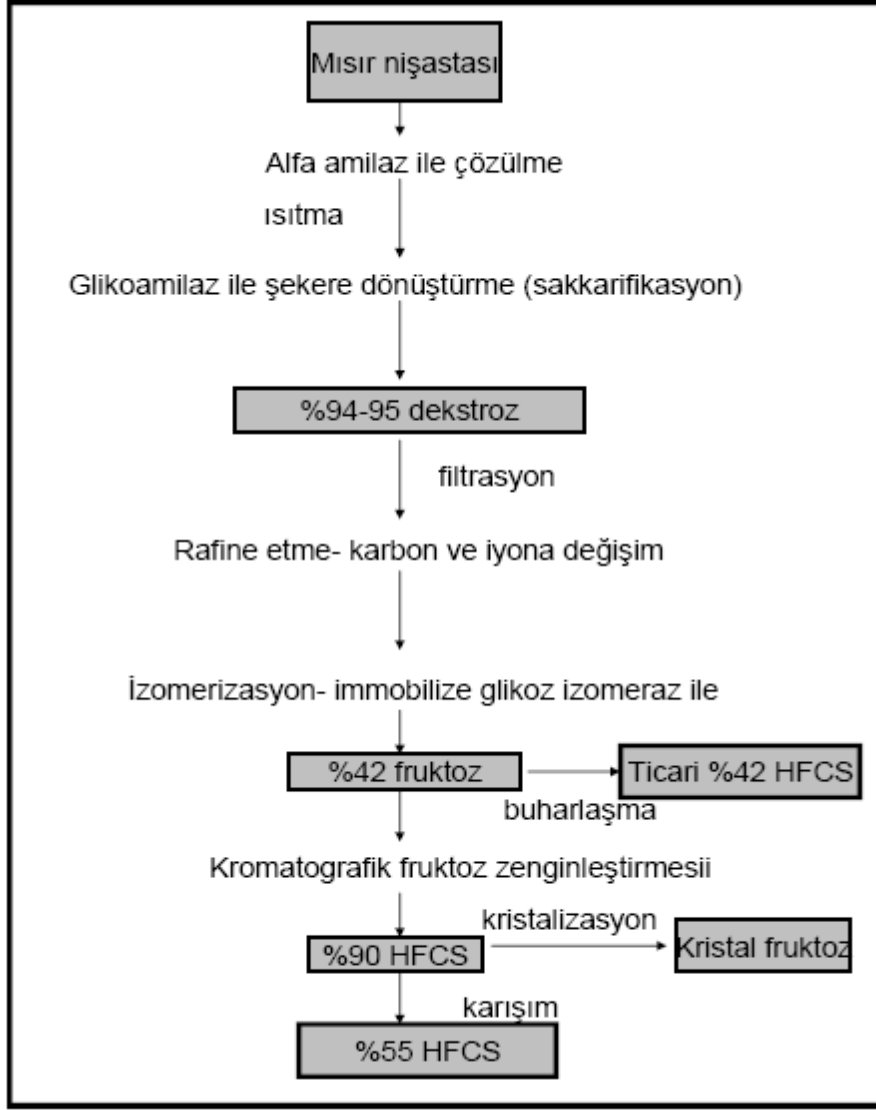
Günlük diyetle önemli yer tutan iki basit şeker fruktoz ve glikoz'un kimyasal formülleri benzerdir ($C_6H_{12}O_6$) ve bu iki şeker bitkisel kaynaklı karbonhidratların temel yapısını oluştururlar. Karbohidratlar bitkilerde basitçe glikoz, fruktoz ve bu iki molekülün birleşmesi ile ortaya çıkan sükroz halinde bulunur (29).



Şekil 1. Fruktoz glukoz ve sükrozun kimyasal formülleri

Glikoz bir heksoz monosakkarid olup, saf şekilde çok yaygın olarak mevcuttur. Küçük miktarlarda meyvelerde ve balda bulunur. Glisemik indeksi (Gİ) 99 ± 3 'dür ve bütün şekerler içinde en güçlü hiperglisemik etkiye sahiptir. Diğer bir heksoz olan fruktoz da bir monosakkariddir. Balda, taze ve kurutulmuş meyvelerde büyük miktarlarda mevcuttur. En büyük kaynağı sükrozdur. Sukroz bitkisel nişastada en çok bulunan disakkarit türüdür. Sükroz alfa-1-4 glikosidik bağlarla bir araya gelmiş %50 fruktoz ve %50 glikozdan oluşmaktadır. Son derece kolay ve ucuz bir enzimatik yöntemle basit iki bileşenine (glikoz ve fruktoz) ayrılabilir (30).

Fruktoz sükrozdan daha az hiperglisemiktir (fruktozun Gİ 19 ± 2 , sükrozun Gİ 68 ± 5 'dir). Fruktozun emilim hızı yavaştır, glikozunkinin %40'ına eşittir. Günümüzde Batılıların diyetlerinde enerjinin yaklaşık %15-20'sinin kaynağı fruktozdur (yaklaşık 85-100 g/gün). Binlerce yıl insanlar, fruktozu ortalama 16-20 g/gün olacak şekilde diyetlerinde büyük ölçüde taze meyvelerden sağlarken, diyetlerin batılılaşması ile beraber ilave fruktoz tüketiminde önemli artış görülmüştür (şekil 2) (19).



Şekil 2. Endüstriyel HFCS üretimi

Fruktozun günümüzde diğer önemli bir kaynağı da hazır gıda üretiminde yaygın olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubudur (HFCS). HFCS, mısır şurubundaki glikozun bir miktarının fruktoza izomerleştirilmesi ile elde edilmektedir. 1960'ların ortasından önce, sükroz (%50 glikoz ve %50 fruktoz) en etkili tatlandırıcı iken sonraki dönemlerde gıda endüstrisinde meydana gelen gelişmelerle HFCS üretimindeki artış sükrozun yerini almıştır. İçeriğinde %55 fruktoz ve %42 glikoz bulunan HFCS-55 birçok tatlandırılmış içecekte kullanılırken, HFCS-42 (%42 fruktoz; %53 glikoz) diğer ürünleri (örneğin şekerlemeler) tatlandırmak için kullanılmaktadır. HFCS bugün ABD tarzı beslenmede temel bir fruktoz kaynağı

olarak değerlendirilmektedir. Meyve, bal ve diğer karbonhidrat kaynaklarında da fruktoz bulunmasına rağmen, bu kaynaklardan tüketilen miktarlar HFCS ile tatlandırılan yiyecek ve içeceklerdeki kadar yüksek değildir (31).

Son kırk yıl içerisinde gıda sektöründe kullanımı en hızlı artan gıda katkısı yüksek fruktozlu mısır şurubudur. Batı ülkelerinde 1970 yılında kişi başına tüketimi yaklaşık 0.5 kg iken bu rakam 2000'li yıllarda 35 kg'ı aşmıştır. Buna paralel olarak sükroz tüketimi dramatik olarak düşmüş ve basit bir yer değiştirmeye yaşanmıştır. HFCS'nin temel kullanım alanları gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler (meyve suyu, soğuk çay, meyveli sodalar vb.), çikolata, kek, şekerleme türleri, reçel-marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerdir. Gıda üreticileri mısırdan elde edilen fruktoz şurubunu genel olarak ucuz olması ve pek çok ürün ile kolayca karışabilmesinden dolayı tercih etmektedirler. Ancak fruktozun bu denli yaygınlaşmasının esas nedeni; fruktozu, sukrozdan daha güçlü bir tatlandırıcı olması, kristalleşmeyi önlemesi, nem kontrolünü sağlaması, lezzet geliştirici etkiye sahip olması ve diğerlerine göre daha ucuz olmasıdır. Sukroz 100 birim tatlılığa sahipken, bu değer fruktoz için 173 birim ve glikoz için sadece 74 birimdir (32).

HFCS, FDA tarafından 1983 yılında güvenilir (GRAS-Generally Recognized as Safe) statüsünde kabul edilmiş(33), HFCS'nin GRAS statüsü 1996 yılında tekrar gözden geçirilerek tekrar onaylanmıştır (34). Duffey ve Popkin (35) yaptıkları çalışmada, HFCS'nin günlük diyetlerde total enerji (TE) alımının %8.3'ünü (kişi başına 189 kkal/gün) ve total karbonhidratın %15.7'sini sağladığını, toplam ilave şekerin TE'nin %16.8'ini (377 kkal/gün) sağladığını rapor etmişlerdir. The Institute of Medicine of the National Academy 2002'de ilave şeker için Diyetle Referans Alım Düzeyi (DRI) üst limiti belirleyebilmek için yeterli kanıtların olmadığını, aşırı alımının spesifik bir sağlık sorununa neden olmadığını bildirmiştir. Ancak yine de ilave şekerin maksimum alım önerisini günlük toplam enerjinin %25'i olarak belirlemiştir (36).

Türkiye'de şeker; endüstriyel anlamda pancar ve mısırdan üretilmektedir. Türkiye'de şeker sektörü 1956 yılından itibaren yasa ile düzenlenmiştir. 1956-2001 yılları arasında 6747 sayılı Şeker Kanunu yürürlükte kalmış, 19/04/2001 tarihinde ise 4634 sayılı Şeker Kanunu yürürlüğe girmiştir. Türk Şeker Kurumunun verilerine göre, 2005/2006 döneminde dünyada kişi başına sükroz kökenli şeker tüketimi beyaz

şeker cinsinden yılda 21 kg civarındayken, kişi başına Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (HFCS) tüketimi kuru madde bazında 2 kg civarında olarak rapor edilmiştir. Dünya Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (HFCS) üretimi 2005 yılı itibariyle ve kuru madde bazında 12,1 milyon ton olup, 2006 yılı tahmini 12,6 milyon ton'dur. Türkiye'de nişasta bazlı şeker üretimi 2005-2006 yılları arasında 415 000 tondur ve Türkiye'nin nişasta bazlı mısır şurubu üretimindeki payı 2005 yılı itibariyle % 1.5'dir (37).

Fruktoz kaynağı olan sükroz ve son yıllarda kullanımı artan HFCS çok benzerdir. Her iki tatlandırıcının içeriğinde glikoz ve fruktoz bulunur ve 4 kkal/g enerji verirler. Sükroz molekülünün içeriğindeki bu monosakkaritler glikozidik bağ ile bağlıdır, disakkarit formundadır ve ince barsaklarda enzimatik olarak fruktoz ve glikoza parçalanırlar. HFCS ise ince barsaklarda enzimatik hidroliz gerektirmez, çünkü HFCS serbest halde bulunur. Stanhope ve Havel (38) klinik çalışmalarının metabolik verilerine dayanarak, HFCS ve sükrozun benzer kan glikoz konsantrasyonlarına ve benzer insülin yanıtına neden olduklarını, yalnızca postprandiyal lipeminin HFCS grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çünkü, fruktokinaz enzimi ile fosforile edilen ve fruktoz-1 -fosfata dönüşen fruktozdan gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3 fosfat üretilmekte ve bu üç karbonlu moleküller daha sonra glikoneogenez ile glikoza ya da de novo trigliserit sentezine yönlendirilmektedir. Fruktozun bu metabolizma özelliği glikozdan tamamen farklıdır. Çünkü glikozun metabolizmasında glikoliz ürünlerinden yağ asitlerinin sentezi yerine, glikoneogenez ile tekrar glikoz sentezlenen metabolik yol aktiftir (39).

Glikoz, sodyum transportunu gerektiren enerjiye bağımlı bir işlem ile emilir ve glikoz transporter 1-4 (GLUT-1-4) taşıyıcı proteinler tarafından hücre içine alınır, (GLUT-1 beyin ve eritrositlerde bulunur. GLUT-2 karaciğer, böbrek, barsak ve pankreasta glikoz taşıyıcısıdır. GLUT-3 plazma membranlarında, GLUT-4 de kas ve yağ dokusunda bulunur). Fruktoz ise, ince barsak epitelinin fırçamsı kenarlarında bulunan özel taşıyıcı protein yardımı ile emilir. Glikoz taşıyıcıları ailesine ait bu membran proteini fruktoza özgüdür ve GLUT-5 olarak bilinir. İnce barsaklardan başka eritrositler, testis ve böbrekler de GLUT-5'e sahiptir. Böbrekler ince barsaklar gibi ultrafiltratın içindeki fruktozu reabsorbe ederek kana kazandırırılar. Testis ve

eritrositler ise fruktozu enerji amaçlı kullanırlar (40). Hücrelere fruktoz girişi insüline bağımlı değildir ve glikozun aksine insülin salınması için zayıf bir uyarandır(41). Diyetle alınan fruktozun büyük bir kısmı karaciğer, böbrekler ve ince barsaktaki fruktokinaz tarafından fosforlanmaktadır. Bütün fruktoz metabolizmasının yarısı karaciğerde gerçekleşmektedir. Fruktokinaz, fruktoz 6-fosfat yerine bir glikolitik ara ürün olmayan fruktoz 1-fosfatı oluşturmaktadır. Fruktoz 1-fosfat, aldolazın bir izoenzimi olan aldolaz B tarafından gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfata çevrilmektedir. Daha sonra aldolaz B tarafından oluşturulan ürünler, glikoliz ve glikoneogenezde metabolize edilmektedirler (42, 43).

USDA 2000 kalorilik standart bir diyete 40 g ekstra şeker eklenebileceği önerisini verirken (44), Livesey ve Taylor(45) yaptıkları metaanaliz sonucunda, fruktoz tüketimini; 0-50 g/gün orta düzeyde tüketim, 50-100 g/gün yüksek tüketim, >100-150g/gün ise çok yüksek alım olarak sınıflandırmışlardır. Orta düzeyde tüketimin glisemi kontrolünde potansiyel yararları olduğu bildirilmiş, ancak yüksek ve çok yüksek tüketimlerde ise disglisemi ve dislipidemi risklerin ortaya çıkardığı belirtilmiştir.

1.1.2. D – Fruktoz Kullanımı

Fruktoz, barsağın fırçası kenarında Na^{+} a bağımlı olmayan bir taşıyıcı ile absorbe edilir. Glikozda olduğu gibi, fruktoz da karaciğer ve yağ dokusuna özel bir taşıyıcı yoluyla girer.

Diyette D-fruktozun kullanımı birçok yolla olabilir, dokuların homeostatik ihtiyacına bağlı olarak bir ara ürün metabolizmada kullanılabilir. Karaciğerde D-fruktoz, ATP ve diğer ketoheksozları fosforlayabilen D-fruktokinazla beraber, fruktoz-1-fosfata çevrilir. Oluşan fruktoz 1-fosfat aldolazla, iki trioz fragmanına parçalanır.

Karaciğer tarafından metabolize edilmeden önce D-fruktozu kullanabilecek ana karaciğer dışı dokular kas ve yağ dokusudur. Heksokinazın D-fruktoz için göreceli olarak yüksek affiniteye sahip olması nedeniyle kanda yüksek düzeyde fruktoz olana dek bu yol ara metabolik yol değildir. Kas heksokinazı, direkt olarak D-glikoz 6-fosfata izomerize edilen D-fruktoz 6-fosfatı oluşturur. Kas D-glikoz 6-fosfataz içermediğinden, kas hücresine bir kez giren heksoz, dolaşan şeker düzeylerini sağlamak için glikoz olarak kana verilmez (46).

1.1.3. Fruktoz Metabolizması Bozuklukları

Yüksek fruktoz tüketimi sonucunda vücudun fruktozu ara metabolizma ürünlerine çevirme kapasitesindeki değişimine bağlı olarak fruktoz metabolizmasına ait bozukluklar gerçekleşmektedir. Ayrıca , yeni doğanlarda fruktoz metabolizmasının anahtar enzimlerinin sentezlerindeki bozuklukların da ciddi klinik etkileri görülebilmektedir.

1. Fazla fruktozlu diyet: Fazla fruktoz tüketimi karaciğer metabolizmasını etkiler. Fruktozun fruktoz 1-fosfata fosforilasyonu hızlıken, aldolaz B reaksiyonu göreceli olarak daha yavaştır. Sonuçta fruktoz 1-fosfat birikirken buna hücre içi inorganik fosfat (Pi) azalması eşlik eder. İnorganik fosfattaki azalma özellikle besinsel fruktozun çoğunu metabolize eden karaciğerde ADP+ Pi'den ATP oluşumunu sınırlar. Sonuçta ADP (ve AMP) katabolize edilerek hiperürisemi ve gut görülebilir.

2. Genetik hastalıklar: Fruktozun ara metabolizma yollarına girmesini sağlayan enzimlerin yokluğunda (fruktokinaz eksikliği) veya karaciğer, böbrek metabolizmasının ciddi bozuklukları (aldolaz B eksikliği) görülebilir. Bu grup hastalık için yapılması gereken diyetteki fruktozu (dolayısıyla sükrozu) sıkı şekilde kısıtlamaktır (41).

1.1.4. Fruktoz ile İlişkili Hastalıklar

1.1.4.1. Fruktoz ve Oksidatif Stres

Aşırı fruktozun oksidatif strese neden olduğuna dair birkaç mekanizmadan söz edilmektedir. Bunlar içerisinde en çok üzerinde durulan mekanizma, artmış fruktoz metabolizmasının, hücreleri oksidatif strese daha duyarlı hale getiren hücresel ATP yoksunluğuna neden olması olarak açıklanmaktadır. In vitro çalışmalarda da, yüksek fruktozun süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali ürettiği kabul edilmektedir (47).

Yapılan çalışmalarda da görülmektedir ki; fruktozla beslenen ratlarda inflamatuvar cevapla uyumlu olarak, yüksek aktivite etkisi gösteren protein-1 aktivitesine bağlı olarak c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ara yolunda değişiklikler gerçekleşmektedir.

Obezite ve yağ asidi ile uyarılmış insülin rezistansının TNF- α ara yolunun işleyişine bağlı diyabet gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. TNF- α 'nın lipolize ve insülin rezistansına neden olduğu bilindiği halde bu duruma neden olan kesin mekanizma açık bir şekilde açıklanamamıştır. Son dönemlerde diyete bağlı obezite ile c-Jun N-terminal kinaz aktivitesi arasındaki bir ilişkiden bahsedilmektedir (48).

Fruktoz ve glikoz gibi indirgenmiş şekerler proteinler ve amino asitlerle tepkimeye girerek amino şekerleri meydana getirirler. Bu tepkime maillard tepkimesi olarak bilinir ve genelde lizin tarafındaki zincirde meydana gelir. Ancak indirgenmiş şekerler ayrıca triptofan, arginin ve diğer amino asitlerle de tepkimeye girer. Bu maillard tepkimesinin ilk ürünleri başka tepkimelere girerek AGE'leri (Glikozillenmiş son ürün) yeniden düzenler. Bunlar da uzun ömürlü kollojen ve DNA'lardır. Bu durum da AGE'lerin yaşlanma sürecinde rol aldığına önemli bir kanıttır. Maillard reaksiyonunun olma hızı indirgenmiş şeker konsantrasyonuna ve tepkimeye girebilme yeteneğine bağlıdır. Pişirme sırasında AGE oluşumunun oranı indirgenmemiş şekerin sükröz olarak varlığından çok fruktoz olarak var olduğu durumda daha fazladır (49).

Yapılan bir çalışmada, fareler bir sene boyunca ticari gıdalar ile beslenmiş ve istedikleri zaman suya ve 250 g/L fruktoz, glikoz veya sükröz içeren solüsyonlara ulaşabilmişlerdir. Şeker solüsyonlarının hiçbiri plazma glikoz derişimlerine etki etmemiştir. Ancak, idrarda ölçülen glikozillenmiş hemoglobin seviyeleri ve lipid peroksidasyon ürünlerinin derişimleri, fruktoz ile beslenmiş farelerde, sakkaroz, glikoz veya su ile beslenmiş farelerden daha fazladır. Buna ek olarak, yaşlandırma ölçütlerinden çözünürlük, çapraz bağların ve kollojenin oluştuğu fruktoz grubunda, diğer gruplardan daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular, uzun süreli fruktoz tüketiminin yaşlanma sürecini hızlandırabileceğini göstermektedir (50).

Fruktozun yemek yapımında kullanılması da potansiyel olumsuz etkiler doğurabilir. AGE'ler, sıradan yiyeceklerin ısıtılması esnasında oluşurlar ve in vivo AGE oluşumunun aksine, pişme esnasında çok daha hızlı ve çok daha büyük derişimlerde gelişebilirler. Mideye ulaşmış AGE'lerin yaklaşık olarak yüzde 10'u emilir. Bunların da üçte ikisi dokularda reaktif bir şekilde tutulur (51).

Besinsel AGE'lerin, nefropatinin gelişimini hızlandırdığı ve diyabetin hayvan modelinde hayatta kalma süresini azalttığı görülmüştür. Diyabetlilerde, C-reaktif proteinin ortalama derişimi, AGE'ler açısından zengin beslenmede, besinsel AGE içeriğini azaltmak için ayarlanmış pişirme yöntemleri ile kıyaslandığında % 135 daha fazladır. Pişirme esnasındaki AGE oluşum oranı, sükroza kıyasla fruktoz bulunduğunda çok daha fazladır. Tipik bir Batı diyetindeki AGE içeriğinin çoğu, etler, tereyağı ve peynir gibi yüksek proteinli ya da yüksek yağ içeren ürünlerin ısıtılması yüzünden meydana gelse de, ekmeklerin, pastaların, keklerin ve diğer yiyeceklerin pişirilmesinde kullanılan HFCS kullanımının besinsel AGE seviyelerini daha da arttırdığı düşünülmektedir(52).

1.1.4.2. Fruktoz ve Obezite

Bilim adamları tarafından son 35 yılda obezite prevalansındaki artışın nedenleri arasında, besinlere eklenen şekerin artması ve sükrozun yerini HFCS'nin alması gösterilmiştir (29).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fruktozun diğer şekerler gibi doyma hissi oluşturmadığına dikkat çekilmiştir. Yemeklerden sonra ortaya çıkan ve doyma hissi sağlayan en önemli iki unsur; kan glikoz ve kan insülin düzeylerinin yükselmesidir. Vücut hücrelerinin temel enerji kaynağı olan kan şekeri (glikoz)düzeylerinin yemekten sonra yükselmesi, kan insülin düzeylerinin yükselmesine neden olur ve kan şekeri hücrelerin içine girer. Bu mekanizma insanda doyma hissine neden olur ve daha fazla yemek yenmesini engeller. Fruktoz, doyma hissine katkı sağlamamasına rağmen, kan şekeri glikoz ile aynı enerji yüküne sahiptir. Bu nedenle gıdalarla tüketilen glikoz miktarı azaldıkça ve bununla birlikte fruktoz miktarı arttıkça, bireyde daha geç doyma hissi oluşur ve daha çok yeme davranışı gelişir (53, 54) .

Kısa süreli besin alımının kontrolünde ghrelin ve kolesistokinin; uzun süreli besin alımının kontrolünde leptin ve insülinin rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda fruktozun iştah hormonu olan ghrelini baskılamadığı, yeterli insülin ve leptin salınımını da sağlamadığı bildirilmektedir (53).

