

Yüksek oranda fruktoz içeren mısır şurubunun solunum sistemine etkisi

The effects of high fructose corn syrup on respiratory system

* Önder Öztürk
* Ahmet Akkaya
** Gülsüm Argüz
*** Özlem Özmen
**** Oğuzhan Kavrak
***** Şeyhmus Kaplan

* Süleyman Demirel
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD,
Isparta, Türkiye.
** Süleyman Demirel
Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Isparta, Türkiye.
*** Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi, Veteriner
Fakültesi, Patoloji AD, Burdur,
Türkiye.
**** Süleyman Demirel
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD, Isparta, Türkiye.
***** Van Bölge Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Spor
Hekimliği Kliniği, Van,
Türkiye.

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. Önder Öztürk
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.
Çünür, Isparta
Tel: 0246 211 93 29
E mail: dronderozturk@gmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmada, yüksek oranda fruktoz içeren mısır şurubu ile beslenmenin sıçan akciğerleri üzerindeki etkileri incelendi. **Gereçler ve Yöntem:** Yirmi dört adet Wistar Albino dişi rat 3 gruba ayrıldı. Grup 1: Mısır şurubu diyeti (10 hafta %30'luk, oral), Grup 2: Mısır şurubu diyeti +Alfa Lipoik Asit (ALA) (100 mg/kg, 4 haftadan sonra, oral) Grup 3: Kontrol grubu. Deney sonrasında sıçan akciğerlerindeki değişiklikler histopatolojik olarak değerlendirildi. Alınan doku homojenizatında Malondialdehit (MDA) ve Katalaz düzeyleri ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann Whitney-U ve post-hoc analizler için Bonferroni, Tukey ve LSD testleri kullanılarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** Akciğer dokusunun histopatolojik (hiperemi, ödem, lenfoid doku hiperplazisi ve inflamatuvar reaksiyon) değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.004$). Histopatolojik değişiklikler özellikle Grup I'de artarken, II. Grupta azaldığı tespit edildi ($p=0.057$). Kan MDA düzeyleri gruplar arasında farklı olmasına ($p<0,005$) rağmen, Katalaz düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). **Sonuç:** Mısır şurubu ile beslenen sıçanların akciğerinde, mısır şurubunun histopatolojik değişikliklere neden olduğu ve ALA'nın akciğerde oluşan bu lezyonlar üzerinde iyileştirici bir etki gösterdiği saptanmıştır. Fakat mısır şurubunun akciğerleri hangi mekanizmayla etkilediğini gösteren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: mısır şurubu, früktoz, akciğer, sıçan.

Abstract

Aim: The effects of high fructose corn syrup diet on rat lungs were examined in this study. **Material and methods:** Twenty-four Wistar Albino female rats were randomly divided into three groups; Group I: corn syrup diet (30% corn sugar solution for 10 weeks orally). Group 2: corn syrup diet and alpha lipoic acid (100 mg/kg, added to diet after four weeks, orally). Group III: control group. The histopathological changes in lungs were evaluated, and malondialdehyde (MDA) and catalase levels were measured in tissue homogenize samples. Among-group comparisons, ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann Whitney-U were used; Bonferroni, Tukey and LSD tests were used for post-hoc analysis. **Results:** The histopathological changes (hyperemia, edema, lymphoid tissue hyperplasia and inflammatory reaction) in lungs were found statistically different between groups ($p = 0.004$). While the histopathological changes were increased in Group. I, they were decreased in Group II ($p = 0.057$). Although MDA levels were statistically different between groups ($p < 0.005$), it was not shown between the groups' catalase levels ($p > 0.05$). **Conclusion:** It was shown that corn syrup diet caused histopathological changes in rat lungs, and ALA had an ameliorative effect on these lesions. However further studies are needed to show the mechanisms how corn syrup affects the lungs.