Saf glikozla karşılaştırıldığında, fruktozun yetersiz insülin ve leptin salgılanmasına ve ghrelinin baskılanmasına sebep olduğu düşünülmektedir. (55).

HFCS daha yaygın olarak tüketilen bir tatlandırıcı olan sükrozla karşılaştırıldığında, iştah ve enerji alımı açısından kısa sürede önemli farklılıklar

göstermemektedir. HFCS ile potansiyel mekanizmalar ve vücut ağırlığı arasındaki ilişkiye yönelik uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. Ancak varolan bilimsel kanıtlar, yüksek düzeyde saf fruktoz tüketiminin enerji alımının düzenlenmesinde sorunlara neden olacağını göstermektedir. HFCS, iştah açıcı tepkileri ve metabolizma özellikleri bakımından fruktozdan çok sükroza benzemektedir ve mevcut kuramsal ve deneysel kanıtlar, fruktozun neden olduğu sorunların sükroz tüketiminden çok HFCS tüketimi ile yakından ilişkili olacağını ileri sürmektedir (56).

HFCS tüketimine karşı oluşan hormonal ve fizyolojik tepkilerin uzun süreli iştah ve metabolizma üzerindeki etkisi henüz net olarak açıklanmamaktadır. Yapılan uzun süreli çalışmalarda, daha çok HFCS içeren içecekler ile enerji içermeyen içecekler karşılaştırılmıştır. Dolayısıyla tatlandırıcıların birbirine etkilerinden çok, tatlandırıcıyla enerji alımı arasındaki ilişki incelenmiştir.

HFCS'un diğer tatlandırıcılara göre kısa süreli enerji dengesi sinyallerini bozduğunu ve kısa süreli iştah ve enerji alımını artırdığını gösteren bilimsel kanıtlar yeterli değildir. Bugüne kadar ölçülen metabolik ve endokrin tepkiler HFCS ve sükroz açısından benzerlik gösterirken, HFCS tatlandırıcısı batı beslenme alışkanlığında diğerlerinin yerini büyük ölçüde almıştır. Bu sonuçların diğer metabolik ve endokrin tepkilere uzanıp uzanmadığını görmek için ek çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca, bu tatlandırıcının vücut ağırlığının düzenlenmesindeki rolünü daha iyi anlamak için HFCS' nin enerji dengesini düzenleme sistemleri üzerindeki etkisine ilişkin uzun süreli incelemeler yapılmalıdır (40).

Fast-food olarak ifade edilen tüketim kültürünün en önemli unsurlarından bir tanesi de yoğun miktarda enerji sağlamasıdır. Bu nedenle fark etmeden tüketilen yüksek fruktoz şişmanlık ve şişmanlıkla ilgili hastalıkların ortaya çıkmasında yeni bir sağlık tehdidi olarak kabul edilmektedir(57).

Yapılan bir araştırmada da alkolsüz içeceklerin tüketimi ile obezite arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (58).

Malik ve ark (59), sükrozla tatlandırılmış içeceklerin tüketimindeki artış ile ağırlık kazanımı arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Fruktoz ile tatlandırılmış içeceklerle birlikte sunulan öğünlerin glikozla tatlandırılmış olanlara göre dolaşımda daha düşük leptin konsantrasyonlarına neden olduğunu göstermişlerdir.

Diğer bir çalışmada da, 12 sağlıklı kadına 2 ayrı 24 saatlik periyotta yemekle beraber fruktoz ya da glikoz ile tatlandırılmış içecekler verildiğinde. TE'nin %30'unu karşılayacak şekilde 3 öğünde fruktoz alımının, glikoz alımına göre 24 saatlik dolaşımında daha düşük glikoz, insülin ve leptin konsantrasyonlarına neden olduğu, buna karşın postprandiyal ghrelin supresyonunun da daha düşük olduğu belirlenmiştir. Uzun dönemde de fruktozalımının (toplam enerjinin %25'i) benzer sonuçlara neden olduğu saptanmıştır (60).

Bilindiği gibi insülin ve leptin fonksiyonu enerji dengesinin uzun süreli regülasyonunda merkezi sinir sistemi için anahtar endokrin sinyaller olarak rol oynarlar. Bu nedenle, fruktozdan gelen enerjinin yüksek olduğu diyetlerin uzun süreli tüketimleri, enerji alımında artışa, enerji harcamasında azalmaya ve beyindeki azalmış insülin ve leptin sinyalizasyonu sonucu ağırlık kazanımına ve obeziteye neden olabilmektedir (57).

Yapılan bir çalışmada, yüksek karbonhidratlı ökalorik yiyeceklere nazaran daha düşük tokluk glikoz ve insülin cevabı üreten yüksek yağ içeren yiyeceklerin insanlarda dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını azalttığı belirlenmiştir (61).

Leptin konsantrasyonundaki azalma yağlı dokularda insülin aracılı glikoz metabolizmasının düşüşüne neden olmaktadır. İnsülin ve leptinin enerji alımı ve vücut yağ depolaması ile ilgili olarak, uzun süreli besin alımının düzenlenmesi ve enerji homestazi için merkezi sinir sistemine bilgi aktaran kilit sinyal işlevi görmesi sebebi ile düşen insülin ve leptin üretiminin yüksek yağ oranlı yiyecek tüketen hayvanlarda ve insanlarda enerji alımında artışa, ağırlık kazanımına ve obeziteye katkı sağlamaktadır (62).

Ancak, diyet karbonhidratların tüm çeşitleri bu periferik enerji statüsü sinyalleri üzerinde aynı etkiyi yapmamaktadır. Fruktoz, glikozun aksine pankreatik β -hücrelerinden insülin sekresyonunu stimüle etmemektedir (63).

Yüksek fruktoz içeren içeceklerin yemekler ile birlikte tüketimi, yüksek glikoz içeren içeceklerle nazaran dolaşımında insülin ve leptin konsantrasyonlarının daha düşük oranda olmasına ve daha yüksek ghrelin ve trigliserit düzeylerine sebep olmaktadır. Ghrelin, enerji dengesinin uzun süreli düzenlenmesinde merkezi sinir sistemine sinyal yollama işlevini üstlenmekte, uzun süre yüksek fruktozlu ve yüksek enerjili diyet tüketimlerinin, artan enerji alımı ve ağırlık kazanımı ile obeziteye

katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır. Fruktoz alımı sonrasında korunan plazma trigliserit düzeyleri kronik fruktoz tüketiminin arteriogenez ve kardiovasküler hastalıklara katkıda bulunabileceğini de göstermektedir. Uzun süreli fruktoz tüketiminin enerji homeostazı, insülin ve lipit metabolizmasını düzenleyen endokrin sinyaller üzerindeki etkileri ile iştah ve enerji alımı üzerindeki uzun süreli etkilerini araştırmak için daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir (60).

1.1.4.3. Fruktoz ve Ürisemi

Artan fruktoz tüketimi karaciğer metabolizmasını etkiler. Fruktozun fruktoz 1-fosfata fosforilasyonu hızlıyken, aldolaz B reaksiyonu göreceli olarak daha yavaştır. Sonuç olarak, fruktoz 1-fosfat birikirken buna hücre içi inorganik fosfat azalması eşlik eder. Pi'deki azalma özellikle besinsel fruktozun çoğunu metabolize eden karaciğerdeki ADP+Pi' den ATP oluşumunu sınırlar. Sonuçta ADP (ve AMP) katabolize edilerek hiperürisemi ve gut görülebilir (64).

Yükselmiş ürik asit seviyeleri, gut hastalığı için bir risk faktörü olmasının yanı sıra, giderek artan kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır(65) .

Prospektif kohort bir çalışmada, 46393 erkek birey izlenmiş ve 12 yıl sonunda 755'inde gut rapor edilmiş ve şekerli içeceklerin gut riskini artırdığı belirlenmiştir. Ayda bir kez tüketenlerle karşılaştırıldığında, haftada 5-6 porsiyon şekerli içecek tüketenlerde gut için relatif risk 1.29, günde 1 porsiyon tüketenlerde 1.45, günde 2 ve üzeri tüketenlerde ise 1.85 olarak belirlenmiştir. İnsanlarda akut oral veya IV fruktoz verilmesinin de pürin nükleotidlerinin şiddetli ayrışımı ve artmış pürin sentezi yoluyla serum ürik asit düzeylerinde hızlı artışa neden olduğu rapor edilmiştir (66).

Fruktoz, hem kemirgenlerde hem de insanda ürik asit konsantrasyonunu artıran tek şekerdir. Yapılan bir çalışmada, yüksek fruktozlu öğünlerin tüketimi sonrası ürik asit konsantrasyonlarının 1-4 mg/dL'de arttığı gözlenmiş ve ürik asit konsantrasyonlarındaki artışın birçok zararlı biyolojik etkileri rapor edilmiş ve mekanizmalar şu şekilde açıklanmıştır: Yüksek fruktoz tüketimi,

- vasküler düz kas hücre proliferasyonunu stimüle eder
- kemotaktik ve inflamatuvar maddeleri salar
- endotelial hücre proliferasyonu inhibe eder

- adipozitetlerde adiponektin sekresyonunda bozulmaya neden olarak oksidatif strese neden olur (67).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında, yaşları 23 ile 64 yıl arasında değişen 21 erkek gönüllünün katıldığı bir araştırmada, enerjinin %20'si fruktozdan gelecek şekilde beş hafta boyunca uygulanan bir diyetin, enerjinin %20'si nişastadan gelecek şekilde ayarlanmış bir diyet ile karşılaştırılmıştır. Fruktozlu diyetin, serum ürik asit derişimini önemli ölçüde yükselttiği görülmüştür.

Kronik nörolojik rahatsızlıkları dışında sağlıklı olan üç erkek ile yürütölen bir çalışmada, 12 gün boyunca yüksek miktarda fruktoz tüketiminin (günlük 250–290 g), serum ve üriner ürik asit seviyesini önemli ölçüde yükselttiği görülmüştür.

Yine 11 sağlıklı gönüllü ile yürütölen diğer bir çalışmada ise, fruktoz olarak %24 karbonhidrat içeren bir diyet ile sükroz olarak %24 karbonhidrat içeren bir diyet karşılaştırıldığında ise serum ürik asit seviyesinin değişmediği görülmüştür (5).

1.1.4.4. Fruktoz ve Hiperlipidemi, Hipertansiyon, Ateroskleroz

Yapılan çalışmalar, son yıllarda karbonhidratların özellikle de fazla fruktoz tüketiminin kardiyovasköler hastalıklar üzerinde ciddi bir rol oynadığına işaret etmektedir (68).

Yiyecek ve içeceklerin hazırlanmasında kullanılan fruktozdan zengin şuruplar veya sükrozdan zengin diyetlerin alınması, hepatik portal vene büyük miktarda fruktoz (ve glikoz) girmesine neden olmaktadır. Karaciğerde fruktoz, glikoza oranla daha hızlı şekilde glikolize edilir. Bunun nedeni, glikoz metabolizmasında fosfofruktokinaz ile katalizlenen basamağın atlanması ve bu basamakta, glikoz katabolizması hızı üzerine metabolik bir denetim uygulanmaktadır. Bu durum, fruktozun karaciğerdeki yollara akışına izin verir ve yağ asidi sentezinde, yağ asitlerinin esterlenmesinde ve VLDL salgılanmasında artışa yol açar ve bu da serum triaçilgliserol (TAG) ile sonunda LDL kolesterol miktarlarını artırabilir. Uzun süreli, enerjinin %25'ini fruktoz içeren diyetlerin tüketiminin aterosklerozise neden olduğu rapor edilmiştir (69).

Kısa süreli çalışmalarda (hem normal ağırlıktaki hem de hafif şişman bireylerde) yemeklerle birlikte glikozla tatlandırılmış içeceklerin tüketimi ile karşılaştırıldığında, fruktozla tatlandırılmış içecekli öğünlerin 24 saatlik plazma triaçilgliserol konsantrasyonunda artışa neden olduğu belirlenmiştir (70). Uzun süreli

çalışmalar, enerjinin %25'ini karşılayacak şekilde fruktozla tatlandırılmış içeceklerin 10 hafta süreyle tüketilmesinin 24 saatlik triaçilgliserol düzeylerini artırdığını göstermiştir (71).

Önceki çalışmalarda da fruktoz tüketimi ile hepatik de novo lipogenezin arttığı gösterilmiş ve mekanizmalar şu şekilde açıklanmıştır:

- fruktoz glikoliz yoluna, fruktoz 1-P olarak girerek lipojenik substrat olan asetil-Co A ve gliserol-3-P'ın denetlenemeyen miktarının sağlanmasına neden olur. Böylece fosfofruktokinaz tarafından katalize edilen ve glikoz metabolizmasının ana kontrol basamağı atlanmış olur (72).

- fruktoz insülden bağımsız olarak, sterol reseptör element binding protein-1c(SREBP-1c) regüle eder ve böylece de novo lipogenezde rol oynayan enzimleri aktive eder (örneğin yağ asit sentaz ve asetil Co A karboksilaz) (72).

- Fruktoz tüketimi LDL-kolesterol partiküllerinin sayısını artırırken, partikül ölçüsünü azaltmaktadır. LDL kolesterol partikülleri küçüldükçe aterojenik etkisi ile ateroskleroz gelişimini destekleyen ve önemli bir lipoprotein olan Apo B'de yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Uzun süreli çalışmalarda, apolipoprotein B konsantrasyonunun da arttığı belirlenmiştir (73).

Hayvan çalışmaları ile yüksek fruktozlu diyet tüketiminin karaciğerde ve plazmada TG konsantrasyonunda artışa neden olabileceği ortaya konulmuştur. Fruktozun bu hiperlipidemik etkisi, hepatik TG aşırı üretimi ile ilişkilidir. Fruktoza bağlı hipertrigliseridemi, artmış lipogenez, VLDL ve TG'nini aşırı üretimi ve TG klirensindeki azalış sonucudur. Bazı enzimlerin gen ekspresyonundaki artış (yağ asit sentaz), karaciğerdeki TG sentezindeki artıştan sorumludur. Akut fruktoz alımı postprandiyal TG sentezini artırmak için karaciğere akım yapan yağ asitlerinin esterifikasyonunu artırmaktadır (74).

Fruktozla beslenen ratlarda glikozla beslenen kontrole göre yağ asit sentezi stimüle edilmekte ve TAG sekresyonunda %56, plazma TAG konsantrasyonunda da %86'lık artışa neden olmaktadır (75). Fruktozla beslenen ratların karaciğerinde lipit peroksidasyonu ve yağlanmayla, fruktozdozu ile de doku hasar derecesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (76). Araştırmacılar tarafından ratlarda yüksek fruktozlu diyetlerin tüketilmesinin prooksidan etki gösterdiği, bu prooksidan aktivitede diyet fruktozu ile bakır arasındaki ilişkinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Yüksek

fruktozlu diyetlerin bakır konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu ve süperoksit dismutaz aktivitesini azalttığı tartışılmıştır (77). In vivo yapılan çalışmalarda fruktozla beslenen ratlarda, nişasta ile beslenenlere göre plazma TBARS düzeylerinin ve üriner TBARS atımının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (78).

Hallfrisch ve ark (79), insanlarda da TAG konsantrasyonundaki artış ile fruktoz tüketimindeki artış arasında bir paralellik olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda insülin direncinin intrasellüler TAG deposu ile korelasyon gösterdiğini, bunun da lipotoksisteyi artırarak ve hücre bozukluklarına neden olduğunu belirlemişlerdir. Diğer taraftan Kazumi ve ark. (80) da, glikozun yağ asit sentezinin uyarılmasında ve TAG üretimi ve taşınmasında bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Deneysel hayvan çalışmalarında yüksek fruktozlu diyetlerin hipertansiyon oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (81). Fruktoza bağlı hipertansiyon mekanizması çok iyi bilinmese de birkaç mekanizmanın (hiperürisemi, hiperinsülinemi, aldehit oluşumu, vasküler reaktivitenin değişimi) bu süreçte rol oynadığı ifade edilmiştir. Ciddi hiperüremik ratlarda hipertansiyon gelişmesinin bir diğer nedeni de nitrik oksit sentazın macula densada inhibe olması, intrarenal renin stimülasyonu, endotelial nitrik oksit düzeylerini baskılaması olarak belirtilmiştir (55).

Fruktoz tüketiminden kaynaklandığı bilinen en eski metabolik bozukluk visseral yağ birikimini arttıran postprandiyal hipertrigliseridemidir. Visseral yağ serbest yağ asitlerinin portal olarak karaciğere taşınmasını arttırarak hepatik trigliserit birikimine, protein kinaz C aktivasyonuna ve hepatik insülin direncine katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnciyle, VLDL üretimi yukarı doğru regüle edilmekte ve bu da serbest yağ asitleriyle birlikte kaslara doğru lipid taşınımını arttırmaktadır. Fruktozun hepatik insülin direncini visseral yağlanma ve serbest yağ asidi taşınmasından bağımsız olarak başlatması da mümkündür. Fruktozhepatik lipojeneze substrat sağlayarak trigliserit birikimi, protein kinaz C aktivasyonu ve hepatik insülin direncine sebep olabilmektedir. Sürekli ve stabil düzeyde bir pozitif enerji dengesi visseral yağ birikimini arttırmakta ve serbest yağ asitlerinin portal yoldan karaciğere taşınmasını arttırarak metabolik sendromu tetiklemektedir. Yüksek früktoz içeren bir beslenme de novo lipogenezi artırarak karaciğerde doğrudan ve hızlı bir şekilde lipid fazlalığı yaratabilir. Hepatik lipid fazlalığı karaciğer trigliserit

birikimine ve VLDL toplanması ve salgılanmasında artışa sebep olur. Karaciğer trigliserit birikiminin protein kinaz C aktivitesini uyaran ve insülin sinyalini bozan artışla bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (82).

Fruktoz tüketiminin trigliserit seviyesini arttırabileceğini göstermek için planlanan bir çalışmada, 24 sağlıklı bireye, her biri 6 hafta sürecek şekilde ve rastgele sıra ile iki izokalorik diyet verimmiştir. Bir diyetle, enerjinin %17'si fruktozdan gelecek şekilde ayarlanmıştır. Diğer diyetle ise, tatlandırıcı olarak glikoz kullanılmıştır (enerjinin %14'ü) ve bu diyet sadece %3 fruktoz içermektedir. Her iki diyet de sıradan yiyeceklerden oluşmuştur ve hemen hemen aynı miktarda karbonhidrat, protein, yağ, posa, kolesterol ve doymuş yağ asiti, tekli doymamış yağ asiti ve çoklu doymamış yağ asiti içermektedir. Erkeklerde, fruktoz diyeti, glikoz diyetinden önemli ölçüde daha fazla açlığa, postprandial ve gün boyu süren plazma trigliserit derişimlerine yol açmıştır. Tüm gün boyunca süren plazma trigliserit derişimleri, fruktoz diyetinde, glikoz diyetindekinden %32 daha fazla bulunmuştur (83).

Fruktoz ile beslenme sonrası insüline karşı gelişen direncin aynı zamanda hepatik VLDL sekresyonu ile ilişkili olduğuna dair yapılan çalışmalarda, plazma trigliseritlerinde artış gözlenmiştir. Karbonhidrat ile indüklenen hipertrigliseridemi, gerek aşırı trigliserit üretimi gerek ise uygun olmayan trigliserit klirensinin kombinasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. (84).

Kronik yüksek fruktozlu beslenme uygulanan hayvanlarda esterleşmemiş yağ asitlerinde artış ve hiperinsülinemi gelişmiştir (85).

Taghibiglou ve ark. (86), fruktoz ile beslenen ratlarda yüksek plazma VLDL, trigliserit düzeyleri ve aşırı hepatik lipoprotein üretimi ile karakterize olan metabolik dislipidemik durumun gelişimini belirlemişlerdir. Aynı zamanda visseral adipoz dokulardaki yüksek lipoliz seviyeleri esterleşmemiş yağ asitlerini arttırabilmekte ve hepatik TG sentezini tetikleyebilmektedir. TG'ler daha sonra apoB ile sarılmakta ve VLDL partikülleri olarak gizlenmektedirler.

VLDL'nin aşırı üretimine katkı sağlayan diğer bir faktör ise, lipid peroksidasyonundaki fruktozun etkileridir. Yüksek fruktozlu besinlerin hipertrigliseridemik ve pro-oksidan etkisi mevcuttur ve fruktoz ile beslenen fareler lipid peroksidasyonundan daha az korunmuşlardır. Besinlerdeki bu fruktozun daha

doğal yüksek fruktoz kaynakları olan bal ile değiştirilmesi bu duyarlılığı ve plazma nitrit ve nitrat seviyelerini düşürmüştür (87).

1.1.4.5. Fruktoz ve Karaciğer Yağlanması

Son yıllarda araştırmacılar tarafından alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasına (NAFLD), karaciğer hastalıklarına bağlı ölümlere ve hastalığa yakalanma sebeplerine dikkat çekilmiştir (88).

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının sebepleri birçok faktöre bağlı olmakla birlikte alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması ile ilgili olarak en çok bilinen risk faktörleri insülin rezistansı, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi (hipertrigliseridemi) ve hipertansiyondur (89, 90).

Hepatik fruktoz metabolizması hakkında çoğu şey bilinmesine rağmen, karaciğer hastalığının ilerlemesinde fruktozun rolü üzerindeki bilgiler henüz sınırlıdır (91).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında aşırı fruktoz ve sükroz tüketiminin batı toplumlarında karaciğer hastalıklarına katkıda bulunmasının sistematik olarak araştırılmadığına dikkat çekilmiştir. Ancak yapılan bir çalışmada sağlıklı, obez olmayan erkek bireylerin 30 gün boyunca enerjilerinin %20-35'ini sükroz'dan gelen bir diyet ile beslendiklerinde, 11 katılımcıdan üçünde (%27) alanin aminotransferaz seviyelerinin yükselmesi ve aspartat aminotransferaz seviyelerinin orta derecede yükseldiği belirlenmiştir. Bu çalışmanın devamında yapılan bir başka çalışmanın sonuçları ise, hem fazla enerjinin hem de aşırı sükroz tüketiminin enzim seviyelerinin yükselmesinde rol oynadıklarını göstermiştir. Glikoz, karaciğer hastalıklarında etkili bir neden olarak gösterilmese de, sükrozun fruktoz içeriğinin bu hastalıklardan sorumlu olduğu bildirilmiştir.

Hayvanlarda yapılan araştırma sonucunda da, fruktoz tarafından uyarılmış alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığının reaktif oksijen türlerinin artışı ile başladığı ve karaciğerdeki oksidan/antioksidan dengesizliğine neden olduğu belirtilmiştir (92).

1.1.4.6. Fruktoz ve Fonksiyonel Bağırsak Hastalıkları

İnce bağırsakta tamamen emilen glikozun aksine, ince bağırsaktan fruktozun emilme kapasitesi sınırlıdır. Sağlıklı gönüllülere farklı dozlarda fruktoz içeren

solüsyonlar tükettirildiğinde, 5 g ile 50 g arasında değişen miktarlarda fruktozun emilme kapasitesi açısından değişiklik göstermiştir (93).

Emilemeyen fruktoz, ince bağırsak içerisine sıvı çeken ve diyare, karın ağrısı, şişkinlik, flatüs, geğirme ve rahatsızlık gibi semptomlar ile sonuçlanacak osmotik yük görevi görebilir. Emilemeyen fruktoz üzerindeki kolon bakterisinin hareketlerinden de semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Fruktoz emilim bozukluğuna sahip kişilerin yaklaşık olarak %50'si, fruktoz aldıktan sonra gastrointestinal semptomlar ile karşılaşabilmektedirler (94).

Açıklanamayan gastrointestinal semptomları olan ve 50 g fruktoz verilen 183 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %73'ünde fruktozun ince bağırsaktan emilme bozukluğu görülmüştür. Gastrointestinal semptomları ve fruktoz emme bozukluğu olan hastalarda, fruktoz içermeyen ya da düşük fruktoz içeren bir diyet ile semptomların iyileştiği görülmüştür.

Glikoz, fruktoz emilimini arttırmaktadır. Fruktoz emilim bozukluğu, sadece glikozdan fazla fruktoz olduğu durumlarda görülmektedir. Yani fruktozu metabolize edemeyen bir insan, aynı miktardaki fruktozu sükroz olarak aldığında ya da glikoz ve fruktoz eşit miktarda olduğu karışımları aldığında normal emilim gösterebilmektedir. Tam aksine; sorbitol, fruktoz emilimini baskılar. Bu iki şekerin aynı anda tüketimi normalde tolere edilebilirken, ancak bazı insanlarda semptomlara yol açabilmektedir.

Kemirgenlerde yapılan çalışmaların sonuçları, fruktozun kronik alımının, bağırsaklarda bakteriyel aşırı üremeye ve artmış bağırsak geçirgenliği ile alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir (92).

Armut ve elma, glikozdan çok fruktoz içermekte ve armutta, elmada, vişnede ve erikte oldukça fazla sorbitol bulunmaktadır. Tam tersine, portakal ve beyaz üzüm eşit oranda fruktoz ve glikoz içermektedir. Fruktozun yüksek derişimi ve sorbitolün varlığı elma suyunun ve armut nektarının çocuklarda neden kronik ve belirli bir nedene bağlı olmayan ishale yol açtığı ile açıklanabilmektedir (95).

Beyaz üzüm ise, genellikle elma suyundan dolayı bu semptomlar ile karşılaşmış çocuklar tarafından tolere edilmektedir. Glikozdan çok fruktoz içeren HFCS, hassas bağırsak sendromu ya da diğer fonksiyonel bağırsak rahatsızlıkları olan bazı hastalardaki semptomların önemli bir tetikleyicisi olabilmektedir. Bu

hastalarda, fruktoz ve sorbitol içermeyen bir diyetin kısa süreli uygulanmasının faydalı olabileceği belirtilmektedir (96).

1.1.4.7. Fruktoz ve Hiperinsülinemi, Tip 2 Diyabet, Metabolik Sendrom

Son yüzyılda Batılı ülkelerdeki teknolojik gelişmeler ve yükselen ekonomik durum artan enerji alımına ve azalan enerji harcamasına neden olmuştur. Bu da şu anda gelişmekte olan ülkeleri tehdit eden bir salgın olan Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom insidansında artışa sebep olmuştur. Son otuz yılda meydana gelen önemli ancak iyi değerlendirilmeyen bir beslenme değişikliği fruktoz tüketiminde önemli bir artışa neden olmuştur. Son epidemiyolojik ve biyokimyasal çalışmalardan elde edilen bulgular, yüksek fruktoz alımının Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini ortaya koymuşlardır (97).

Yapılan çalışmalarda, günde 50 g' dan daha az veya toplam enerjinin %10' undan da az fruktoz tüketiminin diyabetik hastalar için kabul edilebilir miktar olduğu, hatta bu miktarlarda tüketimin düşük glisemik yanıt nedeniyle özellikle HbA1c üzerinde potansiyel yararları olduğu belirlenmiştir (45). Fruktozun insülini stimüle edememesinin temel nedeni β hücrelerinde fruktoz taşıyıcısı GLUT-5'in düşük konsantrasyonlarda olmasından kaynaklandığı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (75).

Fruktozun hepatik lipojenez açısından etkili bir uyarıcı olduğu açıktır. Aşırı tüketilmesi durumunda, hepatik lipojenez ve TG bakımından zengin VLDL partiküllerinin aşırı üretilmesi adipositlerin hızlı ve aşırı yağ yüklenmesine sebep olabilmekte, bu da sonuç olarak adipositlerden kaynaklanan serbest yağ asit salınımı ve adipokin salgısında değişiklik gibi durumların art arda meydana gelmesini tetiklemektedir. Adipositler bu mekanizmalar yoluyla diğer organlarla çapraz karışmaya uğramakta ve hücre içi sinyal yollarını değiştirmektedir. NFkB yolu ile yukarı doğru regüle edilen TNF- özellikle adipoz doku ve karaciğerde olmak üzere IRS-1'in inhibitör serin forforilasyonuna katılan kinaz olan JNK-1 aktivasyonunda önemli bir sitokin gibi görünmektedir. Aynı zamanda, karaciğer tarafından fruktoz indüklemeli hepatik lipojenez ve steatoz, hepatik immün hücreleri tarafından inflamatuvar sitokin üretimi gibi hepatik inflamasyon ve insülin direncine sebep olabilir. Proinflamatuvar sitokinlerin devamlı hepatik üretimi insülin direnci ve steatozu daha da kötüleştiren bir kısır döngüye sebep olmaktadır (98).

Fruktozun düşük glisemik indekse sahip, olmasına rağmen birkaç biyolojik mekanizma ile insülin direncine neden olduğu ve Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riskini artırdığı belirlenmiştir (55) :

- Yüksek fruktoz tüketimi vücut ağırlığının artışına neden olmaktadır (pozitif enerji dengesi ile). Çünkü fruktoz, insülin ve leptin üretimini artırmamakta, böylece enerji harcaması ve besin alımının uzun süreli regülasyonunu etkilemektedir.

- Pozitif enerji dengesi ile beraber yüksek adipozite ve buna bağlı olarak yüksek oranda esterleşmemiş yağ asit (NEFA) sentezine neden olmaktadır. NEFA'daki artış, hepatik glikoz üretimini artırmakta, insülin reseptörlerinin bulunduğu kashücrelerdeki intraniyosellüler lipid içeriğini artırarak insülin duyarlılığını azaltmakta ve β hücre fonksiyonu üzerinde zararlı etki göstermektedir. Aynı zamanda NEFA'daki artış triaçilgliserol konsantrasyonlarında artışa neden olmakta ve bu da insülin duyarlılığını azaltmaktadır.

- Yüksek oranda fruktoz alımı ile beraber insülin-bağlama aktivitesi azalmakta ve daha yüksek insülin ve glikoz yanıtı oluşmaktadır.

- Fruktoz, amino asitlerle maillard reaksiyonuna girmekte ve değişmiş amino şekerlerin oluşumuna neden olmaktadır. Bunlar da daha ileri reaksiyonlara girerek glikozillenmiş son ürün (AGE) oluşumuna neden olmakta ve AGE oluşumundaki bu artış da, oksidatif strese ve endotelial hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır.

- Kronik yüksek fruktoz tüketimi, adiponektin yanıtını azaltarak insülin direncine neden olmaktadır.

Diyetle yüksek oranda fruktoz tüketiminin zararlı etkilerini gösteren birçok epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır. Hemşireler Sağlık Çalışmaları I ve II (Nurses" Health Studies I ve II) verileri, fruktoz alımı ile plazma C-peptid (insülin sekresyonunu gösteren bir gösterge) konsantrasyonlarında önemli pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişki toplam karbonhidratın kalite ve kantitesinden bağımsız olarak belirlenmiştir (64).

Yaşları 40-60 yaşları arasında olan 4304 erkek ve kadın üzerinde yapılan başka bir çalışmada da, yüksek fruktoz, glikoz ve şekerli içeceklerin tüketilmesinin Tip 2 diyabet riskinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (99).

Deneysel çalışmaların sonuçları da benzer bulunmuştur. Thornburn ve ark (85), ratları toplam enerjinin %35'i fruktozdan gelen bir diyetle 4 hafta

beslediklerinde, azalmış insülin duyarlılığı gözlemlemişler, daha uzun süreli beslemenin (15 ay) sonucunda da benzer sonuçların elde edildiğini rapor etmişlerdir.

İnsan çalışmalarında, Beck-Melsen ve ark (100), sağlıklı bireyleri 7 gün süresince ekstra 1000 kalorilik fruktoz ile beslediklerinde insülin bağlama aktivitesinde azalma gözlemişler, buna karşılık 1000 kalorilik ekstra enerjinin glikoz olarak verilmesinde hiçbir ters etkisi gözlememişlerdir. Hail frisch ve ark (101) da, 5 hafta süreyle izokalorik diyetle toplam enerjinin %15'inin fruktozdan geldiği diyetin, toplam enerjinin %7.5'inin fruktozdan gelen diyetle ya da hiç fruktoz içermeyen diyetle göre daha yüksek insülin ve glikoz yanıtına neden olduğunu saptamışlardır.

Klinikte bir dönem fruktoz, parenteral beslenmede glikozun yerine bir alternatif olarak kullanılmış, ayrıca diyabetik diyetlerde de, insüline bağımlı fosfofruktokinaz enziminin aşılması için diyet karbonhidratının önemli bir kısmı fruktoz olarak verilmiştir. Ancak, bu olumlu etki yanında aşırı miktarlardaki fruktoz kullanımının laktat düzeylerinde artışa, hipertrigliseridemiye, hiperürikasidemiye ve karaciğer hasarlarına yol açtığı belirlenince fruktoz artık parenteral beslenmelerde kullanılmamaktadır. Diyabetik karaciğer, trioz fosfatları glikoz yerine glikoneogenez ile metabolize ettiği için diyabetik diyetlerdeki değeri de tartışmalıdır (67).

Yapılan bir çalışmada da sağlıklı erkek gönüllülerin beslenmelerini, günlük vücut ağırlığı (kg) başına 3 g fruktoz ile destekleyip, toplam kalori alımını %25 oranında arttırarak, altı gün gibi kısa bir sürede insülin direncine yol açtığı görülmüştür(102).

Diğer bir çalışmada da, çok fazla oranda fruktoz alımı (günlük 1000 kalori) bir hafta sonunda sağlıklı gönüllülerdeki insülin direncini uyardığı görülmüştür (100).

Aşırı fruktoz alımı, diyabetik organ zararının oluşumuna katkıda bulunan üç temel faktörün her birini zararlı bir şekilde etkilemektedir. Bunlar; doku proteinlerinin glikozilasyonu, sorbitolün hücre içi toplanması ve oksidatif streştir. Glikozilasyon ile ilgili olarak, fruktoz, daha önce de belirtildiği gibi, maillard reaksiyonunun etkili bir uyarıcısıdır. Erkek farelerin fruktoz ile beslenmesi (diyetin enerjisinin %62'si fruktozdan gelecek şekilde) sonucunda da karaciğerdeki sorbitol derişimleri önemli ölçüde yükselmiş ve marjinal bakır eksikliği çerçevesinde, böbrekteki sorbitol derişimlerini de arttırmıştır. Buna ekolarak, fruktoz ile beslenen

fareler (içme sularında 250 gr/L), aynı oranda glikoz veya sakkaroz ile beslenen ve saf su verilen farelerle kıyaslandıklarında, lipid peroksidasyonunun önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Fruktozun bu aktivitelerinin birleşmiş etkileri, glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmasa da diyabetik komplikasyonların (retikülopati, nöropati, nefropati ve kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi) hızlanmasına yol açabilmektedir (50).

İnsülin direnci sıklıkla dolaşımdaki C-peptit konsantrasyonları ile ilişkili olmasından dolayı besinsel fruktoz ve karbonhidratların ve C-peptit konsantrasyonları ile ilişkili glisemik yüklerin değerlendirilmesi için kesitsel bir araştırma yapılmıştır. Fruktoz alımında beşte birlik üst grubun, en alt gruba nazaran % 13.9 daha fazla C-peptit konsantrasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Yüksek oranda tahıl lifleri alan bireylerin % 15.6'ında daha düşük C-peptit konsantrasyonları bulunmuştur. Aynı zamanda metabolik sendrom ile hiperhomosisteinemi arasında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla ilişki bulunmuştur. Fruktoz ile zenginleştirilmiş besinlerle beslenen farelerde beş hafta sonrasında normal yemle beslenen farelere nazaran homosistein düzeyleri %72 daha yüksek çıkmıştır. Yükselen homosistein düzeyleri vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Her ne kadar fruktoz akut olarak insülin düzeylerini arttırmıyor görünse de kronik kullanımının hiperinsülinemi ve obeziteye diğer mekanizmalar nedeniyle dolaylı olarak sebep olmaktadır (64).

Sonuçta, tüm bu araştırmalar çerçevesinde, yüksek oranda fruktoz alımı (>50g/gün) Tip 2 diyabetin ve metabolik sendromun etiyolojik nedeni olarak tanımlanabilmektedir (99).

1.1.4.8. Fruktoz ve Böbrek Hastalıkları

Yapılan araştırmalara göre, fruktozun ürik asit artışını tetikleyen özelliği kardiyorenal hastalığa sebep olabilmekte; hipertansiyonun ve diyabetin artışıyla birlikte böbrek hastalıklarının arttığı belirtilmektedir. Amerika'da 1980 ile 2002 yılları arasında, son evre böbrek hastalığına sahip birey sayısında 4 kat bir artış görülmüş ve bazı deneysel ve klinik çalışmalarda yüksek fruktozlu diyetin ürik asit üretimindeki artıştan dolayı böbrek hastalıklarına neden olabileceği de ortaya konulmuştur. Fruktozun aşırı tüketiminin, renal hipertrofiye, afferent arterioller

kalınlaşmaya, glomerüler hipertansiyona ve kortikal vazokonstrüksiyona neden olacağı rapor edilmiştir (4, 103).

Ne kadar da bu alanda çok az bilinen olduğu göz önüne alındığında, stabil CKD (evre 2-3) olan olgularda düşük fruktoz diyetinin serum ürik asid, kan basıncı ve inflamasyon belirteçleri (özellikle yüksek duyarlı crp (HsCRP) ve çözünür hücrelerarası adhezyon molekülü (SICAM) üzerine etkisinin belirlenmesi için açık pilot bir çalışma yapılmıştır. Bu pilot çalışmada, hastalar rutin diyetleri altında bazal parametreleri göz önüne alındığında tahmini fruktoz alımı bakılıp 6 haftalık düşük fruktoz diyetine başlandı. Olgular daha sonra düşük fruktoz diyet etkilerini kalıcı olduğunu belirlemek için ek bir 6 hafta boyunca düzenli diyet devam etti. Düşük fruktoz alımı tüm grupta (n:28) kan basıncını etkilemekte idi, dippers (n:20) anlamlı bir kan basıncı düşüşü izlenirken non-dippers (n:8) kan basıncı düşüşü sınırlı idi. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) veya proteinüri üzerinde etki gözlenmedi. Serum ürik asid düzeyleri düşük fruktozlu diyet ile önemli olmayan ölçüde (7.1 ± 1.3 versus 6.6 ± 1.0 mg/dL, $P < 0.1$) düşmüş olup, açlık insülin düzeylerinde anlamlı ölçüde (11.2 ± 6.1 versus 8.2 ± 2.9 mIU/mL, $P < 0.05$) azalma gözlemlendi ve bu azalma düzenli diyetle döndükten sonra da devam etti. Düşük fruktoz diyet alan hastaların idrar ürik asid ve fraksiyone ürik asid atılımında hafif istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma gözlemlendi. Düşük fruktozlu diyet alımıyla yüksek duyarlı crp (hs-crp) (4.3 ± 4.9 karşı 3.3 ± 4.5 mg/L; $P < 0.01$) ve çözünür adhezyon molekülünde (SICAM) (250.9 ± 59.4 karşı 227 ± 50.5 ng/mL; $P < 0.05$) azalma gözlemlendi. Düzenli diyetle geri döndükten sonra HsCRP tekrar temel değerlerine geri dönerken, SICAM da azalma devam etti.

Gerçekten de metabolik sendromun, kronik böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörü olması, fruktozun nedensel bir rolü olabileceği olasılığını artırır. Bununla birlikte, böbrek hastalığı ile şeker içeren içeceklerin alımı arasındaki ilişkiyi inceler tek insan çalışması bulunmuyor.

Özellikle NHANES'de (1999 - 2004) iki veya daha fazla şeker içeren içeceklerin alımının artmış albuminüri riski ile ilişkili olduğu bulundu (104). Ancak, deneysel çalışmalar böbrek hasarı için bir mekanizma olarak fruktoz alımını destekler. Örneğin, fruktoz alımı (%60 diyet) sıçanlarda düşük dereceli tubulointertisyel hasar ve tubuler hipertrofi ile böbrek hipertrofisini indükler, renal

mikrovasküler endotelial hücrelerinde tübüler hücreler ve hücre içi adezyon molekülleri tarafından monosit kemoatraktan protein 1 gibi kemotaktik faktörler üretilir .(105-108)

Ayrıca % 60 fruktoz diyeti verilen sıçanlarda protinüri şiddetlenir, böbrek fonksiyonları kötüleşir, kalan böbrek modelinde glomeruloskleroza hızlandırır; önemlisi bu anomallikler eşdeğer glukoz temelli diyetle beslenen sıçanlarda gözlenmez.(108) Son olarak, mikropuncture çalışmalar gösterdi ki,fruktoz alımı, glomerüler hipertansiyon ve preglomeruler vaskuler hastalık gelişimi ile ilişkili renal kan akımında azalma ile sonuçlanır. (109) Bu bulgular benzer bir şekilde hiperürisemik sıçanlarda gözlemlenmektedir,ve bu hipotezle tutarlı olarak ürik asit düzeylerinin düşürülmesi bu hemodinamik etkileri bloke etmektedir.(109)

Bir başka çalışmada, Nakayama ve arkadaşları normal ratlarda yüksek fruktoz içerikli diyetin böbrekler üzerindeki etkisini inceledi. Spraque-Dawley ratlardan üç grup 6 hafta boyunca bir grup %60 fruktoz, bir grup %60 glikoz ve bir grup da kontrol grubu olarak beslenecek şekilde eşleştirildi ve histolojik çalışmalar yapıldı. Ayrıca fruktozun kültürü yapılan proksimal tübül hücrelerinde hücre proliferasyonunu indüklemeye etkisi incelendi. Fruktoz diyeti 6 haftada böbrek boyutunu anlamlı olarak artırdı. Bu etki glikoz ile beslenenlerde görülmedi. Primer bulgular proksimal tübülün bütün segmentlerinde tübüler hiperplazi ve proliferasyon şeklindeydi. Glomerüler değişiklik gözlenmedi. Bu bölge fruktoz transporturlarının (GLUT2 ve -5) ve fruktoz metabolizmasının anahtar enziminin (ketohekokinaz) ekprese edildiği bölgeydi. Tutarlı bir şekilde fruktoz kültürü yapılan proksimal tübül hücrelerinin proliferasyonunu sağladı. İnvivo, tübüler proliferasyon interstisyumda tip3 kollajen birikimi, α -düz kas aktin pozitif miyofibroblastlarda artış, makrofaj infiltrasyonunda artışla giden fokal tübüler hasarla ilişkili olduğu tespit edildi.Sonuç olarak yüksek fruktoz diyeti proksimal tübüllerdeki hiperplazi ve proliferasyonu belki direkt metabolik bir etkiyle gerçekleştirmekte olduğu sonucuna varıldı. Etki total enerji alımından bağımsızdı ve fokal tübülointerstisyel hasar ile ilişkiydi. Bu çalışmalar bize metabolik sendromun renal hastalık yapıcı etkisini açıklayan bir mekanizma sunabileceği hakkında ipuçları vermektedir (105).

1.1.4.9. Fruktozun Diğer Etkileri

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, mekanizmaları çok net olmamakla beraber yüksek fruktoz tüketiminin anemi, kardiyomegali ve bakır eksikliğine de neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca HFCS‘ deki diğer bir potansiyel problemin de D-psicose olarak adlandırılan bir yan ürünün, şurup üretimi esnasında oluşması olarak açıklanmıştır(5).

1.2. Oksidatif Sistem

Oksijen doğada dioksijen olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız yapısını giderebilmek için başka bir oksijen atomunun dış yörüngesindeki iki elektronu ortaklaşa kullanarak “Oksijen Radikalleri”ni oluşturur (110).

Serbest oksijen radikalleri yapısal özellikleri nedeni ile lipid, protein ve nükleik asit gibi hücre bileşenlerini okside etme kapasitesine sahiptir. Özellikle hücre membranında bulunan doymamış yağ asitleri oksidasyona duyarlıdır ve bunların oksidasyonu lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olur. Bir reaksiyon zincirinin başlaması, diğer reaksiyon zincirlerinin başlamasına ve şiddetlenmesine neden olur ve bunun sonucunda yaygın peroksidasyon, membran lipid tabakasının yapısal bütünlüğünde bozulma, membran geçirgenliğinde artış, iyon transportunda bozulma ve son olarak lizis ortaya çıkar. Hücre ölümüne kadar giden bir süreç bu şekilde sonuçlanır. ROT bileşiklerinin neden olduğu oksidan stresin kanser, diyabet, ateroskleroz, ilaçlara bağlı nefrotoksisite gibi birçok olayın patogenezinde ve komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (111). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijenin dış yörüngesine, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron eklenmesiyle, bu molekül güçlü bir toksine yani bir serbest oksijen radikaline dönüşür. Bu bileşikler de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içerdikleri için kolayca diğer moleküllerle reaksiyona girerek onları tahrip edebilen bileşikler oluştururlar ve organizmada çok etkili bir hasar oluşturur. Oluşan bu toksik ürünler çeşitli mekanizmalar ile ortadan kaldırılmaya çalışılır. Bu yöntemler koruyucu, tamir edici, fiziksel ve antioksidan defans mekanizmalarıdır (112).

1.2.1. Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin etkisiyle ortaya çıkan bozuklukların başında çeşitli zarlardaki lipid peroksidasyonu (LPO) gelmektedir. LPO, serbest radikaller

tarafından başlatılan ve zarların yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır (113).

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA)'dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit meydana gelir. Oluşan malondialdehid, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (112, 114).

1.2.2. Biyolojik Sistemlerde Lipid Peroksidasyonun Sonuçları

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçişmetallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını arttırmırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomalmembranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlıaminoasit kalıntılarını (methionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (115, 116).