Keywords: corn syrup, fructose, lungs, rats

Giriş

Mısır şurubu (MŞ), gıdaların raf ömrünü uzatması, daha tatlı olması, kurumayı önlemesi, geç kristalleşmesi, fermantasyona uygun olması, özgün tadı maskeleymesi ve daha ucuz olması nedeniyle üreticiler tarafından sukroz ve glukoz şuruplarına tercih edilerek yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde çok sık tüketilen kolalı içecekler, gazoz ve meyve suları çok fazla miktarda yüksek fruktoz içerikli mısır şurubu içermektedir (1,2). Buna paralel olarak da insanların günlük tükettiği fruktoz miktarı önemli derecede artmıştır. Fruktoz, glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmadığından, yüksek fruktoz içeren hazır yiyecek ve içecekler daha çok tüketilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda gıdalarla alınan fruktoz miktarı ile kalp-damar hastalıkları, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve şişmanlık gibi metabolik hastalıklarla arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ve zararlı etkisinin beyine kadar gidebildiği bildirilmektedir (3, 4). Organ hasarlarına prostaglandin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin ve oksidanların sorumlu olduğu gösterilmiştir (5). Aynı zamanda fruktoz ürik asit düzeylerini de arttırmaktadır (6). Fruktoz içerikli büyük bir öğün yenildikten sonra serum ürik asit konsantrasyonları 1-4 mg/gün kadar yükselebilir. Bazı çalışmalarda obezite, böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar kompleks ve multifaktöriyel olmalarına karşın ürik asidin bu hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Ürik asit hem vasküler düz kas hücre çoğalmasını, hem de kemotaktik ve inflamatuvar maddelerin salınımını harekete geçirtmekte, monosit kemotaksisine sebep olmaktadır. Endotelial hücre bölünmesini ve göçünü önlemekte, adipositlerde oksidatif strese yol açarak, adiponektin salınımının zayıflamasına neden olur (7). Yüksek fruktozla beslenen deney hayvanlarında; serbest oksijen radikalleri artmakta, bu durum da NO üretimine zarar vermektedir (8-11).

Okside ve redükte lipoik asit olarak 2 formda bulunan alfa lipoik asit (ALA) vücutta sentezlenen doğal bir madde olduğu gibi, bazı yiyeceklerde de bulunmaktadır. Redükte lipoik asit [dihidrolipoik asit (DHLA)] biyolojik olarak daha aktiftir (12, 13). Antioksidan özellikleri olan ve bu yönüyle serbest radikallere karşı metabolizmada koruyucu etkilere sahip önemli bir reaktif olan ALA; pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim olarak görev yaparken, α - ketoglutarat dehidrogenaz ile pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksleri içinde bulunur (14).

Lipoik asit oral verildiğinde %93'den fazlası barsaktan emilir, karaciğerde metabolizmayla %20-30 ilk geçiş etkisine uğrar (15).

Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda yüksek fruktozlu besinlerin özellikle fiziksel hareketsizlik ve tüketim fazlalığı ile birlikte, kronik hastalıkların (hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci vs) gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Fakat akciğer dokusu üzerine etkileri hakkında literatürde bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada mısır şurubu kullanımı ile akciğer dokusunda meydana gelebilecek değişiklikler ve ALA'nın bu değişiklikler üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda her bir grupta, 8'er adet Wistar Albino 3 aylık/ 200-230 gr dişi rat kullanıldı. Ratların, 22-24°C arasında, 12 saat aydınlık / karanlıkta, ad libitum beslenme rejimi uygulanarak, euro type 2 kafeslerde 10 hafta süreyle bakımları yapıldı. Çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (03/10/2013-02).