Yağ asidi hidroperoksitlerinin başka bir toksik etkisi de araşidonik asit metabolizmasında gözlenmektedir. Yüksek lipid peroksid seviyeleri prostasiklin sentezini güçlü bir şekilde inhibe edeceğinden araşidonik asit metabolizması tromboksan sentezine doğru yeniden düzenlenecek, nihayetinde nötrofil stimülasyonu, süperoksit anyon üretimi ve trombosit agregasyonu tekrar modüle olacaktır (117).

1.2.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında serbest oksijen radikallerinin akut-kronik ve/veya immün ve immün olmayan böbrek hastalarında patofizyolojik önemi saptanmıştır. Tablo 1'de patogeneizde serbest oksijen radikallerinin rolü gösterilmiş böbrek hastalıkları yer almaktadır (118).

Tablo 1. Patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu düşünölen böbrek hastalıkları

Glomeröler hastalık

- Minimal değişim hastalığı
- Membranöz glomerülopati
- Nötrofil bağımlı hasar, antiglomeröler bazal membran nefriti

Akut böbrek yetmezliği

- Postiskemik
- Toksik: Sisplatin, gentamisin, vankomisin, amikasin
- Kontrast nefropati, miyoglobininüri/hemoglobininüri, radyasyon

Obstruktif nefropati

Pyelonefrit

İlerleyici böbrek yetmezliği

Önceki çalışmalarda böbrek dokusu veya idrarda artmış oksidan hasar ürünlerinin saptanması ve/veya serbest oksijen radikalleri inhibitörleri verilmesi ile koruyuculuğun deneysel olarak gösterilmesi ile serbest oksijen radikallerinin nefropati patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. Çesitli iskemi ve inflamasyon modellerinde reaktif oksijen partiküllerinin glomeröler hasara neden olduğu bilinmektedir (118).

1.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar, “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipit peroksidasyonunu baskırlar (119, 120).

1.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidan maddeler endojen, eksojen ve gıda kaynaklı antioksidanlar olarak 3 grupta toplanırlar (121) .Tablo.2’de antioksidan maddelerin sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2. Antioksidan Maddelerin Sınıflandırılması

I-Endojen antioksidanlar

1-Enzim olanlar

a-Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi

b-Süperoksid dismutaz

c-Katalaz

d-Glutatyon peroksidaz, Glutatyon –S-transferaz

e-Hidroperoksidaz

2-Enzim olmayanlar

a-Lipid fazda bulunanlar

i - α - tokoferol (E vitamini)

ii - β - karoten

b-Sıvı fazda bulunanlar: Askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferin, myoglobin, hemoglobin, ferritin, metionin, albumin, bilirubin, glutatyon

II- Eksojen Antioksidanlar (ilaçlar)

1- Ksantinoksidaz İnhibitörleri: Tungsten, allopurinol, oksipurinol, folik asit

2- NADPH Oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestetikler

3- Rekombinant Süperoksid Dismutaz

4- Endojen antioksidan aktiviteyi arttıran maddeler: Ebselen, asetilsistein

5- Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin

6- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferroksamin, seruloplazmin

7- Sitokinler: Tümör nekroz factor(TNF), IL-1

8- Demir şelatörleri

III- Gıda antioksidanları

1- Butylated Hydroxytoluen(BHT)

2- Butylated Hydroxyanisone (BHA)

3- Sodyum Benzoat

4- Fe-Süperoksid Dismutaz

1.3.2. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1)Reaktif oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Reaktif oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Reaktif oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobın, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

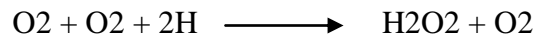
4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir (122).

1.3.3. Endojen Antioksidanlar

1.3.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

1.Süperoksid Dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz, çok etkili bir hücre içi enzimatik antioksidandır. Bu enzim süperoksit radikallerinin daha az toksik etkili hidrojen peroksit'e dönüşmesini katalize etmektedir (123).

SOD



Süperoksid dismutazenziminin fizyolojik işlevi, oksijeni katabolize eden hücreleri süperoksitserbest radikalının zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece, lipid peroksidasyonunu baskılar (124). SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku PO₂ artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen, hücre içi süperoksit düzeyleri düşük tutulur. SOD'nin hücre dışı aktivitesi ise çok düşüktür (125).

2. Katalaz (CAT): Katalaz glikoprotein yapısında antioksidan enzimdir. Katalaz, tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir. Hidrojen Peroksitin (H₂O₂) indirgenmesini

katalizler, ancak Katalaz Hidrojen Peroksitin üretildiği tüm hücrel komponentlerde bulunmaz. Bu nedenle radikallere karşı korumada ikincil derecede önemli olduğu kabul edilir ve % 20 oranında sitoplazma, % 80 oranında peroksizomlarda lokalizedir. CAT'ın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ile metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük molekülü lipid hidroperoksitlerine etki etmez. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır (126, 127) . Dokulardaki antioksidan aktivitesi farklılık göstermekle birlikte en yüksek aktivite böbrek dokusundadır (128).

3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): GSH-Px tetramerik yapılı, dört selenyum atomu içeren, sitozolik bir enzim olup hidrojenperoksidlerin indirgenmesini sağlar (129). Redükte hidroperoksid etkisiyle oluşan ürünler glutasyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar glutatyona dönüşür. Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz monomerik, selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzim olup membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirgemektedir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersizliğinde, membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar (130, 131).

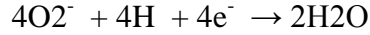
Glutasyon Peroksidazaktivitesi yaşlıların lökositlerinde düşük, eritrositlerindeyüksek, esansiyel hipertansiyonlu hastaların lökositlerinde düşük bulunmuştur.Ayrıca, eritrositlerde GSH-Px aktivitesi prematürelde düşük, Down sendromunda yüksek bulunmuştur (132, 133).

4. Glutasyon S-Transferaz (GST): “Selenyuma bağlı olmayan GSH-Px” olarak adlandırılır. Membran LPO’nu yalnızca fosfolipaz A2’nin varlığında inhibe eder. Öncelikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı Se bağımsız GSH peroksidaz gibi aktivite göstererek antioksidan etki gösterir (134).

5. Glutasyon Redüktaz (GSSG-R) : Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutasyon (GSSG), GSSG-R’ın katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH’a ihtiyaç vardır (135).



6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksidi detoksifiye eder.



Fizyolojik koşullarda sürekli cereyan eden bu reaksiyonla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve enerji üretimi sağlanır (136).

1.3.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

1- C vitamini: Askorbik asit, suda çözünme özelliği gösteren bir vitamin olmasına karşın lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalinin α -tokoferole indirgenmesini sağlar ve böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engeller. Askorbik asit fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı saptanmıştır (137).

Plazma lipitleri ile yapılan incelemeler, peroksil radikali oluşmasını teşvik eden maddelerin yaptığı lipid peroksidasyonunu baskılayan en önemli plazma komponentinin askorbik asit olduğunu göstermiştir. Böylece biyomembranları ve DNA'yı peroksidatif zedelenmeden koruyabilir (138).

2- E Vitamini (α -tokoferol): E vitamini dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipit peroksidasyonuna karşı ilk sıradaki korunma mekanizmasıdır. Glutatyon peroksidaz ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. Enzim, oluşmuş olan peroksitleri ortadan kaldırırken E vitamini peroksitlerin sentezini engeller (135, 139). Sellüler ve subsellüler membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturduğu ve bu nedenle bu bölgelerde yoğunlaştığı düşünülmektedir (139).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında fazla olduğundan oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu sistemler olan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında belirgindir (140).

3- β -Karoten: A vitamininin öncül molekülü olan β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikalleri biyolojik hedeflerle reaksiyona girmeden direkt olarak onları yakalayabilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikallerin oluşumunu engeller (141).

4- Bilirubin: Hem proteinlerinin yıkım ürünü olan bilirubin aynı zamanda çok efektif bir lipid antioksidandır. Bilirubin mikromolar konsantrasyonlarda dahi peroksil radikalini yakalayıp zincir kıran antioksidan olarak davranır (142, 143).

1.3.3.3. Diğer Nonenzimatik Endojen Antioksidanlar

Transferrin, seruloplazmin, ürik asit, albumin, sistin, ferritin, kreatinin, östrojenler ve laktoferrin gibi moleküllerde serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar.

1.3.4. Eksojen Antioksidanlar

1.3.4.1. Besinlerdeki doğal antioksidanlar: Vitamin C, A, E ve β –Karoten

1.3.4.2. Besinlere eklenen antioksidanlar

1.4. Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 (Nrf2)

Nükleer faktör eritroid 2-Related Faktör 2 (Nrf2) hücrel stres cevabında anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörlerinden biridir. Nrf2'nin sisplatin sitotoksitesinde ve bu ilaca karşı olan direnç durumunda potansiyel role sahip olduğu ileri sürülmektedir (7, 8).

Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 rutin olarak detoksifikasyonun olduğu böbrek, barsaklar ve karaciğerde bolca eksprese edilir. Yeni olarak, Nrf2 ve bunun down regülatuar efektörlerinin intraselüler redoks durumunun regülasyonu ile akciğer ve karaciğerin oksidatif stres ve kimyasal hasardan hücreleri korumada kritik olarak önemli regülatörler olduğu gösterilmiştir (144, 145). ROT seviyesinin regülasyonundaki rolünün yanında, yeni yapılan değişik çalışmalar Nrf2 yolunun immün ve inflamatuvar prosesleri düzenlediğini göstermişlerdir (146).

Renal inflamasyon esnasında böbrekte hücre hasarını veya ölümü engelleyen 15d-PGJ2 (15-deoksi-prostoglandin-j2)'nin Nrf2'yi aktive ettiği gösterilmiştir (147). Bu sonuç renal inflamasyonda 15d-PGJ2'nin sitoprotektif rolünde Nrf2'nin varlığının önemli bir faktör olduğunu ileri sürmektedir. Yine renal parankim tübüllerde yapılan inflamasyon çalışmalarında, egzersiz sonrası antiinflamatuvar IL-10 geninin ekspresyonu ile birlikte Nrf2 aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (148).

1.5. Hem oksijenaz-1 (HO-1)

Hem oksijenaz-1(HO-1) büyük oranda eritrositlerin parçalandığı organ olan dalakta bulunur. Ayrıca karaciğer retikuloendotelial hücrelerinde ve kemik iliğinde de eksprese olmaktadır (149, 150).

Böbrek dokusu oksidasyon işleminin en yoğun olduğu organlardan biri olması nedeniyle oksidatif hasara karşı da son derece duyarlı bir organdır. Yapılan çalışmalar oksidatif stres sırasında HO enziminin indüklendiğini göstermiştir. Hem oksijenaz enzimi toksik olan hem proteinini parçalayarak koruyucu etki gösterebilmektedir. Bu reaksiyon sırasında ortaya çıkan biliverdin ve karbon monoksitin hücreler üzerinde koruyucu etkileri vardır. Böbrek dokusuna has bir şekilde HO-1 enzimin indükleyen kalay klorür (SnCl₂) verilerek yapılan deneylerde hücre hasarının daha az olduğu ve serum kreatinin düzeylerinin de daha düşük olduğu saptanmıştır (151). Ayrıca HO-1 tarafından üretilen karbon monoksit endotel hücrelerinde apoptozisi önlemektedir (152).

Hem, kadmium, kobalt klorür, arsenit, prostaglandinler, kurkumin ve daha birçok elektrofilik bileşik ile oluşan HO-1 cevabı Nrf-2 proteini ile ilişkilidir (153, 154). Bazal koşullarda sitoplazmik faktör keap-1, Nrf-2'nin negatif regülatör amino grubuna bağlanır. Bağlı halde bulunan Nrf-2 sitoplazmada tutularak proteozomlar tarafından parçalanır (155). Oksidasyona duyarlı tiyol (-SH) grupları içeren keap-1, oksidatif modifikasyona maruz kalınca Nrf-2 serbestleşerek nükleusa geçer ve HO-1 gen promotör bölgesinde bulunan antioksidan cevap elementine (Antioxidant response element) bağlanarak HO-1 genini indükler. HO-1 baskılayıcısı olarak bilinen Bach proteinleri ise Nrf-2'den farklı olarak transaktivasyon bölgesi içermezler (156). Hem molekülü bach-1 molekülünü HO-1 promotörden uzaklaştırarak HO-1 genini indükler (157).

1.6. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB)

Transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B (NF-κB) hücre büyümesi, diferansiyasyonu, apoptozisin regülasyonu, sitokin üretimi ve neoplastik transformasyondan sorumlu çok sayıda gen ekspresyonunu kontrol etmektedir (158, 159). Transkripsiyon faktörü NF-κB, karaciğer de dahil olmak üzere her yerde eksprese edilir ve inflamasyonla ilişkili genlerin transkripsiyonel regülasyonunda çok önemli rol oynar (160). NF-κB aktivasyonu hücredeki immün ve inflamatuvar yanıtın amplifikasyonu ve düzenlenmesinde önemli rol oynar. NF-κB aktivasyonundaki artışı, inflamasyondaki sitokin ve diğer kemotaktik faktörlerin salınımındaki artış takip eder (161). Sitokinlerin büyük bir bölümü NF-κB yi aktive eder. Böylelikle

ROT üretimini artırarak bir kısır döngü oluşturular (162). Oksidatif stresin NF- κ B aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (163-166).

Sisplatinin indüklediği ve böbrek hasarına neden olan bir seri inflamatuvar değişiklik vardır.Yakın zamanda yapılan çalışmalar sisplatinin indüklediği renal hasar oluşumunda inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Sisplatin zaman bağımlı bir etki ile inhibitor of κ B (I κ B)yıkımını artırmakta ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) bağlanma aktivitesini artırmaktadır. Bu olaylar renal TNF- α aktivitesini artırmaktadır.TNF- α renal hasar oluşumunda merkezi bir role sahiptir.Apoptozisi indüklemekte, reaktif oksijen moleküllerinin oluşumuna neden olmakta, kemokin ve sitokinler arasındaki yolları koordineli bir şekilde aktive etmektedir (167).

İnsan ve deneysel böbrek hastalıklarında NF- κ B'deki nükleer translokasyon artışı gösterilmiştir (11, 12).NF- κ B'nin kronik nefropatideki rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır (13).Aktive olmuş NF- κ B inflamasyon ile ilgili bir sıra genin ekspresyonuna neden olur. Bu genler sitokin ve adezyon molekülleri ile ilişkilidir. Tüm bu olaylar böbrek hastalıklarının patogeneğinde önemli bir role sahiptir (168).

1.7. Rifaksimin

Rifaksimin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Rifaksimin ilk olarak 1985 yılında İtalya'da akut bakteriyel diyare için lisans aldı.2010 yılında hepatik ensefalopati ,2004 yılında ise E.Coli'ye bağlı turist ishali tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Günümüzde 33 ülkede kullanım için onay almıştır (6). Rifaksimin, akut gastrointestinal enfeksiyonlarda, turist diyaresinde, kronik bağırsak enflamasyonu ile giden gastrointestinal hastalıklarda, kolorektal cerrahi efektif komplikasyonların profilaksisinde, hepatikensefalopati gibi hiperamoneminin koadjuvan tedavisinde endikedir.

1.7.1. Farmakodinamik Özellikler :

Rifaksimin yarı sentetik rifamisin tabanlı sistemik olmayan bir antibiyotiktir (6). Rifamisin grubu antibiyotiklerin diğer üyeleri gibi bakteriyel DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesine geriye dönüşümsüz bir şekilde bağlanır ve sonuç olarak bakteriyel RNA ve protein sentezini inhibe eder. Enzimle geriye dönüşümsüz bir şekilde bağlanma nedeniyle rifaksimin duyarlı bakterilere karşı bakterisiddir. Rifaksimin'in antimikrobiyal etki spektrumu geniştir; seyahat edenlerin diyaresi dahil olmak üzere gastrointestinal enfeksiyonlardan sorumlu hem gram

negatif, hem gram pozitif aerop ve anaerop bakterilerin çoğunu içine alır. Bunlar gram negatif aeroplara : Salmonella spp. , Shigella Spp., Enteropatojenik suşlar dahil olmak üzere E.Coli, Proteus Spp., Campylobacter spp. , Pseudomonas spp.; Yersinia spp., Enterobacter spp. Klebsiella spp., H.pylori gram negatif anaeroplara : Bacteroides Fragilis dahil olmak üzere bactroides spp., Fusobacterium Nucleatum gram pozitif aeroplara : Streptococcus spp., Enterococcus faecalis dahil olmak üzere enterococcus spp. Stafilokokkus spp. , gram pozitif anaeroplara : Clostridium difficile, Clostridium perfringens dahil olmak üzere Clostridium spp., Peptostreptococcus spp. olmak üzere etkili olduğu etkenlerdir. Oral yolla verilen rifaksiminin gastrointestinal emilimi, ihmal edilebilir düzeydedir (%1'den az). Sonuç olarak antibiyotik bağırsaklarda, test edilen enteropatojenlerin MİC lerinden önemli derecede daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bölgede lokal olarak etki gösterir. Bu durum rifaksiminin orada yerleşen duyarlı patojen türleri ortadan kaldıran etkin antibakteriyel etkiyi yürütmesini sağlar.

Rifaksiminin geniş antibakteriyel spektrumu, aynı zamanda çeşitli patolojik durumlarda sorumlu veya bu durumlarla ilgisi olan intestinal bakteri yükünü azaltmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak rifaksimin mukozadaki immunoregulasyonda ve/veya bariyer fonksiyonunda genetik olarak belirlenen patoloji varlığı durumunda kronik bağırsak inflamasyonunu uyaran ya da devam ettiren antijenik uyarıları sağlar. Rifaksimin, ayrıca kolorektal cerrahide enfektif komplikasyon riskini azaltır. Gastrointestinal pasajdan emilimi olmadığı için sistemik yan etki riski yoktur.

1.7.2. Farmakokinetik Özellikler :

Yapılan çalışmalarda farmakokinetik olarak oral alınan rifaksimin emilimi hemen hemen bulunmamaktadır (%1'den az).

Sağlıklı veya ülseratif kolit/crohn hastalarında hasarlı intestinal mukoza zemininde kullanılan teropotik dozlardaki rifaksiminin plazma düzeyleri tespit edilemez veya ihmal edilebilir seviyededir. Birbirini izleyen doz alımı sonrasında ilaç birikimine dair kanıt bulunamamıştır. Rifaksimin neredeyse hiç değişmemiş olarak feçesle atılır. Elimine edilen rifaksiminin üriner yolla açığa çıkan miktarı verilen dozun % 0.5 ini aşmaz. Oral alınan rifaksiminin hemen hemen hepsi çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığı intestinal sistemde mevcuttur (169, 170)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM)'nden temin edilen ve ağırlıkları 220 gram olan 42 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanıldı (n=28, 6 haftalık). Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK)'nden onay alındıktan sonra, çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Yemler, özel çelik kaplarda ve suda paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal musluk suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelet yemle beslendi. Deney süresince hayvanlara yem ve su *ad libitum* olarak verildi. Ratlara verilen yemin bileşimi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Araştırmada kullanılan diyetin bileşimi.

Yem ham maddeleri	%
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

2.2. Deneme Düzeni

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının buldukları ortamın sıcaklığı 22±1 °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık/karanlık siklusunun

sağlandığı ortamda etik kurallara uygun olarak muhafaza edildi. Tüm deney süresince ratların kiloları takip edildi.

Ratlar her bir grupta 7 tane olmak üzere toplam 6 gruba ayrıldı:

Grup1 (n=7): 8 hafta boyunca normal diyet verildi.

Grup 2 (n=7): 8 hafta boyunca fruktozdan zengin diyet verildi. (%30 fruktoz içme suyuna ilave edilecek).

Grup 3 (n=7) : 8 hafta boyunca fruktozdan zengin diyet + haftada bir orogastrik sonda ile rifaximin verildi.

Grup 4 (n=7): 8 hafta boyunca fruktozdan zengin diyet + haftada 3 gün orogastrik sonda ile rifaximin verildi,

Grup 5 (n=7):8 hafta boyunca normal diyet+ haftada bir orogastrik sonda ile rifaximin, verildi.

Grup 6 (n=7): 8 hafta boyunca normal diyet +haftada 3 gün rifaximin orogastrik sonda ile rifaksimin verildi.

Yemler, özel çelik kaplarda ve %30'luk fruktoz çözeltisi paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal musluk suyu ile hazırlanarak verildi. Fruktoz çözeltisi nedeniyle biberonlarda herhangi bir patojen etkenin üremesine engel olmak için, 8 hafta boyunca 2 günde bir biberonlar yıkanarak, çözelti tazelendi.

Deney protokolünün 8. haftası tamamlandıktan sonra ratlar bir gecelik açlığı takiben anestezi altında dekapite edildi ve kan örnekleri toplandı. Alınan kan örnekleri 5000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analiz edilinceye kadar -20 °C de saklandı. Abdomenleri açılıp böbrekleri doku bütünlüğü bozulmadan çıkartıldıktan sonra tartıldı ve kaydedildi. Böbreklerin farklı bölgelerinden doku örnekleri alınıp % 10'luk formalin solüsyonu ile tespit edildi. Aynı gün Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında parafin blokları hazırlandı.

2.3. Laboratuvar Analizi

2.3.1. Serum Üre, Kreatinin ve Ürik Asit Düzeyleri Ölçümü

Kan örnekleri 300 g'de 10 dk süreyle santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri biyokimyasal analizör ile (Olympus AU-660, Japonya) ölçüldü.

2.3.2. HPLC'de Analiz

Homojenize böbrek dokularındaki Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz aktiviteleri ticari bir kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, ABD) kullanılarak ölçüldü. Aynı zamanda, Glutasyon (GSH), üreticinin talimatlarına uygun olarak (Cayman Chemical (Ann Arbor, MI)), ikinci bir glutasyon deney kiti kullanılarak ölçülmüştür. Lipid peroksidasyonu, membran lipid peroksidasyonunun önemli bir ürünü olan malondialdehid (MDA) oluşumu açısından Karatepe'den (171) modifiye edilerek yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC, Shimadzu, Tokyo, Japonya) yöntemiyle Shimadzu UV-Vis SPD-10 AVP detektör ve C18- ODS - 3,5 µm, 4.6 × 250 mm kolon kullanılarak ölçüldü.

HPLC için Doku Homojenizasyonu:

- Her deney gurubundan 150'şer mg böbrek dokusu alındı.
- Üzerine 450 µl deiyonize su ve 50 µl butilat hidroksi toluen (BHT) eklenerek cam homojenizatörde doku parçalandı.
- 0.5 M'lık HClO₄'den 500 µl ilave edilerek proteinler çöktürüldü.
- Karışım 4500 devir/dk hızla soğutmalı santrifüjde 5 dk boyunca santrifüjlendi.
- Supernatant kısımlar dikkatlice alınarak HPLC viallerine dizildi.
- Tüm işlemlerde homojenatlar ve kimyasallar ışıktan korundu ve soğuk zincire riayet edildi.

HPLC'de Analiz :

- Hareketli faz olarak 30 mM KH₂PO₄ - metanol (% 82.5 – 17.5; pH: 3.6) kullanıldı.
- Kromatogramları 250 nm'de takip edildi ve enjeksiyon hacmi 20 µl idi.
- Akış hızı 1.2 ml/dakika olarak belirlendi.

2.3.3. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü

Böbrek dokusu 1:10 (w/v) oranında homojenizasyon solüsyonunda (10 mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1 mM NaCl, 0.1 mM fenilmetilsulfonil fulorür (PMSF), tripsin inhibitörü olarak, 5 µM soya (solubl toz; Sigma, St. Luis, MO, USA)) içinde homojenize edildi. Doku homojenatları 15.000 x g at 4°C de 30 dk süreyle santrifüje edildi. Süpernatantlar yeni tüplere alındı. Protein konsantrasyonu *Lowry* prosedürüne uygun şekilde protein ölçüm kiti kullanılarak (Sigma, St. Luis, MO, USA) ölçüldü. Süpernatantlara, % 2'lik β-merkaptolanol içeren sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid

jel (SDS-PAGE) elektroforezi tamponu eklendi. SDS-PAGE jel içinde eşit miktarlarda (20 µg) protein, elektroforez için kullanıldı. Arkasından nitrosellülöz membranlara (Schleicher and Schuell Inc, Keene, NH, USA) aktarıldı (172). Nitrosellülöz blotlar PBS içinde 5 dk süreyle 2 kez yıkandı ve %1'lik sığır serum albümini ile primer antikor uygulamasından önce 1 saat bekletildi. Primer antikor (Anti-Nrf2 antikor, Anti-NF-κB p65 antikor, Anti-TNF-α antikor, Anti Heme Oxygenase 1 antikor (abcam, Cambridge, UK) % 0.05 Tween-20 içeren aynı tampon içinde 1:1000 oranında dilüe edildi. Nitrosellülöz membran gece boyunca 4°C'de protein antikorları ile inkübe edildi. Blotlar yıkandı ve *horseradish peroksidaz-conjugated goat anti rabbit* veya *anti-mouse IgG* (Santa Cruz Biotechnology Inc, CA, USA) ile inkübe edildi. Spesifik bağlanma, diaminobenzidin ve H₂O₂ substratları kullanılarak tespit edildi. Protein yükleme β-aktin antikora (A5316; Sigma) karşı monoklonal bir mouse antikor kullanılarak kontrol edildi. Protein düzeyleri bir görüntü analiz sistemi (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) ile dansitometrik olarak analiz edildi.

2.4. Histopatolojik Değerlendirme

Her bir rattan alınan sol böbrek histolojik inceleme için hemen % 20'lik nötral tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edildi. Daha sonra yavaş yavaş dehidrate edilip parafine gömüldü. Parafin bloklar standart işlemlere uygun olarak 5 µM'lik kesitler halinde kesilerek hematoksilin-eosin (H&E) boyası ile boyandı (173, 174). Boyanan preparatlar Olympus BX-51 ışık mikroskobu ile x40, x100, x200 ve x400 büyütmelemede bütün preparatlar tedavi gruplarından haberdar olmayan bir patolog tarafından semikantitatif olarak değerlendirildi.

X40 büyütmede rastgele her bir böbrek kesitinde 50 den fazla glomerul ve 200 den fazla tubul incelendi. Böbrek dokusu tübüler vakuolizasyon, interstisyel ödem, tübüler nekroz, tübüler atrofi, interstisyel inflamasyon, tubul epitelinde hidropik dejenerasyon, tübüler dilatasyon ve glomerul boyutları açısından incelendi. Değişimin şiddetini belirlemede kullanılan derecelendirme sistemi; (-): yok, (+): hafif (< % 25), (++) : orta (% 25 - % 50), (+++) : şiddetli (> % 50) olarak değerlendirildi.

2.5. İstatistik değerlendirme

Çalışma sonucunda elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Parametrelerin gruplar arasından değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, ikili değerlendirmelerde ise Mann Whitney U testi ile değerlendirme yapıldı. Ayrıca HPLC ve Western-Blot analizlerinde Fisher çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İstatistik değerlendirmeler SPSS 18.0 paket program kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Üre, Kreatinin ve Ürik Asit Düzeyleri

Fruktoz bağlı nefrotoksisitenin klinik biyokimyasal göstergelerinden olan üre, kreatinin ve ürik asit değerlerinin ortalamaları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Fruktoza bağlı nefrotoksisitesi oluşturulan ratlarda rifaksiminin serum üre, kreatinin ve ürik asit parametreleri üzerine etkisi.

Gruplar	Parametreler		
	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ürik Asit (mg/dl)
Kontrol	15.86±2.26 ^a	0.46±0.03 ^a	1.29±0.54 ^a
Fruktoz	16.14±3.02 ^a	0.46±0.02 ^a	4.54±1.59 ^b
Fruktoz + haftada 1 rifaksimin	15.71±1.11 ^a	0.44±0.02 ^a	3.07±0.30 ^c
Fruktoz + haftada 3 rifaksimin	16.29±1.60 ^a	0.45±0.04 ^a	2.21±0.62 ^d
Normal diyet + haftada 1 rifaksimin	15.86±1.06 ^a	0.44±0.01 ^a	1.36±0.34 ^a
Normal diyet + haftada 3 rifaksimin	16.0±0.81 ^a	0.45±0.02 ^a	1.50±0.25 ^a

Değerler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur.

a-d: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan gruplar için fark istatistiki olarak anlamlıdır. $P < 0.05$.

3.1.1. Üre Düzeyleri

Gruplardaki üre düzeylerinin ortalaması Tablo 3’de gösterilmiştir. Tablodan görüleceği üzere tüm gruplar arasında üre düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

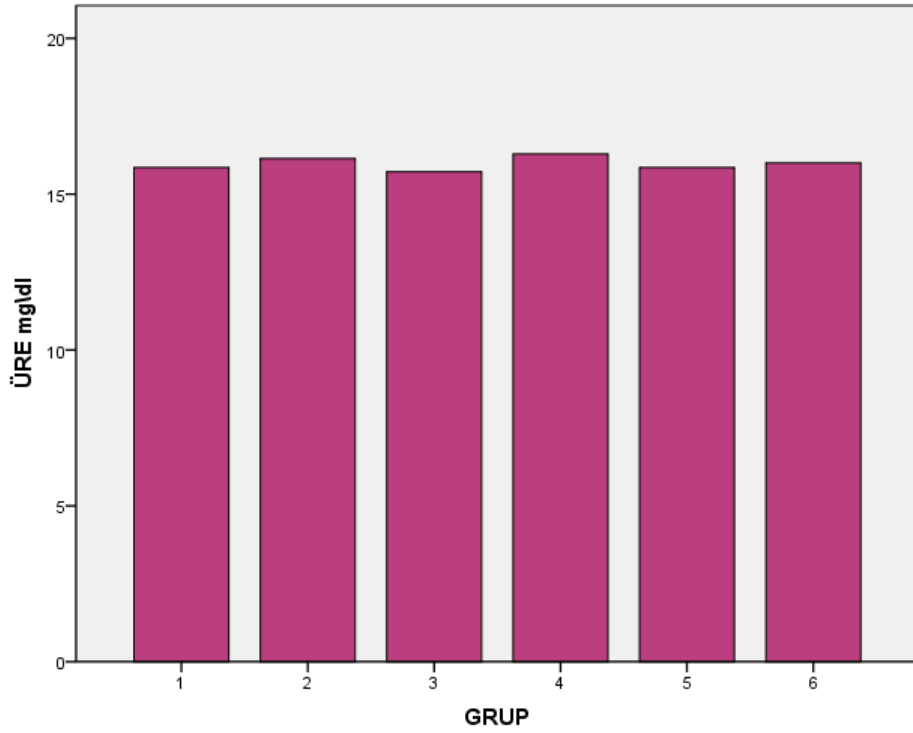
3.1.2. Kreatinin Düzeyleri

Gruplardaki kreatinin düzeylerinin ortalaması Tablo 3’de gösterilmiştir. Tablodan görüleceği üzere tüm gruplar arasında kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

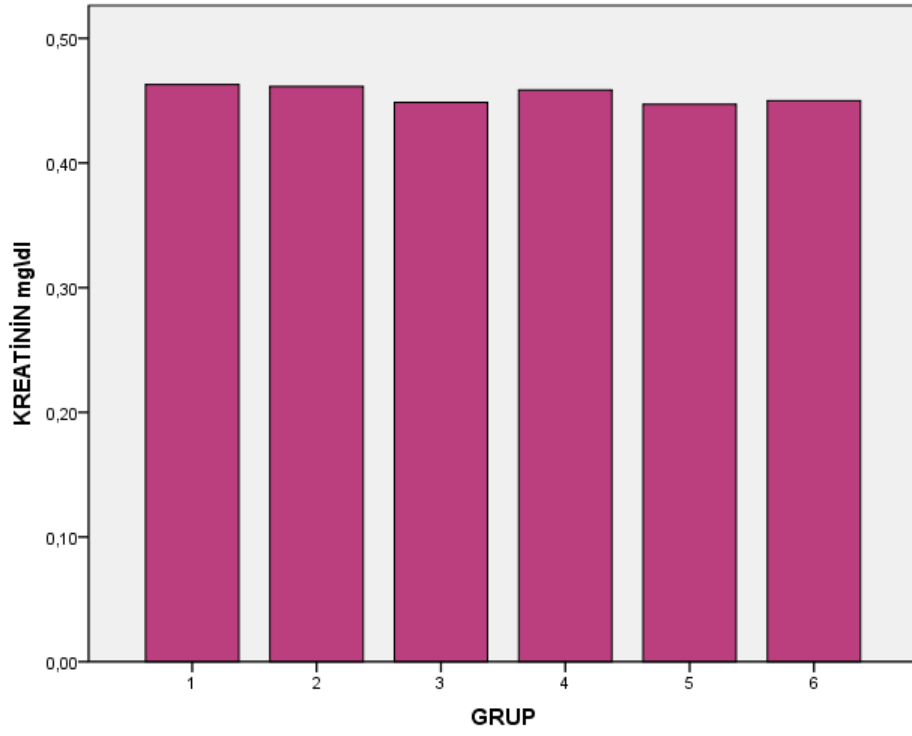
3.1.3. Ürik Asit Düzeyleri

Gruplardaki ürik asit düzeylerinin ortalaması Tablo 3’de gösterilmiştir. Tablodan görüleceği üzere gruplar arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0.001$).

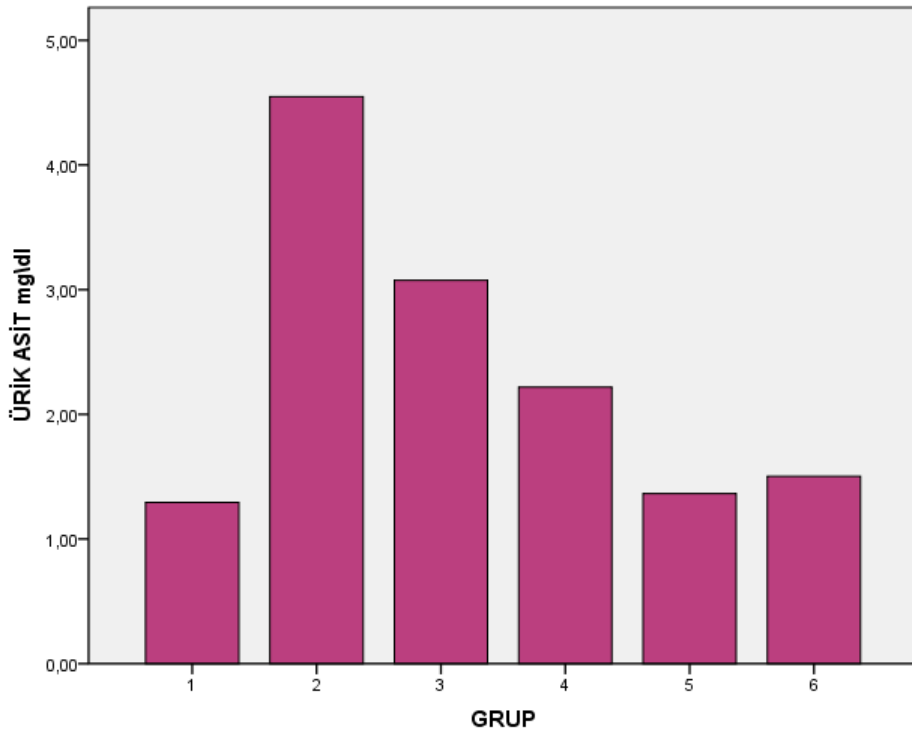
Gruplar içi farklılığa bakıldığında ise; fruktoz alan gruplardaki ürik asit değerlerinin , normal diyet alan gruplardaki ürik asit değerlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Fruktoz diyetlerine rifaksimın eklenen gruplarda ise anlamlı olarak yükselen ürik asit düzeylerinin düştüğü görüldü ($p<0.05$). Fruktoz diyeti ile birlikte haftada  kez rifaksimın alan grup ile fruktoz diyeti ile birlikte haftada bir kez rifaksimın alan gruptaki ürik asit düşüşleri karşılaştırıldığında; haftada  kez rifaksimın alan gruptaki ürik asit düşüşünün haftada bir kez rifaksimın alan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi ($p<0.05$). Normal diyet verilen gruplara bakacak olursak; rifaksimın eklenmesinin normal diyet alan gruplardaki ürik asit düzeyleri arasında önemli fark oluşturmadığı gözlendi ($p>0.05$).



şekil 3. Gruplarda ratların serum üre düzeyleri



Şekil 4. Gruplarda ratların serum kreatinin düzeyleri

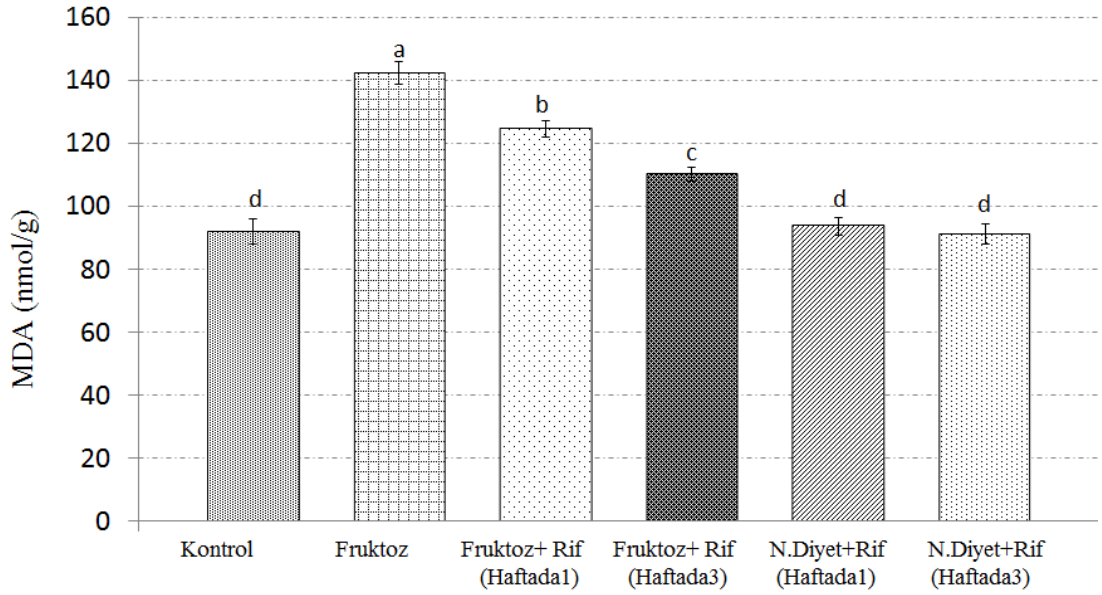


Şekil 5. Gruplarda ratların serum ürik asit düzeyleri

3.2. HPLC yöntemiyle Analizlerin Sonuçları

3.2.1. HPLC yöntemiyle Doku MDA Düzeyleri

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki MDA düzeyleri HPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. MDA düzeylerine bakıldığında normal diyet alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Fruktozdan zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.001$). Fruktozdan zengin diyetle artan MDA düzeyleri, fruktoz+haftada bir rifaksimin alan grupta değerlendirildiğinde anlamlı olarak düşüş görüldü ($p<0.001$). Fruktoz+haftada bir rifaksimin alan grupla, fruktoz+haftada üç rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında MDA düzeylerinde istatistiksel olarak daha anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$)



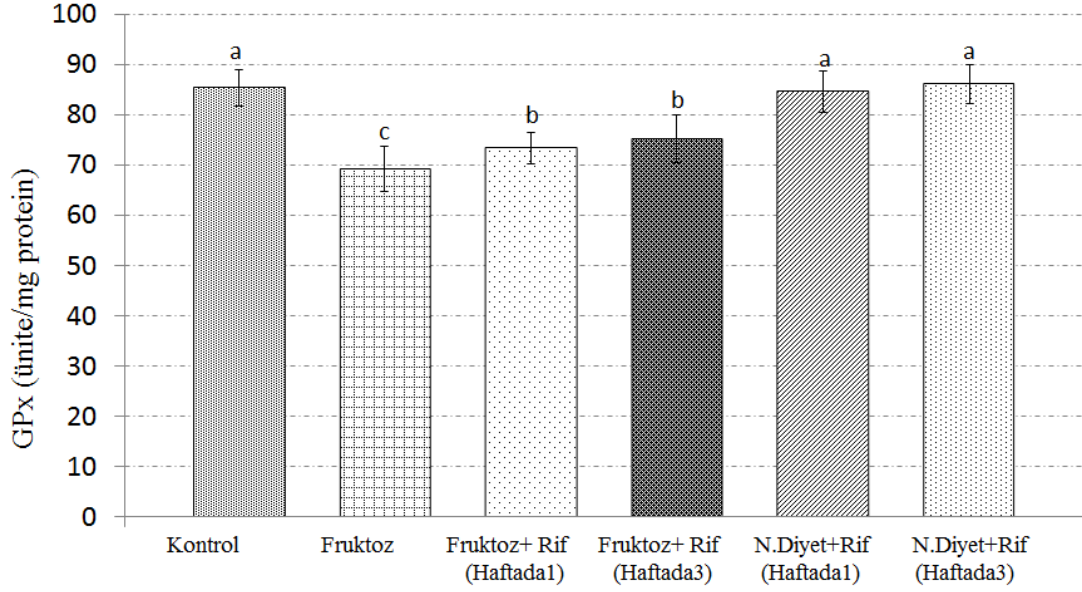
a-d: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.05$).

Şekil 6. Gruplardaki böbrek dokusu MDA düzeyleri

3.2.2. HPLC yöntemiyle Doku Glutasyon Peroksidaz (GPx) Düzeyleri

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki Glutasyon Peroksidaz (GPx) düzeyleri HPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. GPx düzeylerine bakıldığında normal diyet alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Fruktozdan zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak

anlamli düşüş izlendi ($p<0.001$). Fruktozdan zengin diyet alan grupla, fruktoz + haftada bir rifaksim in alan grup karşılaştırıldığında, rifaksim in alan gruplarda GPx düzeylerinde anlamlı olarak artış görüldü ($p< 0.001$). Fruktoz+haftada bir rifaksim in alan grupla, fruktoz+haftada üç rifaksim in alan grup karşılaştırıldığında GPx düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p<0.001$).

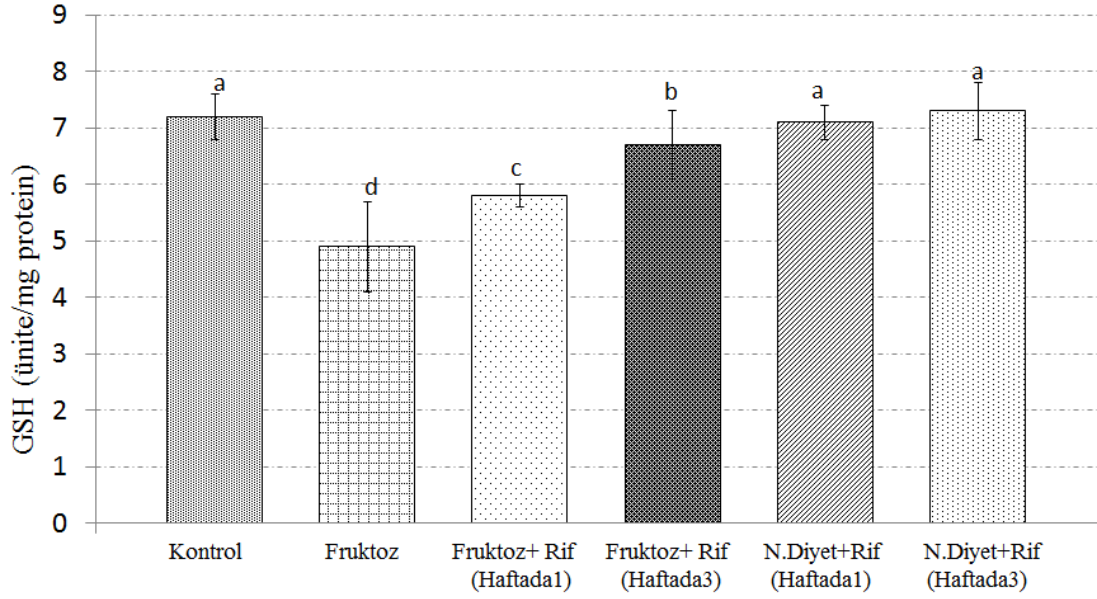


a-c: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.05$).

Şekil 7. Gruplardaki böbrek dokusu GPx düzeyleri

3.2.3. HPLC yöntemiyle Doku Glutasyon (GSH) Düzeyleri

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki Glutasyon (GSH) düzeyleri HPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. GSH düzeylerine bakıldığında normal diyet alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Fruktozdan zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$). Fruktozdan zengin diyet alan grupla, fruktoz + haftada bir rifaksim in alan grup karşılaştırıldığında, rifaksim in alan gruplarda GSH düzeylerinde anlamlı olarak artış görüldü ($p< 0.001$). Fruktoz+haftada bir rifaksim in alan grupla, fruktoz+haftada üç rifaksim in alan grup karşılaştırıldığında GSH düzeylerinde istatistiksel olarak daha anlamlı artış izlendi ($p<0.001$).