Gruplar;

- 1- Mısır şurubu (Fruktoz: F) (%30'luk çözelti),
- 2- Mısır şurubu + Alfa Lipoik Asit (ALA) (%30'luk çözelti + 100 mg/kg/gün, oral),
- 3- Kontrol (K),

Deney süresince (6 hafta) kontrol grubuna sınırsız yem ve su verilirken diğer grupların içme sularına %30'luk mısır şurubu (Fruktoz) ilavesi yapıldı. Grup II'ye verilecek ALA deney süresince her gün gavaj yoluyla uygulandı. Çalışma süresi altı hafta olup deney planı aşağıdaki Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tüm gruptaki hayvanlar, 10. haftanın sonundaki son uygulamayı takip eden 24 saat sonra intramusküler (im.) olarak uygulanan % 10'luk ketamin (Alfamin, Alfasan IBV.)-% 2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV.) anestezisi altında dekapite edilerek deney sonlandırıldı.

Deney sonunda akciğer dokusu alınarak histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirme yapıldı. Alınan dokuların yarısı histolojik incelemeler için %10'luk nötral formalin solüsyonuna, diğer yarısı dokuların homojenizasyonu için fosfat tamponuna alındı. Elde edilen doku numuneleri analizin yapılacağı tarihe kadar -80°C'de saklandı. Biyokimyasal olarak oksidan

sistem için MDA düzeyi, antioksidan sistem için katalaz aktivitesine bakılmıştır.

ardından takip prosedürüne alındılar. Bu amaçla her hayvana ait doku örnekleri ayrı takip kasetlerine konuldu. Akarsu altında 1 saat yıkanan dokular doku

Tablo 1: Çalışma dizaynı

Çalışma Grubu	n	Uygulama	Doz	Periyot
Gurup II (Mısır Şurubu)	8	Mısır Şurubu	%30'luk mısır şurubu çözeltisi oral	10 hafta
Gurup II (Mısır Şurubu+ALA)	8	Mısır Şurubu +ALA	%30'luk mısır şurubu çözeltisi + 100 mg/kg/gün/ALA oral	4 hafta mısır şurubu ve 6 hafta mısır şurubu + ALA
Gurup III (Kontrol)	8	-	-	-

MDA Düzeyinin Saptanması

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehid (MDA) ölçümü için Draper ve Hadley'in çift ısıtma yöntemi kullanılmıştır (16). Metodun prensibi TCA ile çöktürme işleminden sonra MDA-TBA (Tiobarbitürik asit) kompleksinin 532 nm'de (Shimadzu UV-1601, Almanya) verdiği absorbansın ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar nmol/gr protein olarak verilmiştir.

Katalaz Aktivitesi Ölçümü

KAT aktivitesi Aebi yöntemine göre çalışılmıştır. Yöntem, hidrojen peroksidin (H₂O₂) katalaz varlığında su ve moleküler oksijene dönüşmesi sırasında harcanan H₂O₂'nin absorbansının 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır (17). Böbrek dokusuna ait KAT aktivite değerleri, U/mg protein olarak verildi.

Dokuda Protein Tayini

Homojenize edilen örneklerin süpernatantlarında mikroprotein düzeyleri Bradford yöntemi ile manuel spektrofotometre ile ölçülmüştür (18). Standartların absorbans değerleri ile oluşturulan optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm numuneler bu standart grafiğe göre hesaplandı. Sonuçlar mikroprotein düzeyine bölünerek dokuda enzim aktivitesi olarak verildi.

Histopatoloji Metodu

Formaldehid içerisinde Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji AD laboratuvarına getirilen doku örnekleri, tespit