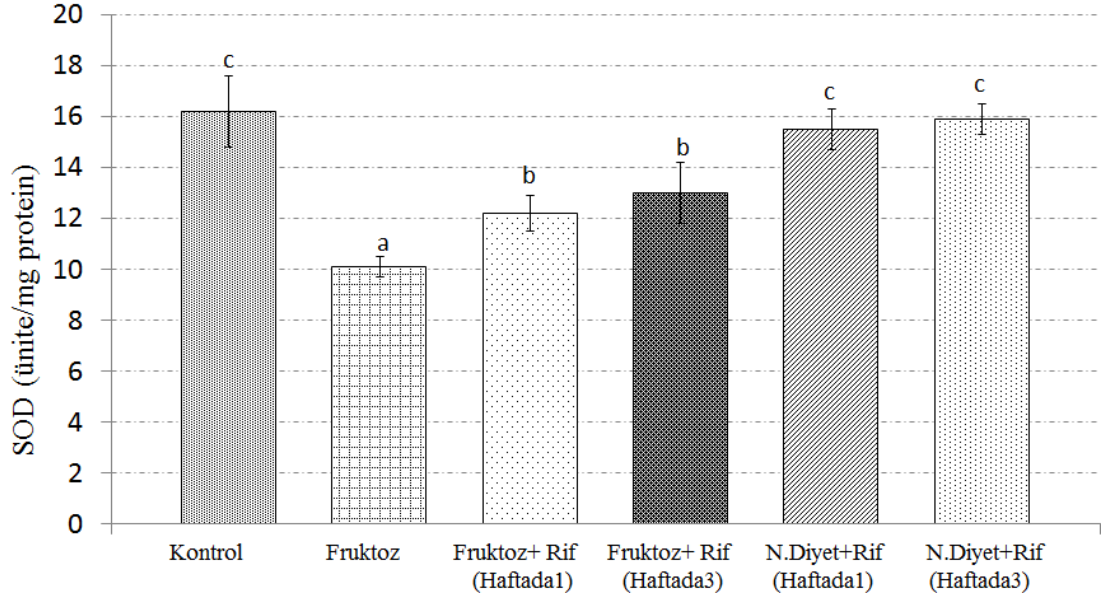


a-d: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.05$).

Şekil 8. Gruplardaki böbrek dokusu GSH düzeyleri

3.2.4. HPLC yöntemiyle Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Düzeyleri

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeyleri HPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. SOD düzeylerine bakıldığında normal diyet alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Fruktözden zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p < 0.001$). Fruktözden zengin diyet alan gruba, fruktoz + haftada bir rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında, rifaksimin alan gruplarda SOD düzeylerinde anlamlı olarak artış görüldü ($p < 0.001$). Fruktöz+haftada bir rifaksimin alan gruba, fruktoz+haftada üç rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında SOD düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p < 0.001$).

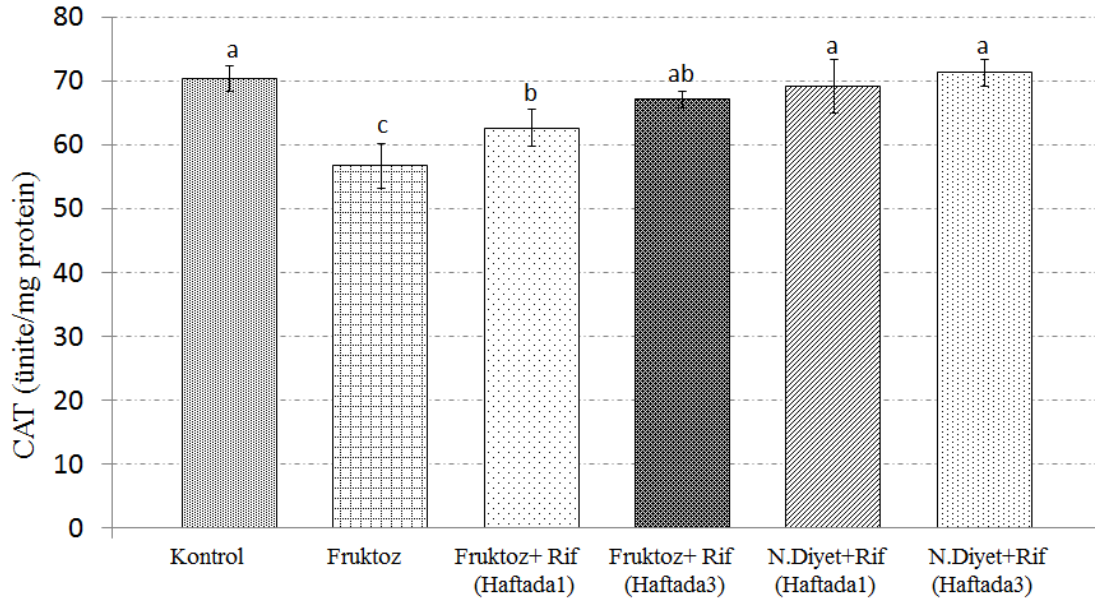


a-c: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.05$).

Şekil 9. Gruplardaki böbrek dokusu SOD düzeyleri

3.2.5. HPLC yöntemiyle Doku Katalaz (CAT) Düzeyleri

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki Katalaz (CAT) düzeyleri HPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. CAT düzeylerine bakıldığında normal diyet alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Fruktozdan zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p < 0.001$). Fruktozdan zengin diyet alan gruba, fruktoz + haftada bir rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında, rifaksimin alan gruplarda CAT düzeylerinde anlamlı olarak artış görüldü ($p < 0.001$). Fruktoz+haftada bir rifaksimin alan gruba, fruktoz+haftada üç rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında SOD düzeyleri istatistiksel daha anlamlı artış izlendi ($p < 0.001$).

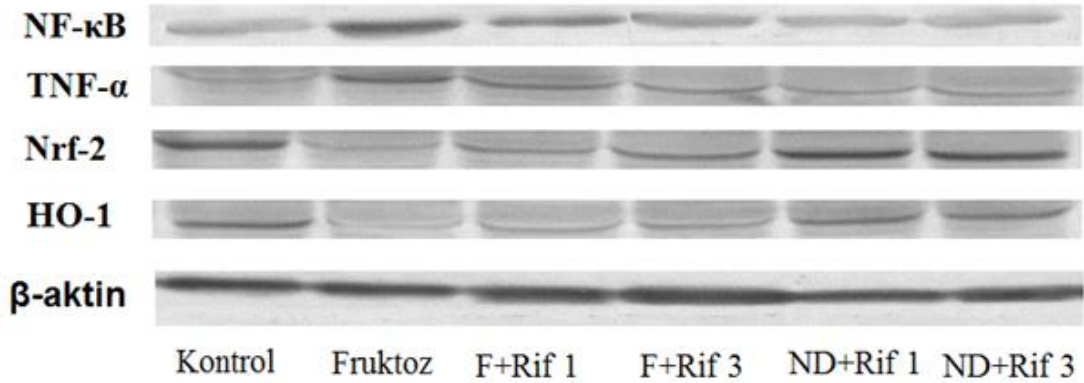


a-c: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.05$).

Şekil 10. Gruplardaki böbrek dokusu CAT düzeyleri

3.3. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü

Gruplardaki ratlardan alınan böbrek dokularından alınan örnekler, Western Blot yöntemiyle analiz edilip oksidatif stres parametreleri açısından NF- κ B, TNF- α , Nrf-2 ve HO-1 düzeylerine bakıldı. Western Blot bantlarının görünümü şekil 11’de gösterilmiştir.

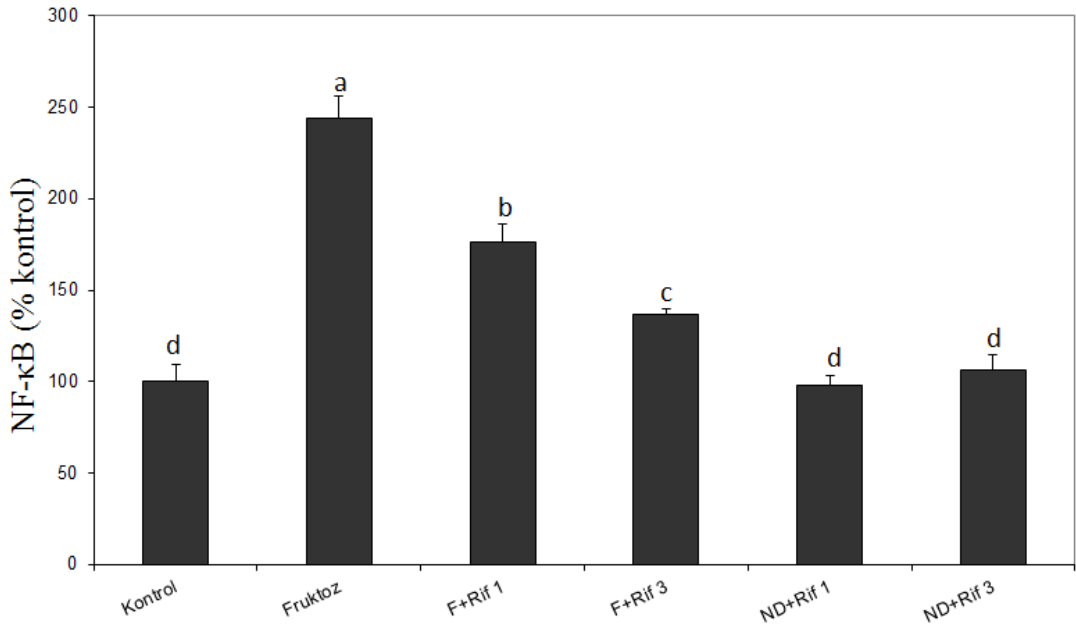


Şekil 11. Gruplarda Western Blot bantları görünümü ve kontrol olarak β -aktin.

3.3.1. Böbrek Dokusundaki Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) Proteini Ekspresyonu

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki NF- κ B düzeyleri Western blot yöntemi ile analiz edilmiştir. NF- κ B düzeylerine bakıldığında normal diyet alan

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Fruktozdan zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.001$). Fruktozdan zengin diyetle artan NF- κ B düzeyleri, fruktoz+haftada bir rifaksimin alan grupta değerlendirildiğinde anlamlı olarak düşüş görüldü ($p<0.001$). Fruktoz+haftada bir rifaksimin alan grupla, fruktoz+haftada üç rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında NF- κ B düzeylerinde istatistiksel olarak daha anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$).



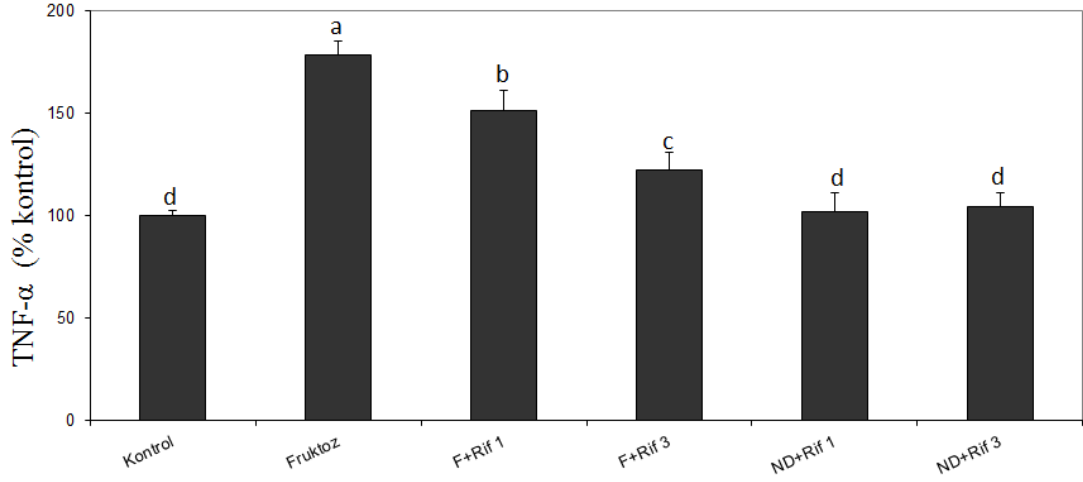
a-d: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.05$).

Şekil 12. Gruplardaki böbrek dokusu NF- κ B düzeyleri

3.3.2. Böbrek Dokusundaki TNF- α Düzeyleri

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki TNF- α düzeyleri Western blot yöntemi ile analiz edilmiştir. TNF- α düzeylerine bakıldığında normal diyet alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Fruktozdan zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.001$). Fruktozdan zengin diyetle artan TNF- α düzeyleri, fruktoz+haftada bir rifaksimin alan grupta değerlendirildiğinde anlamlı olarak düşüş görüldü ($p<0.001$). Fruktoz+haftada bir rifaksimin alan grupla, fruktoz+haftada üç rifaksimin

alan grup karşılaştırıldığında TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak daha anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$).

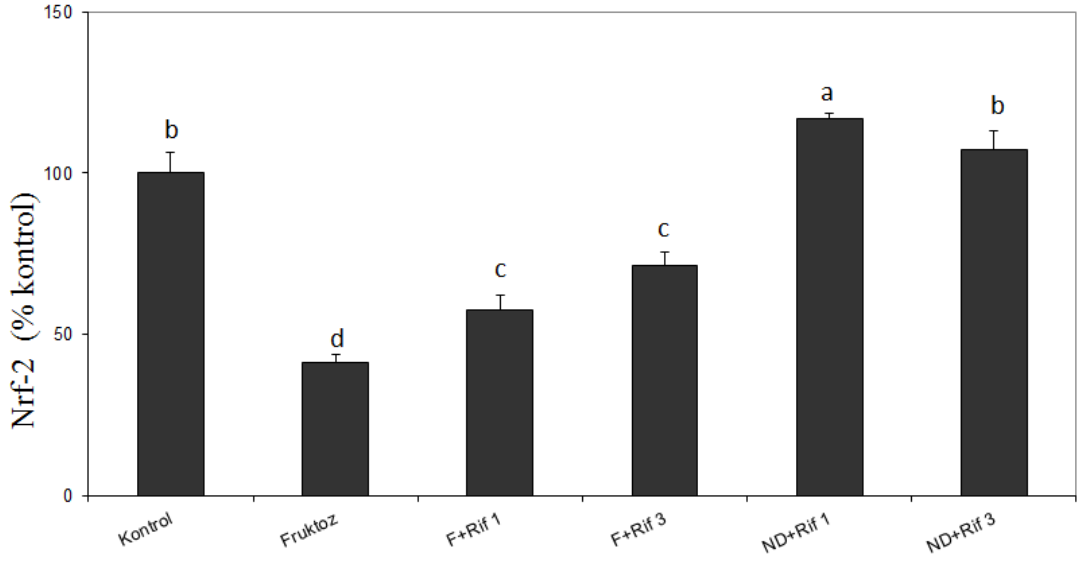


a-d: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.05$).

Şekil 13. Gruplardaki böbrek dokusu TNF- α düzeyleri

3.3.3. Böbrek Dokusundaki Nükleer Related Faktör 2 (Nrf2) Ekspresyonu

Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki Nrf2 düzeyleri Western blot yöntemi ile analiz edilmiştir. Fruktözden zengin diyet alan grup ile normal diyet alan grup karşılaştırıldığında, fruktozdan zengin diyet alan grupta normal diyet alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$). Fruktözden zengin diyet alan gruba, fruktoz + haftada bir rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında, rifaksimin alan gruplarda Nrf-2 düzeylerinde anlamlı olarak artış görüldü ($p<0.001$). Fruktöz + haftada bir rifaksimin alan gruba, fruktoz + haftada üç rifaksimin alan grup karşılaştırıldığında NF- κ B düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p<0.001$).

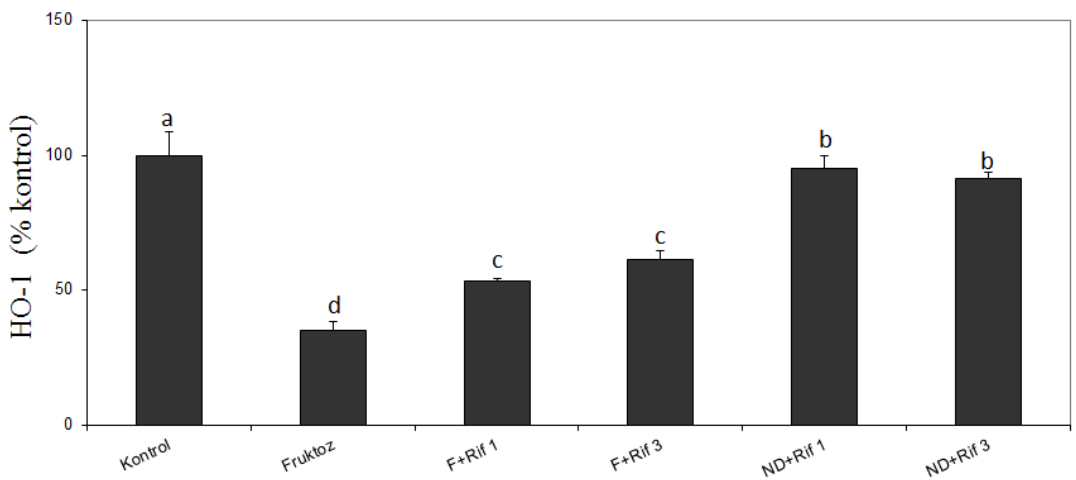


a-d: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.05$).

Şekil 14. Gruplardaki böbrek dokusu Nrf-2 düzeyleri

3.3.4. Böbrek Dokusundaki Hem oksijenaz-1 (HO-1) Düzeyleri

Hem oksijenaz-1 düzeylerinde, kontrol grubu ile fruktozdan zengin diyet alan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p < 0.001$). Fruktoz + rifaksimin alan gruplarda HO-1 düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi. Fruktoz + rifaksimin alan gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HO-1 düzeylerinde anlamlı olarak düşüş mevcuttu ($p < 0.001$), ancak sadece fruktoz alan grupla karşılaştırıldığında HO-1 düzeylerinde anlamlı artış saptandı ($p < 0.001$). Normal diyete ilave olarak rifaksimin alan gruplarda ise HO-1 düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi.



Şekil 15. Gruplardaki böbrek dokusu HO-1 düzeyleri

3.4. Histopatolojik Sonuçlar

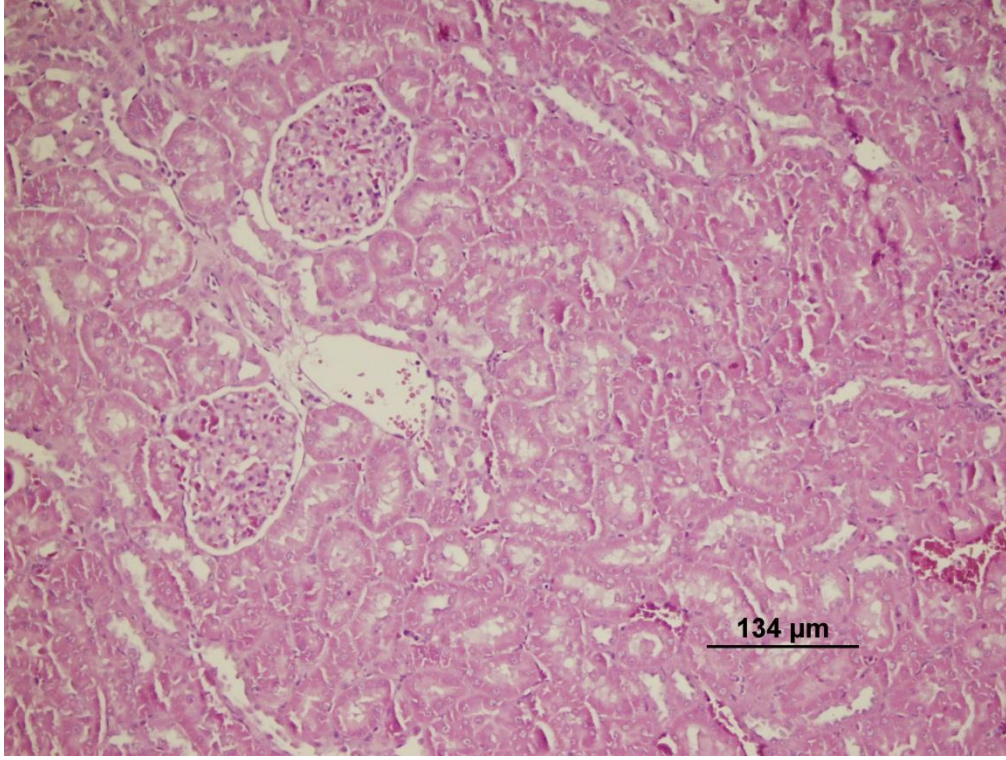
Fruktozdan zengin diyet verilen ratlardan alınan böbrek kesitlerinde tübüler dilatasyon ve tübül epitelinde hidropik dejenerasyon geliştiği görüldü. Bu bulgular normal diyet, normal diyetle birlikte haftada bir ve haftada üç gün rifaksimin verilen ratlarda saptanmadı. Diğer bir bulgu ise fruktoz verilen ratlarda glomerul boyutlarında anlamlı olarak azalma saptanmasıydı. Bu boyut azalmasının rifaksimin uygulanması ile tekrar normalleştiği saptandı. Haftada üç gün verilen rifaksiminle boyuttaki düzelme daha belirgindi.

Tablo 4. Fruktoz ve rifaksimin uygulamasının rat böbrek dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi.

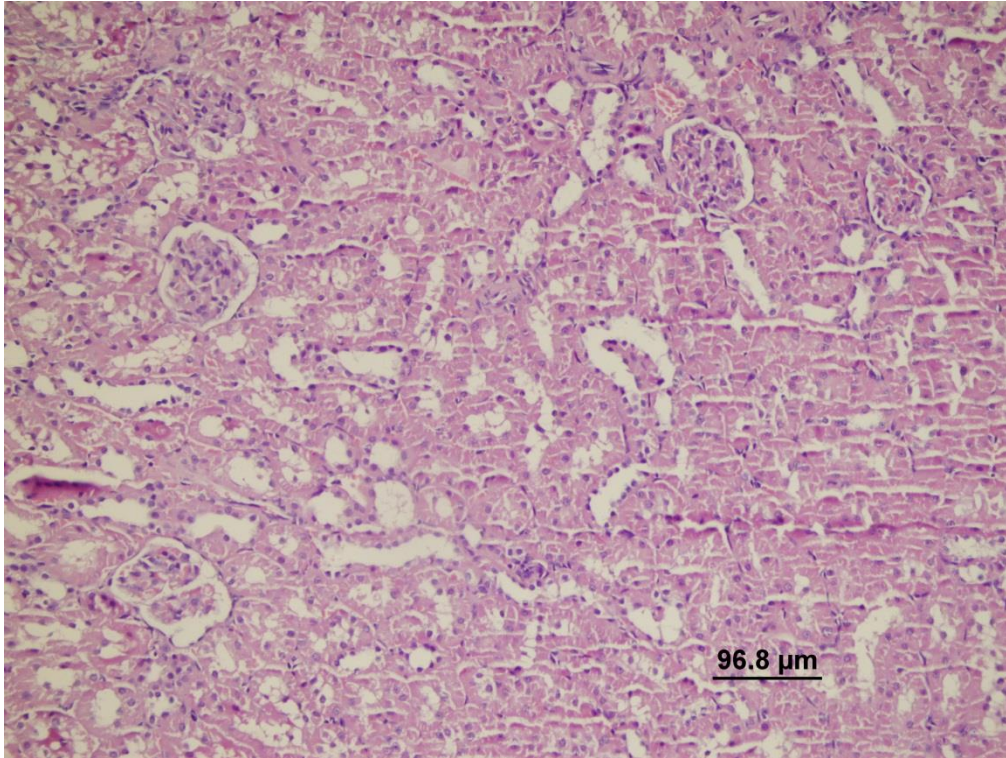
Tübüler Değişiklikler	Gruplar					
	N	F	F+1R	F+3R	N+1R	N+3R
Hidropik dejenerasyon	-	++	+/-	-	-	-
Tübüler nekroz	-	-	-	-	-	-
Tübüler atrofi	-	-	-	-	-	-
Tübüler dilatasyon	-	++	-	-	-	-

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

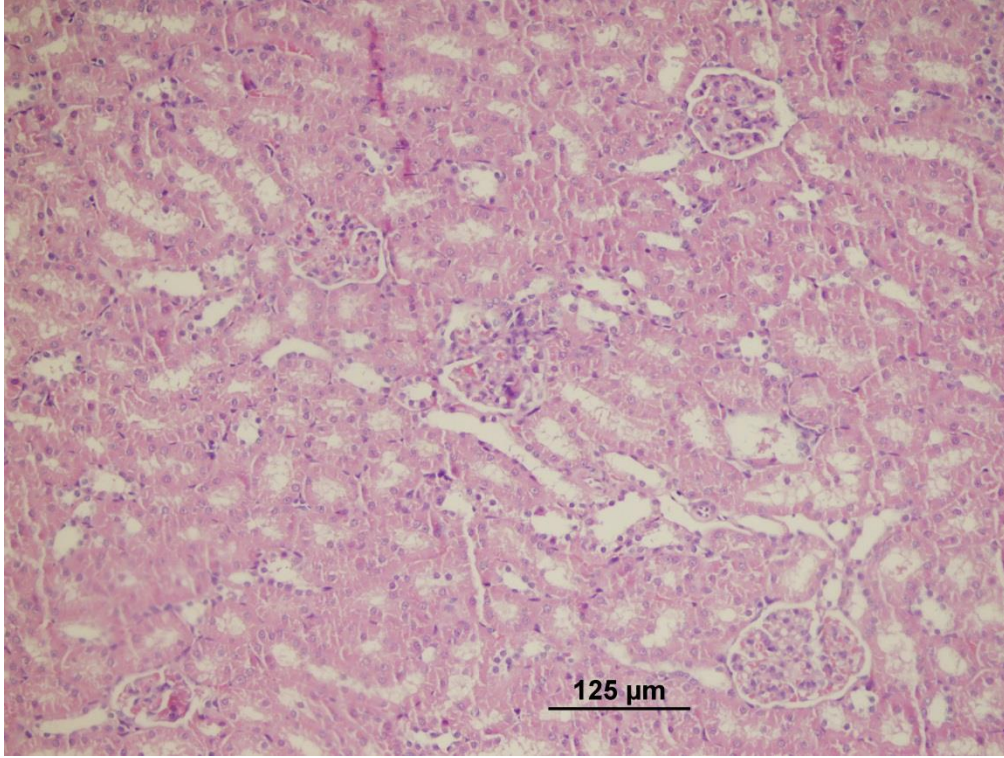
N : normal diyet **F** : fruktozdan zengin diyet **1R**: haftada bir rifaksimin uygulaması **3R**: haftada üç rifaksimin uygulanması



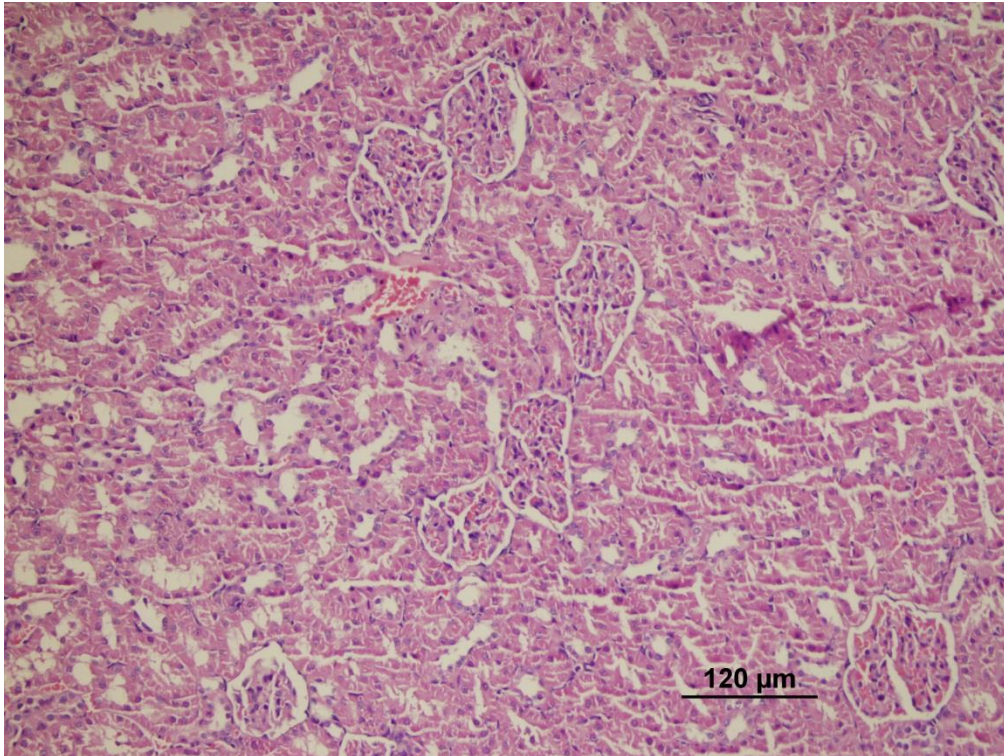
Şekil 16. Grup 1 : Kontrol grubu (normal diyet verilen) ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.



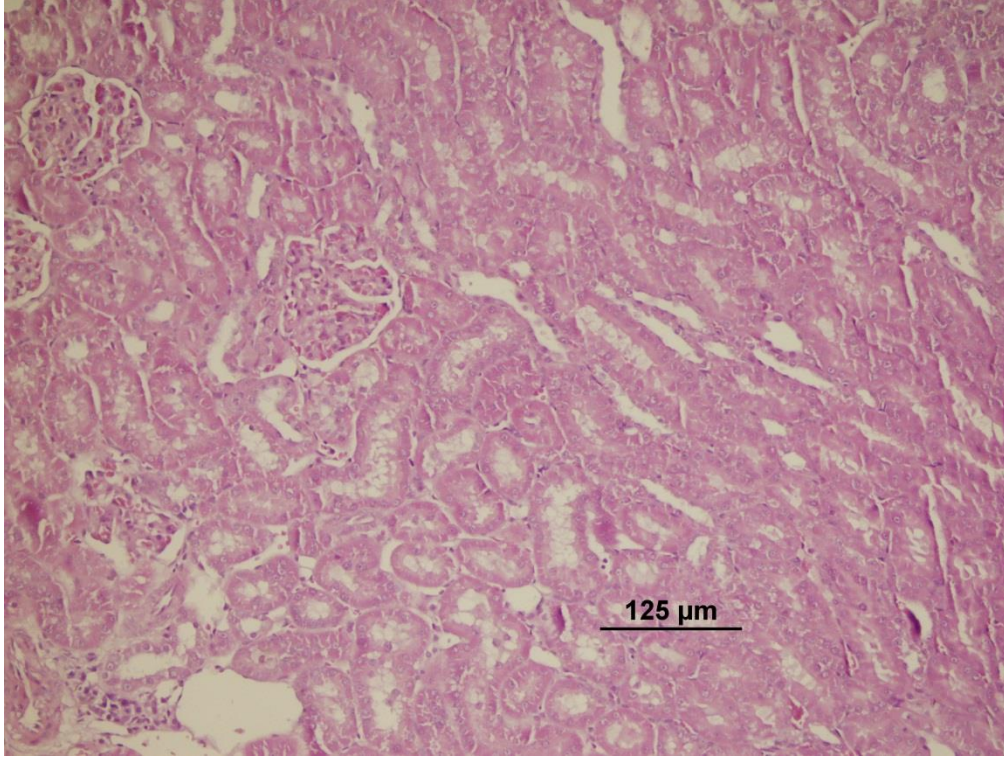
Şekil 17. Grup2 : fruktozdan zengin diyet (%30 fruktoz) verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.



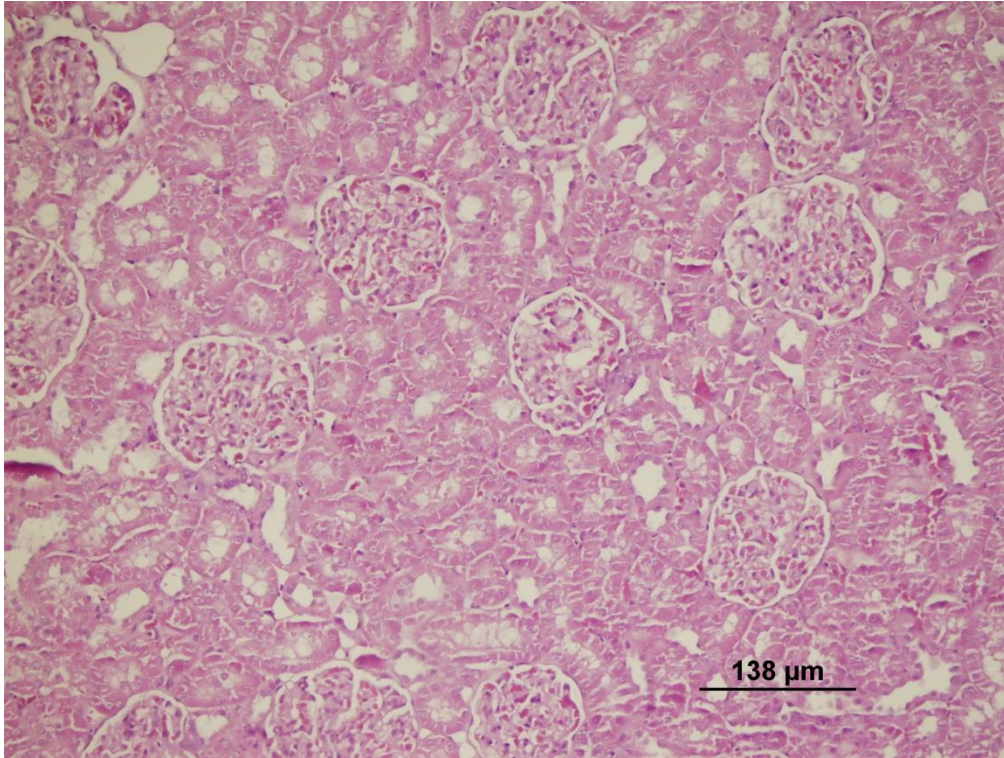
Şekil 18. Grup 3 : fruktozdan zengin diyet + haftada bir orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.



Şekil 19. Grup 4 : fruktozdan zengin diyet + haftada üç orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.



Şekil 20. Grup 5 : Normal diyet + haftada bir orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü



Şekil 21. Grup 6 : Normal diyet + haftada üç orogastrik sonda ile rifaximin verilen ratlarda böbreğin Hematoxylin and eosin ile histopatolojik görünümü.

4. TARTIŞMA

Fruktoz özellikle diyetle alınan şekerler, bal ve meyvelerde bulunan monosakkarid yapıda basit bir şekerdir. Diyetteki fruktozun birincil kaynakları ; %50 fruktoz ve %50 glikozun birbirine bağlanması ile meydana gelen disakkarid yapıda sukroz ile %55 serbest fruktoz ve % 45 serbest glukoz karışımı ile elde edilen yüksek fruktoz mısır şurubudur. Fruktoz alımı özellikle 1970 de yüksek fruktoz mısır şurubunun kullanılmasıyla birlikte hızlı bir şekilde artmıştır ve insanlarda obezite oluşumuna büyük katkı sağlamaktadır. Ortalama fruktoz alımı 74 gr / gündür (175).

Metabolik sendrom trunkal obezite, dislipidemi, hafif kan basıncı artışı ve insülin direnci ile karakterizedir. Farklı çalışmalar hafif renal hastalığın metabolik sendromla ilişkili olduğunu göstermiştir (176). Tam olarak metabolik sendromun renal hastalık yapıcı mekanizması bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda fruktoz hayvanlarda metabolik sendrom oluşturmasıyla ilgi odağı olmuştur. Aynı miktarda dekstroz ile bu durum gözlenmemiştir (177). Fruktoz tüketimi renal hasar ile de ilişkilidir. Uzun süreli maruziyet proteinüri, böbrek boyutunda artış ve fokal tübülointerstisyel hasar ve glomerüloskleroz ilişkilidir (178, 179). Ayrıca fruktozun kronik tüketiminin tanımlanan böbrek hastalığını ilerlettiğini, daha kötü böbrek fonksiyonuyla sonuçlandığını, daha fazla miktarda proteinüri ve glomerüloskerozu ilerlettiğini buna karşılık eşit miktarda dekstrozla beslenen ratlarda bu durumun gözlemlenmediği daha önce yapılan çalışmalarda raporlanmıştır (108).

Fruktoz renal hastalığa neden oluyorsa bu süreci başlatan nedir? Fruktoz spesifik taşıyıcılarla alındığı ve ketohekzokinaz ile metabolize edildiği benzersiz bir metabozimaya sahiptir. Ketohekzokinazı ağırlıklı olarak intestinal epitelyumda, karaciğerde ve böbrekte sadece proksimal tübülde eksprese edilmektedir (180, 181). Ek olarak yüksek fruktoz bir öğünde dolaşıma girmekte, idrarla atılmaktadır. Proksimal tübülde absorbe olabildiği bölge glikoz ile aynıdır (182, 183). Bir kişi proksimal tübülün fruktoza bağlı etkilerin gözlenebileceği primer bölge olacağını ileri sürebilir.

Yapılan bir çalışmada, böbrekte fruktozun erken dönem etkilerini gözlemek için 6 hafta boyunca fruktoz, dekstroz ve kontrol diyetiyle beslenen ratlarda böbrek morfolojisinde meydana gelen değişiklikleri incelenmiş.

Diğer bir çalışmada, Nakayama ve arkadaşları normal ratlarda yüksek fruktoz içerikli diyetin böbrekler üzerindeki etkisini inceledi. Sprague-Dawley ratlardan üç grup 6 hafta boyunca bir grup %60 fruktoz, bir grup %60 glikoz ve bir grup da kontrol grubu olarak beslenecek şekilde eşleştirildi ve histolojik çalışmalar yapıldı. Ayrıca fruktozun kültürü yapılan proksimal tübül hücrelerinde hücre proliferasyonunu indüklemeye etkisi incelendi. Fruktoz diyeti 6 haftada böbrek boyutunu anlamlı olarak artırdı. Bu etki glikoz ile beslenenlerde görülmedi. Primer bulgular proksimal tübülün bütün segmentlerinde tübüler hiperplazi ve proliferasyon şeklindeydi. Glomerüller değişiklik gözlenmedi. Bu bölge fruktoz transporturlarının (GLUT2 ve -5) ve fruktoz metabolizmasının anahtar enziminin (ketohekokinaz) ekprese edildiği bölgeydi. Tutarlı bir şekilde fruktoz kültürü yapılan proksimal tübül hücrelerinin proliferasyonunu sağladı. İnvivo, tübüler proliferasyon interstisyumda tip3 kollajen birikimi, α -düz kas aktin pozitif miyofibroblastlarda artış, makrofaj infiltrasyonunda artışla giden fokal tübüler hasarla ilişkili olduğu tespit edildi. Sonuç olarak yüksek fruktoz diyeti proksimal tübüllerdeki hiperplazi ve proliferasyonu belki direkt metabolik bir etkiyle gerçekleştirmekte olduğu sonucuna varıldı. Etki total enerji alımından bağımsızdı ve fokal tübülointerstisyel hasar ile ilişkiydi. Bu çalışmalar bize metabolik sendromun renal hastalık yapıcı etkisini açıklayan bir mekanizma sunabileceği hakkında ipuçları vermektedir (105).

Bir başka çalışmada ise, (59+- 15 yaşlarında 17 erkek / 11 kadın) evre 2 ve evre 3 kronik böbrek hastalığı olan hastalar düzenli fruktoz (60 g/24 saat) diyetinden 6 hafta için düşük fruktoz diyetine (12 g/24 saat) geçildi, ardından 6 hafta düzenli diyetle dönülüp takip edildi. Diyet bir diyetisyen tarafından izlendi. Başlangıçta düşük ve düzenli fruktoz diyetle ayaktan kan basıncı değerleri ölçüldü ve böbrek fonksiyonu (kreatinin), inflamatuvar belirteçler, açlık kan şekeri, serum ürik asit ve insülin bakıldı. 24 saatlik idrar toplanıp kreatinin, ürik asit, monosit kemotaktik protein-1, transforming growth faktör beta, N asetil beta D glukozaminidaz bakıldı. Çalışma sonucunda, düşük fruktoz alımı tüm grupta (n:28) kan basıncını etkilemekte idi, dippers (n:20) anlamlı bir kan basıncı düşüşü izlenirken non-dippers (n:8) kan basıncı düşüşü sınırlı idi. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) veya proteinüri üzerinde etki gözlenmedi. Serum ürik asit düzeyleri düşük fruktozlu diyet ile önemli olmayan ölçüde (7.1 +- 1.3 versus 6.6 +- 1.0 mg/dL, P < 0.1) düşmüş olup , açlık

insülin düzeylerinde anlamlı ölçüde (11.2+- 6.1 versus 8.2+-2.9 mIU/mL, $P < 0.05$) azalma gözlemlendi ve bu azalma düzenli diyetle döndükten sonra da devam etti. Düşük fruktoz diyet alan hastaların idrar ürik asid ve fraksiyone ürik asid atılımında hafif istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma gözlemlendi. Düşük fruktozlu diyet alımıyla yüksek duyarlılık crp (hs-crp) (4.3 +- 4.9 karşı 3.3 +- 4.5 mg/L; $P < 0.01$) ve çözünür adhezyon molekülünde (SICAM) (250.9 +- 59.4 karşı 227 +- 50.5 ng/mL; $P < 0.05$) azalma gözlemlendi. Düzenli diyetle geri döndükten sonra HsCRP tekrar temel değerlerine geri dönerken, SICAM da azalma devam etti.

Daha önceki çalışmalar ışığında fruktozun bilinen nefrotoksik etkilerini düzeltme amacıyla daha önce yapılan bir çalışma mevcut değildir. Rifaksiminin fruktoz ile oluşan nefrotoksisite üzerine etkilerini araştırmayı hedefleyen bizim çalışmamızda ise, fruktoz ile histolojik açıdan tubuler dilatasyon ve hidropik dejenerasyon geliştiği, glomerul boyutlarında ise azalma meydana geldiğini tespit ettik. Bu bulguların, ratlara eş zamanlı rifaksimin verilmesi sonucu tekrar normal yapılarına döndüğü gözlemlendi. Grupların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde daha önceki çalışmalarda olduğu gibi fruktoz zengit diyet verilmesiyle ürik asit düzeylerinde artış tespit edildi. Fruktoz diyetlerine rifaksimin eklenen gruplarda ise anlamlı olarak yükselen ürik asit düzeylerinin düştüğü görüldü ($p < 0.05$). Fruktoz diyeti ile birlikte haftada üç kez rifaksimin alan grup ile fruktoz diyeti ile birlikte haftada bir kez rifaksimin alan gruptaki ürik asit düşüşleri karşılaştırıldığında; haftada üç kez rifaksimin alan gruptaki ürik asit düşüşünün haftada bir kez rifaksimin alan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Normal diyet verilen gruplara bakacak olursak; rifaksimin eklenmesinin normal diyet alan gruplardaki ürik asit düzeyleri arasında önemli fark oluşturmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$). Gruplar arasında üre ve kreatinin düzeylerine bakıldığında ise anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Nükleer faktör kappa B inflamasyon, embriyonik gelişim, lenfoid diferansiyasyon, onkogenез ve apoptozisde rol oynayan birçok genin ekspresyonunu sağlarken, Nrf2; HO-1, NAD(P) H:quinine oksidoredüktaz-1, c-glutamilsisteinsentaz ve glutatyon S-transferaz gibi antioksidan enzimlerin transkripsiyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür (184). Nrf2 özellikle HO-1 gibi antioksidan enzimlerin üretimini artırarak hücreleri oksidatif strese karşı korur (185, 186). Birçok çalışmada

NF-κB ve Nrf2 arasındaki ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Nrf-2 düzeyi düşük olan farelerde lipopolisakkarite yanıt olarak NF-κB düzeyinde artış olduğu belirtilmiştir. Travmatik beyin hasarından sonra Nrf2 yetersizliğinin beyin dokusunda NF-κB ve proinflamatuvar sitokinlerde artışa yol açtığı gösterilmiştir (187, 188). Kılıç ve ark. (189) yaptıkları deneysel bir çalışmada antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri olan melatoninin Nrf2/HO-1 düzeyini artırarak, NF-κB düzeyini azaltarak sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, oksidatif stres parametreleri açısından analizler yapılmıştır. Fruktozdan zengin diyet verilen ratlarda, doku malondialdehid (MDA), NF-κB ve TNF-α düzeylerinde belirgin artış gözlemlendi ($p < 0.05$). Bu artışın diyetlere eklenen doz bağımlı rifaksimin ile belirgin olarak düştüğü gözlemlendi. Bununla birlikte, fruktoz zengin diyet alan grupta, kontrol grubuna göre Nrf-2, CAT, SOD, HO-1, GSP-x ve GSH düzeylerinde anlamlı olarak azalma izlendi ($p < 0.05$). Bu azalmanın diyetlere eklenen doz bağımlı rifaksimin ile belirgin olarak arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$).