takip cihazına takıldı ve gerekli ayarlamalar yapılarak dokuların gece boyunca düşük dereceli alkollerden yüksek dereceli alkollere (%70'den %100'e) geçirilerek sularının alınması, iki adet ksilolden geçirilerek yağının alınması ve sıcak parafine geçirilerek doku boşluklarına parafin dolması sağlandı. Ertesi gün sabah dokular parafine gömülerek blokajları sağlandı. Bloklardan 4-5 saat soğutulmanın ardından Leica 2155 rotary mikrotomda 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen eozin ile boyanarak histopatolojik olarak Olympus CX41 (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede; şiddetli yanıt; akciğer lob kesitlerinde %50'nin üzerinde bronşial ve peribronşial infiltrasyon, diffuz lezyon olarak orta şiddetli yanıt; akciğer lob kesitlerinde %25-50 arasında bronşial ve peribronşial infiltrasyon, diffuz lezyon olarak hafif yanıt; akciğer lob kesitlerinde %25'in altında bronşial ve peribronşial infiltrasyon, diffuz lezyon olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma (sd) şeklinde verilmiştir. Değerlendirme öncesinde, verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Simironov testi ile bakıldı. İncelenen özelliklerin normal dağılım gösterdiği, sonrasında gruplar arası karşılaştırmalar parametrik testlerle yapıldı. Biyokimyasal parametrelerin gruplara göre karşılaştırılmasında tek faktörlü varyans analizi (one way anova) kullanıldı. Farklı olan ortalamaları belirlemek için; LSD, Bonferroni ve Tukey testi uygulandı. Varyansları homojen olmayan, örnek sayısı

az olan ölçümlerde nonparametrik testlerden, Kruskal Wallis, Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri % 95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular

Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal incelemeler sonucunda; MDA değerleri açısından kontrol grubu ile MŞ uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, MŞ grubunda artmıştır ($p=0,017$). MDA değerleri; MŞ ve MŞ+ALA grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, MŞ+ALA grubunda azalmıştır ($p=0,003$). KAT değerlerine baktığımızda; kontrol grubu ile MŞ uygulanan grup arasında KAT değerleri istatistiksel olarak farklı değildir ($p > 0,05$) fakat MŞ grubunda azalmıştır. MŞ ile MŞ+ALA grubu arasındaki KAT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$), fakat MŞ+ALA grubunda artmıştı (Tablo 2).

Tablo 2: Akciğer dokusuna oksidan ve antioksidan veriler

Gruplar	MDA(μ mol/mg protein)	KAT (ku/mg protein)
Grup I (Mısır Şurubu)	0,016 \pm 0,002 ^a	0,021 \pm 0,003
Grup II (Mısır Şurubu+ALA)	0,010 \pm 0,003 ^b	0,023 \pm 0,005
Grup III	0,011 \pm 0,001	0,023 \pm 0,005

a: Kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$),
b: MŞ grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$),