Daha önce yapılan çalışmalarla birlikte; aşırı fruktoz alımının, kan basıncı artışı, metabolik sendromun indüklenmesi, yağlı karaciğer oluşumu ve böbrek hastalığı oluşumu ve hızlanması gibi sayısız talihsiz sağlık problemlerini arttırması yönünde kanıtlar artmaktadır. Birçok hekimin kronik böbrek hastalığı olan hastalarına yüksek karbonhidrat diyetini yüksek fruktoz içeren diyetle çevirerek protein kısıtlaması önerdikleri göz önüne alındığında, biz protein kısıtlamasında fruktoz içeren ilave şekerlerin kısıtlanmasını öneririz. Ayrıca fruktoz kısıtlaması ve ürik asit düzeylerinin düşürülmesinin kronik böbrek hastalığı üzerine etkilerini belirlemek için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, fruktoz ile oluşturulan nefrotoksisite modelinde, fruktozdan zengin diyet alan gruplarda ürik asit düzeylerinde artışla birlikte, histopatolojik olarak glomerul boyutlarının azalması ve tubuler dilasyon ile tubuler hidropik dejenerasyon oluştuğunu tespit ettik. Bu ürik asit artışıyla birlikte histopatolojik değişikliklerin doz bağımlı olarak rifaksimin ile geri döndüğünü gördük. Rifaksimin alımıyla birlikte oksidatif stres ve hücre hasarına ait parametrelerde anlamlı düzelmeler tespit ettik. Bu sonuçlar ışığında, rifaksiminin fruktoza bağlı nefrotoksisite oluşmasında koruyucu rolü vardır. Son yıllarda obezite ve metabolik sendrom artışıyla paralel artan fruktoz tüketimine bağlı nefrotoksisite ve korunma yolları ile ilgili olarak daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Reaven GM, Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annual Review Medicine* 1993; 44: 121-31.
2. Gami AS, With BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of The American College of Cardiology* 2007; 49: 403-414.
3. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21: 1543-1549.
4. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepmuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2007; 292: 423-429.
5. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Alternative Medicine Review* 2005; 10: 294-306.
6. Cottreau J, Baker SF, Dupont HL, Garey KW. Rifaximin: a nonsystemic rifamycin antibiotic for gastrointestinal infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2010; 8: 747-760.
7. Cho JM, Manandhar S, Lee HR, Park HM, Kwak MK. Role of the Nrf2-antioxidant system in cytotoxicity mediated by anticancer cisplatin: implication to cancer cell resistance. *Cancer Letters* 2008; 260: 96-108.
8. So H, Kim H, Kim Y, Kim E, Pae HO, Chung HT, et al. Evidence that cisplatin-induced auditory damage is attenuated by downregulation of pro-inflammatory cytokines via Nrf2/HO-1. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2008; 9: 290-306.
9. Baeuerle PA. Pro-inflammatory signaling: last pieces in the NF-kappaB puzzle? *Current Biology* 1998; 8: 19-22.
10. Waddick KG, Uckun FM. Innovative treatment programs against cancer: II. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) as a molecular target. *Biochemical Pharmacology* 1999; 57: 9-17.

11. Schmid H, Boucherot A, Yasuda Y, Henger A, Brunner B, Eichinger F, et al. Modular activation of nuclear factor-kappaB transcriptional programs in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55: 2993-3003.
12. Lopez-Franco O, Suzuki Y, Sanjuan G, Blanco J, Hernandez-Vargas P, Yo Y, et al. Nuclear factor-kappa B inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents for the treatment of immune glomerulonephritis. *The American Journal of Pathology* 2002; 161: 1497-505.
13. Guijarro, C, Egido J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney International* 2001; 59: 415-24.
14. Abraham NG, Lavrovsky Y, Schwartzman ML, Stoltz RA, Levere RD, Gerritsen ME, et al. Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1995; 92: 6798-6802.
15. Motterlini R, Foresti R, Intaglietta M, Winslow RM. NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. *The American Journal of Physiology* 1996; 270: 107-114.
16. Baysal A. Beslenme 1. Bölüm, 12. Baskı, Hatipoğlu Yayınları, Ankara 2008.
17. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002 ; 76: 5-56.
18. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası 4. Bölüm Hatiboğlu Yayınları, Ankara 2000.
19. Drewnowski A, Bellisle F. Liquid calories, sugar, and body weight. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85: 651-61.
20. Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, et al. A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Critical Review in Food Science and Nutrition* 2007; 47: 561-82.
21. Long JE. *Food Science and Technology*. Vol. 48. (1991). 247-258.
22. USDA. U.S per capita food consumption, Beltsville, MD : US Department of Agriculture, Economic Research Services. 2006.

23. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88: 1716-1721.
24. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nature Clinical Practice. Nephrology* 2005; 1: 80-86.
25. Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition*, 2010; 26: 1044-1049.
26. Jurgens H, Haass W, Castaneda T, Schurmann A, Koebnick C, Dombrowski F, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity Research* 2005 ; 13: 1146-1156.
27. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 92: 141-146.
28. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2: 5.
29. Korkmaz A. Fruktoz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2008; 7: 343-346.
30. Akhavan T, Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1354-1363.
31. Kathleen JM, Zukley L, Lowndes J, Nguyen V, Angelopoulos TJ, Rippe M. *Nutrition* 2007; 23: 103-112.
32. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79: 537-543.
33. Office of Federal Register, National Archives and Records Administration, US Government Printing Office. *Fed Regist.* 1983; 48: 5715-5719.
34. U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Section 184. 1866. In Washington: Office of Federal Register, National Archives and Records Administration, US Government Office 1996; 61: 43447-43450.

35. Duffey KJ, Popkin BM, High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88: 1722-1732.
36. Press. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, DC: National Academies Press 2002.
37. <http://www.sekerkurumu.gov.tr/sss.aspx>.
38. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88: 1733-1737.
39. Schorin M. High fructose corn syrups, part 1: composition, consumption and metabolism. Nutrition Today 2005; 40: 248-252.
40. Altan N. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım. 6. Bölüm, 6. Baskı, Palme Yayıncılık Ankara 2000.
41. Burant CF, Takedo J, Brot-Loroche E. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. The Journal of Biological Chemistry 1992; 267: 14523-14526.
42. Tokullugil A. Dirican M, Ulukaya E. (Eds: Champe PC, Harvey RA). Biyokimya. (1997). 2. Bölüm, 2. Baskı Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.
43. Onat T, Emerk K, Sözman EY. (2002). İnsan Biyokimyası. 6. Bölüm, 2. Baskı, Palme Yayıncılık Ankara.
44. United States Dept of Agriculture: The food guide pyramid (Washington DC):US Dept of Agriculture, 1992.
<http://www.cnpp.usda.gov/Publications/MyPyramid/OriginalFoodGuidePyramids/FGP/FGPPamphlet.pdf>.
45. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88 : 1419-1437.
46. İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A. Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım. 2007 5. Bölüm, 2. Kısım, Güneş Tıp Evleri Ankara.
47. Rajasekar P, Palanisamy N, Anuradha CV. Increase in nitric oxide and reductions in blood pressure, protein kinase C beta II and oxidative stress by

- L-carnitine: a study in the fructose-fed hypertensive rat. *Clinical and Experimental Hypertension* 2007; 29: 517-530.
48. Kelley GL, Allan G, Azhar S. High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology* 2004; 145: 548-55.
 49. Dills WL. Protein fructosylation: fructose and the Maillard reaction. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 58: 779-787.
 50. Levi B, Werman MJ. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. *The Journal of Nutrition* 1998; 128: 1442-1449.
 51. Vlassara H, Cai W, Crandall J. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2002; 99: 15596-15601.
 52. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association* 2004; 104: 1287-1291.
 53. Kolancı Ç. Referans Temel ve Klinik Biyokimya. 2. Bölüm, 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2009.
 54. Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM. High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88: 1738-1744.
 55. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 911-922.
 56. Hein GL, Storey ML, White JS, Lineback DR. Highs and lows of high fructose corn syrup. *Nutrition Today* 2002; 40: 253-256.
 57. Isganaitis E, Lustig RH. Fast food, central nervous system insulin resistance, and obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2005; 25: 2451-2462.
 58. Jacobson MF. High-fructose corn syrup and the obesity epidemic. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80: 1081-1082.

59. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 274-288.
60. Teff KL, Elliot SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 2963-2972.
61. Havel PJ, Townsend R, Choump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999; 48: 334-341.
62. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Current Opinion in Lipidology* 2002; 13: 51-59.
63. Porte D, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutrition Reviews* 2002; 60: 20-29.
64. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, Hankinson SE, Ma J, Rifai N, Rimm EB. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80: 1043-1049.
65. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
66. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309-12.
67. Johnson RJ, Segal MS, Soutin Y. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 899-906.
68. Tucker K. Dietary patterns and blood pressure in African Americans. *Nutrition Reviews* 1999; 57:356-358.
69. Dikmen N, Özgüven T. (2004). Harper Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

70. Teff KL, Keim NL, Townsend R, Havel PJ. Fructose-sweetened beverages decrease circulating leptin levels and increase postprandial triglycerides in obese men and women. *Diabetes* 2005; 54: 385.
71. Swarbrick MM, Stanhope KL, Elliot SS, Graham JL, Krauss RM, Christiansen MP, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *The British Journal of Nutrition* 2008. 100: 947-952.
72. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 58 : 754-765.
73. Aeberli I, Zimmermann MB, Molinari L, Lehmann R, l'Allemand D, Spinass GA, Berneis K. Fructose intake is a predictor of LDL particle size in overweight schoolchildren. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1174-1178.
74. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigne C, Mazur A, Rayssiguier Y. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *The Journal of Nutrition* 2003; 133: 1903-8.
75. Uzuegbu UE, Onyesom I. Fructose-induced increase in ethanol metabolism and the risk of Syndrome X in man. *Comptes Rendus Biologies* 2009; 332: 534-538.
76. Armutçu F, Kanter M, Gürel A. Unalacak M. Excessive dietary fructose is responsible for lipid peroxidation and steatosis in the rat liver tissues. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2007; 27: 164-169.
77. O'Dell BL. Fructose and mineral metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993, 58: 771-778.
78. Busserolles J, Rock E, Gueux E. Mazur A. Grolier P. Rayssiguier Y. Short-term consumption of a high-sucrose diet has a pro-oxidant effect in rats. *The British Journal of Nutrition* 2002; 87: 337-42.
79. Hallfrisch J, Reiser S, Prather EJ. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1983 : 37: 740-8.

80. Kazumi T, Odaka H, Hozumi T. Effects of dietary fructose or glucose on triglyceride production and lipogenic enzyme activities in the liver of Wistar fatty rats, an animal model of NIDDM. *Endocrine Journal* 1997; 44: 239-245.
81. Takagawa Y, Berger ME, Hori MT, Tuck ML, Golup MS. Long-term fructose feeding impairs vascular relaxation in rat mesenteric arteries. *The American Journal of Hypertension* 2001; 811-7.
82. Stanhope KL, Schwartz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of Clinical Investigation* 2009. 119: 1322-1334.
83. Bantle JP, Raatz SK, Thomeas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72 1128-1134.
84. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 412-433.
85. Thorburn AW, Storlien LH, Jerkins AB, Khouri S, Kraegen EW. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1989; 49: 1155-1163.
86. Taghibiglou C, Ruby D, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 8416-25.
87. Busserolles, J, Gueux E, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *The Journal of Nutrition* 2002; 132: 3379-3382.
88. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346: 1221-1231.

89. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 909-916.
90. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grazovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, Sela B. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension* 2005; 45: 1012-1008.
91. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 993-999.
92. Spruss A, Bergheim I, Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2009; 20: 657-62.
93. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 1986; 27: 1161-8.
94. Born P, Zech J, Lehn H. Colonic bacterial activity determines the symptoms in people with fructose-malabsorption. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 778-785.
95. Ament ME. Malabsorption of apple juice and pear nectar in infants and children: clinical implications. *Journal of the American College Nutrition* 1996. 15: 26-29
96. Duro D, Rising R, Cedilla M, Lifshitz F. Association between infantile colic and carbohydrate malabsorption from fruit juices in infancy. *Pediatrics* 2002; 109 :797-805.
97. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition Reviews* 2007; 65: 13-23.
98. Le ka, Tappy L, Metabolic effects of fructose. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9: 469-475.
99. Montonen J, Jarvin R, Knekt P. Consumption of sweetened beverages and intakes of fructose and glucose predict type 2 diabetes occurrence. *The Journal of Nutrition* 2007; 137: 1447-1454.

100. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO., Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1980; 33: 273-278.
101. Hallfrisch J, Ellwood KC, Michaelis OE, Reiser S, O'Dorisio TM, Prather ES. Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *The Journal of Nutrition* 1983; 113: 1819-1826.
102. Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2005; 54: 1907-1913.
103. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 41: 1-12.
104. Shoham DA, Kramer H, Luke A. Sugary soda consumption and albuminuria: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *PLoS One* 2008. 3: 3431.
105. Nakayama T, Kosugi T, Gerch M, Connor T, Sanchez-Lozada LG, Lanaspa MA, et al. Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2010; 298:712-20.
106. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009, 20: 545-553.
107. Glushakova O, Kosugi T, Roncai C, Mu W, Heinig M, Cirillo P, et al. Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19: 1712-1720.
108. Gersch MS, Mu W, Cirillo P, Reungjui S, Zhang L, Roncal C, et al. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2007; 293: 1256-1261.

109. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-Garcia P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2008; 294: 710-718.
110. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake Dr. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *British Medical Bulletin* 1993; 49: 506-522.
111. Young SG, Parthasarathy S. Why are low-density lipoproteins atherogenic? *The Western Journal of Medicine* 1994; 160: 153-64.
112. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39: 44-84.
113. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004; 202:227-35.
114. Valko M, Rhodess CJ, Moncol J, Izaković M, Mzaur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006. 160(1): p. 1-40.
115. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *Free radical in molecular biology. J Aging and disease* 1984; 65: 53-66.
116. Braugher JM, Chase RL, and J.F. Pregenzer, Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *Biochimica et Biophysica Acta* 1987; 921: 457-64.
117. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 1982; 47:412-26.
118. Ichikawa I, Kiyama S., and Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: their regulation and function. *Kidney International* 1994; 45: 1-9.
119. Cheeseman KH, Slater TF, An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993; 49: 481-93.
120. Isbir T. Antioksidan Sistemler. Endotel. İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu 1994; 21: 92-98.

121. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları 1995; 1: 3-95.
122. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *The Biochemical Journal* 1984; 222 : 1-15.
123. Mates JM. Effect of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000; 153; 83-104.
124. Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: correlation with age and possible predictor of longevity. *Blood* 1990; 76: 835-41.
125. Lunec J, Blake D. Oxygen Free Radicals. Their relevance to disease processes. Cohen RD, Lewis B, Albert KGMM. *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease* London Balliere Tindall 1990; 189-212.
126. Oyanagui Y. Active oxygen research of today future. *J Toxic Sci* 1991; 16: 65-69.
127. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-412.
128. Dat J, Vandenaabeele S, Vranova E, Van Montagu M, Inze D, Van Breusegem F. Dual action of the active oxygen species during plant stress responses. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2000; 57: 779-795.
129. Seven A, İnci F, Civelek S. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda incelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1998; 36: 33-36.
130. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry* 1993; 26 : 351-357.
131. Dizdaroglu M. *DNA and Free Radicals*. Ellis Horwood Chichester 1993: 19-39.
132. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry* 1992; 38 : 66-70.
133. Niwa Y, Iizawa O, Ishimoto K, Akamatsu H, Kanoh T. Age-dependent basal level and induction capacity of copper-zinc and manganese superoxide

- dismutase and other scavenging enzyme activities in leukocytes from young and elderly adults. *The American Journal of Pathology* 1993; 143: 312-320.
134. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1963; 61: 882-888.
135. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *The Japanese Journal of Physiology* 1996; 46: 15-32.
136. Stamler JE, Slivka A. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutrition Reviews* 1996; 54: 1-30.
137. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation* 1991; 84: 1420-1425.
138. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Vitaminler. Cilt 2, 9. Baskı, Hacettepe Taş Kitabevi 2000; 1541-1575.
139. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1990; 262: 145-158.
140. Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annual Review of Nutrition* 1990; 10: 357-82.
141. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cellular and Molecular Biology* 2007; 53: 1-2.
142. Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 390-408.
143. Randerath K, Zhou GD, Monk SA, Randerath E. Enhanced levels in neonatal rat liver of 7,8 - dihydro - 8 - oxo - 2' - deoxyguanosine (8-hydroxydeoxyguanosine), a major mutagenic oxidative DNA lesion. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1419-1421.
144. Chan K, Kan YW. Nrf2 is essential for protection against acute pulmonary injury in mice. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America* 1999; 96: 12731-12736.
145. Chan K, Han XD, Kan YW., An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The USA* 2001; 98: 4611-4616.

146. Yoh K, Itoh K, Enomoto A, Hirayama A, Yamaguchi N, Kobayashi M, et al. Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis. *Kidney International* 2001; 60: 1343-1353.
147. Zhang X, Lu L, Dixon C, Wilmer W, Song H, Chen X, Rovin BH. Stress protein activation by the cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in human mesangial cells. *Kidney International* 2004; 65: 798-810.
148. Asghar M, George L, Lokhandwala MF. Exercise decreases oxidative stress and inflammation and restores renal dopamine D1 receptor function in old rats. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2007; 293: 914-919.
149. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *The Journal of Biological Chemistry* 1969; 244: 6388-6394.
150. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic catabolism of hemoglobin: stimulation of microsomal heme oxygenase by hemin. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1970; 75: 410-421.
151. Toda N, Takahashi T, Mizobuchi S, Fujii H, Nakahira K, Takahashi S, et al. Tin chloride pretreatment prevents renal injury in rats with ischemic acute renal failure. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 1512-1522.
152. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, Tobiasch E, Bach FH, Choi AM, Soares MP. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *The Journal of Experimental Medicine* 2000; 192 :1015-1126.
153. Alam J, Killeen E, Gong P, Naquin R, Hu B, Stewart D, et al. Heme activates the heme oxygenase-1 gene in renal epithelial cells by stabilizing Nrf2. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2003; 284: 743-752.
154. Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *The Biochemical Journal*, 2003; 371: 887-895.
155. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2

- through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes & Development* 1999 ; 13: 76-86.
156. Ogawa K, Sun J, Taketani S, Nakajima O, Nishitani C, Sassa S, et al. Heme mediates derepression of Maf recognition element through direct binding to transcription repressor Bach1. *EMBO Journal* 2001; 20: 2835-2843.
 157. Sun J, Hoshino H, Takaku K, Nakajima O, Muto A, Suzuki H et al. Hemoprotein Bach1 regulates enhancer availability of heme oxygenase-1 gene. *EMBO Journal* 2002; 21: 5216-5224.
 158. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6853-6866.
 159. Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annual Review of Immunology* 1996; 14: 649-683.
 160. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1066-1071.
 161. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kappa B. *Annual Review of Cell Biology* 1994; 10: 405-455.
 162. Ho E and Bray TM. Antioxidants, NFkappaB activation, and diabetogenesis. *Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine* 1999; 222: 205-213.
 163. Quehenberger P, Bierhaus A, Faching P, Muellner C, Klevesath M, Hong M, et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes* 2000; 49: 1561-1570.
 164. Massy ZA, Guijarro C, O'Donnell MP, Kashan CE, Egidio J, Kim Y. The central role of nuclear factor-kappa B in mesangial cell activation. *Kidney International Supplement* 1999; 71: 76-79.
 165. Ha H, Yu MR, Choi YJ, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *Journal of American Society of Nephrology* 2002; 13: 894-902.

166. Lee HB, Yu MR, Song JS, Ha H. Reactive oxygen species amplify protein kinase C signaling in high glucose-induced fibronectin expression by human peritoneal mesothelial cells. *Kidney International* 2004 ; 65: 1170-1179.
167. Ramesh G , Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 110: 835-842.
168. Sakurai H, Shigemori N, Hisada Y, Ishizuka T, Kawashima K, Sugita T. Suppression of NF-kappa B and AP-1 activation by glucocorticoids in experimental glomerulonephritis in rats: molecular mechanisms of anti-nephritic action. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997; 1362: 252-262.
169. Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of Escherichia coli rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 61: 1016-1019.
170. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/>
171. Karatepe M. Simultaneous determination of ascorbic acid and free malondialdehyde in human serum by HPLC/UV. *LC-GC North America* 2004; 22: 362-365.
172. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680-685. .
173. Ross MH, Reith EJ. *Methods*. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ (Eds). *Histology-A Text and Atlas*. Maryland: Williams and Wilkins Baltimore 1989: 1-13.
174. Weichert-Jacobsen KJ, Bannowski A, Kuppers F, Loch T, Stockle M. Direct amifostine effect on renal tubule cells in rats. *Cancer Research* 1999; 59: 3451-3453.
175. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21: 2036-2039.
176. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140: 167-174.

177. Nakagawa T, HU H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2006; 290: 625-631.
178. Kizhner T, Werman MJ. Long-term fructose intake: biochemical consequences and altered renal histology in the male rat. *Metabolism* 2002; 51: 1538-1547.
179. Zaoui P, Rossini E, Pinel N, Cordonnier D, Halimi S, Morel F. High fructose-fed rats: a model of glomerulosclerosis involving the renin-angiotensin system and renal gelatinases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 878: 716-719.
180. Burch HB, Choi S, Dence CN, Alvey TR, Cole BR, Lowry OH. Metabolic effects of large fructose loads in different parts of the rat nephron. *The Journal of Biological Chemistry* 1980; 255: 8239-8244.
181. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB Journal* 1990; 4: 2652-2660.
182. Debnam ES, Unwin RJ. Hyperglycemia and intestinal and renal glucose transport: implications for diabetic renal injury. *Kidney International* 1996; 50: 1101-1109.
183. Marks J, Carvou NJ, Debnam ES, Srari SK, Unwin RJ. Diabetes increases facilitative glucose uptake and GLUT2 expression at the rat proximal tubule brush border membrane. *The Journal of Physiology* 2003; 553 : 137-45.
184. Li Q, Verma IM . NF-kappaB regulation in the immune system. *Nature Reviews Immunology* 2002. 2(10): p. 725-34.
185. Prawan A, Kundu JK, Surh YJ. Molecular basis of heme oxygenase-1 induction: implications for chemoprevention and chemoprotection. *Antioxidants & Redox Signaling* 2005; 7 :1688-1703.
186. Surh YJ, Kundu JK, Na HK. Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. *Planta Medica* 2008; 74:. 1526-1539.
187. Surh YJ, Na HK. NF-kappaB and Nrf2 as prime molecular targets for chemoprevention and cytoprotection with anti-inflammatory and antioxidant phytochemicals. *Genes & Nutrition* 2008; 2 : 313-317.

188. Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, Reddy SP, Yamamoto M, Kensler TW. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116: 984-995.
189. Kilic, U. Kilic E, Tuzcu Z, Tuzcu M, Özercan İH, Yılmaz O, et al. Melatonin suppresses cisplatin-induced nephrotoxicity via activation of Nrf-2/HO-1 pathway. *Nutrition & Metabolism* 2013; 10: 7.

6. ÖZGEÇMİŞ

Ben AHMET CİHANGİROĞLU 1984 yılında Elazığ'da doğdum. Çocukluk yıllarını takiben Elazığ İsmet Paşa İlkokulu'nda 1989 yılında başladığım ilköğrenimimi 1994 yılında başarı ile bitirdim. İlköğrenimi takiben 1994 yılında girdiğim sınavda Elazığ Anadolu Lisesi'nde okumaya hak kazandım. Ortaöğrenim ardından lise yıllarım 2001 yılında mezun olmamla son buldu. Liseden mezun olduktan sonra aynı yıl girdiğim üniversite sınavında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ni kazandım. Altı yıllık tıp fakültesi eğitimimi 2007 yılında tamamlayarak mezun oldum. Mezun olduğum yılın Eylül ayında Diyarbakır Ergani 1 no'lu Sağlık Ocağı'na tabip olarak atandım. 2009 Eylül ayında girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. İki yıl süren sağlık ocağı görevimden sonra 2009 yılı sonunda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eğitimime başladım. Dört yıla yakın süredir aynı birimde eğitimimi tamamlamak üzere çalışmaya devam etmekteyim.