Histopatolojik Bulgular

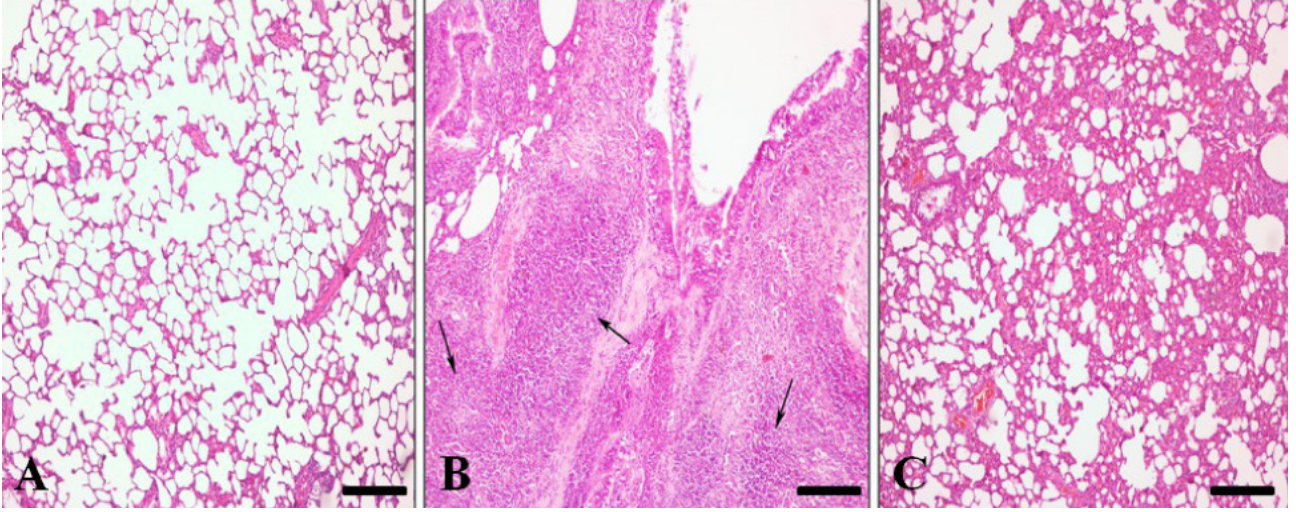
Gros incelemede MŞ grubunda hafif ödem gözlemlenmiştir. Kontrol ve MŞ+ALA grubunda makroskopik lezyona rastlanmamıştır. Şiddetli ve yaygın inflamatuvar reaksiyon ve şiddetli bronkopnömoni MŞ grubunda saptandı. Histopatolojik olarak; hiperemi, ödem, lenfoid doku hiperplazisi ve hafiften şiddetliye doğru inflamatuvar reaksiyon değerlendirildi ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$). Grup I ve III arasında anlamlı fark vardır ($p=0.003$) ve anlamlı olarak Grup I'de histopatolojik değişiklikler artmıştır. Grup I ile II arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark yoktu ($p=0.057$), fakat ikinci gruptaki azalma belirgindi (Şekil 1).

Tartışma

Fruktoz, temel olarak karaciğerde metabolize edilen ve glukoz ile aynı enerji yüküne sahip olan, fakat glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmeyen monosakkarit yapısında bir karbonhidrattır. Yüksek fruktoz içeren hazır yiyecek ve içecekler doyma hissi oluşturmazlar ve gıdanın tadını da maskeleyemedikleri için de çok tüketilirler (7, 19). Günümüzde kullanımı gittikçe artan mısır kaynaklı früktoz ile ilgili epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda ortaya çıkan bulgular tartışmalıdır. Fakat yüksek fruktozlu besinlerin tüketilmesinin çeşitli kronik hastalıkların (hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci) gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır (19). Buna karşın, yüksek fruktoz içeren gıdaların tüketilmesinin solunum sistemi üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Bu bağlamda çalışmamız yüksek früktoz içerikli besinlerle beslenmenin solunum sistemi üzerindeki olası etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Egzersiz/hareket glikoz akışını kas dokusuna yönlendiren en önemli faktördür ve ek olarak kas hücrelerinin membranını glukozu geçirgen hale getirerek insülinin bağımsız olarak glukozun kullanımı sağlar (20). Ancak modern insanda bu durum farklıdır. Modern insanda sedanter yaşam tarzı sonucunda kas/yağ dokusu oranı daha düşük olup, kaslarını daha az kullanarak bu sürecin daha hızlı gelişmesine yardımcı olunmaktadır. İnsülin oransal olarak glikozun büyük bir bölümünü yağ dokusu içine depo etmektedir. Yıllar boyu devam eden bu süreç, organizmada yağ dokusu kitlesinin artmasına neden olmaktadır. Bu sürecin bir yerlerinde ortaya çıkan selektif insülin direnci tabloyu daha da dramatik hale getirir. İnsülin hedef dokularından bir tanesini "fazla glikozun" daha yüksek oranda yağ dokusuna yönelmesi ile tamamen kaybetmiş olur. Beslenme şartlarında bir değişiklik olmadığı sürece hiperglisemi, selektif insülin direnci ve daha fazla insülin salgılanması sonucu tablo ilerler. Sonuçta karaciğer ve yağ dokusunda da insülin direnci ortaya çıkmaktadır (21). Yağ dokusu aktif bir doku olmanın ötesinde güçlü bir endokrin organdır. Interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve monosit



Şekil 1: (A) Kontrol grubunun akciğer dokusunda histopatolojik bir görüntü, HE.; (B) Artmış akciğer inflamasyonlu hücre infiltrasyonu (ok) ve mısır şurubu grubunun ratlarının akciğerlerindeki bronkopnömoni, HE.; (C) ALA tedavi grubunda bulunan hafif akciğer iltihabi reaksiyonu, HE, = 500µM Barlar.

kemoatraktan protein-1(MCP-1) gibi proinflamatuvar adipokinlerin birçoğu beyaz adipoz doku tarafından eksprese edilir. Bu sitokinlerin tümü insülin rezistansı ile ilişkili sitokinlerdir (22). Pro-inflamatuar yolağın aktivasyonu insülin direncine neden olur. Kronik inflamasyon, insülin sinyal yolağının anahtar bileşenleri ile doğrudan ilişkili olan sinyal yolakların aktivasyonu yoluyla insülin duyarlılığını engeller. İnflamasyon, Toll-like reseptör (TLR) ailesinin, özellikle kardiyomiyositlerde, makrofajlarda, soluk borusu epitelinde, endotelial ve düz kas hücrelerinde eksprese olan ve doğal immun sisteminin merkezi reseptörü TLR4'ün aktivasyonu ile insülin hassasiyeti bozulur. Obezite ile birlikte azalan adiponektin düzeylerinin de insülin direnci ile ilişkili olduğu ve alveoler makrofaj aracılıklı inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir (23- 26).

Hüresel enerjinin tükenmesi ile ilişkili früktoz katabolizmasındaki artış hücrelerin lipid peroksidasyona olan duyarlılığını arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Dahası, artmış früktoz katabolizması glukoza benzer şekilde serbest radikal üretimini artırır ve serbest radikal savunma sistemini bozarak oksidatif strese neden olur (27). Oksidatif stres de birçok dokuda serbest radikallerin oluşumuna yol açar (28). Yüksek früktoz içerikli besin alımı ile oluşan hiperglisemi oksijen radikallerini oluşturmakta ve doku hasarına

yol açan lipid peroksidasyona neden olmaktadır (29). Lipid peroksidasyon artışının enzimatik olan ve olmayan antioksidan potansiyellerin hücre içinde azalması ile de ilişkilidir. Ratların uzun süre hiperglisemik şartlara maruz kalması sonucu antioksidan enzim aktivitesi gösteren katalaz, süperoksit dismutaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon peroksidaz düzeylerinde azalma saptanmıştır (30). Yüksek früktoz içerikli mısır şurubu ile yapılan bir çalışmada lenslerde patolojik değişiklikler saptanırken, MDA düzeylerinin arttığı ve katalaz düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (31). Çalışmamızda da mısır şurubu ile beslenen ratlarda lipid peroksidasyonu gösteren MDA düzeyinin artış görülürken, katalaz düzeyinde belirgin bir azalma saptanmadı. Bununla birlikte mısır şurubu ile beslenen ratların akciğer dokularında daha belirgin inflamatuvar değişiklikler gözlemlendi. Mısır şurubu ile beslenen ratlarda katalaz düzeyinin azalmamış olmasını; mısır şurubu ile beslenme süresinin kısa olması ve çalışmamızda yalnızca dişi ratların kullanılması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü uzun süre yüksek früktoz içeren besinlerle beslenme ile dişi ratlardaki östrojenin cinsiyetler arasındaki farkın oluşmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (32). Antioksidanlar organizmayı serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktadır. Birçok çalışmada antioksidan tedavinin insülin direnci olan hastalarda insülin hassasiyetini, Tip 2 diyabeti, hipertansiyonu

ve kardiyovasküler hastalıkları düzelttiği gösterilmiştir (33-35). Çalışmamızda kullandığımız ALA antioksidan özellikleri olan ve bu yönüyle serbest radikallere karşı metabolizmada koruyucu etkilere sahip önemli bir reaktiftir. Benzer şekilde, oksidatif hasarın oluşturduğu karaciğer patolojisinde (36), ağır metal toksisitesinde (37) ve diyabetik polinöropati (38) sonucu oluşan hasarlara karşı ALA koruyucu rol üstlenmektedir. Lipoik asidin serbest radikal hasarını uzaklaştıran vitamin E ve vitamin C'nin rejenerasyonunu sağladığı gösterilmiştir (39). ALA; hem suda hem yağda çözünür, bu yönüyle suda çözünen vitamin C ve yağda çözünen vitamin E gibi hem hücre dışında hem de hücre membranında koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (40). Bu etkileri ile günümüzde önem kazanan antioksidanlar arasında öne çıkmaktadır. Çalışmamızda mısır şurubu ile birlikte hergün gavaj yolu ile ALA (100 mg/kg) ratlara verildi. ALA ile birlikte mısır şurubu ile beslenen ratlarda MDA düzeyi yalnızca mısır şurubu ile beslenen ratlara göre daha düşük, katalaz düzeyi daha yüksek saptandı. Akciğerdeki histopatolojik değişiklikler açısından mısır şurubu ile ALA ve mısır şurubu ile beslenen gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı, fakat ALA ve mısır şurubu ile beslenen gruptaki histopatolojik değişikliklerin azaldığı saptandı. Belirgin histopatolojik düzelmenin ALA ve mısır şurubu ile beslenen ratlarda görülmemesi ALA ile yapılan antioksidan tedavi süresinin kısalığı ve aynı zamanda mısır şurubu ile beslenmeye devam edilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı özellikleri; çalışmada yalnızca dişi ratların kullanılması ve mısır şurubuna olan maruziyetin kısa süreli olmasıdır. MDA ve katalaz düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmaması ve akciğerdeki histopatolojik değişikliklerin sınırlı kalmasında bu iki nedenin rol oynadığını düşünmekteyiz. Sonuç olarak; früktozun Avrupa'daki kullanım kotasının düşürülmesine karşın, ülkemizde kullanım kotası Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından arttırılmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan obezite ile mücadele kampanyası devam ederken, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının mısır şurubu kotasında ciddi oranda artırıma gitmesi, tartışılması gereken bir konudur. Paracelsus'un (1493–1541) "her madde toksindir, toksin ile toksin olmayı ayıran, dozdur" şeklinde ki sözü ile günümüzdeki durumu ilişkilendirebiliriz. Gıdalarla birlikte alınan mısır şurubu; çalışmamızdaki bulgularla ilişkili olarak sistemik etkilere karşı daha dirençli olan

akciğer üzerinde toksik etkilere yol açmaktadır. Bu durum konunun çok ciddiye alınması gerektiğini göstermektedir. Bu bağlamda mısır şurubunun akciğerleri hangi mekanizmayla etkilediğini gösteren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Dane Ş. Doğal Beslenmeye İnsan Eliyle Müdahale Fruktoz Şurubu. *Bilim ve Teknik Dergisi*- Şubat-2011;44 (519):54-7.
2. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends Endoc Metab.* 2011;22(2):60-5.
3. Korkmaz A. Fruktoz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7(4):343-46.
4. Ross AP, Bartness TJ, Mielke JC, Parent MB. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2009;92: 410–16.
5. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007; 18(3):184-95.
6. Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, Abbondanza A, Abbati A, De Stefano F. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1970;19;2(7686):1310-1.
7. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(4):899-906.
8. Nyby MD, Abedi K, Smutko V, Eslami P, Tuck ML. Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 2007; 30(5):451-7.
9. 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. *J Nutr* 2004; 133(6):1903-8.
10. Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio H, Sugaya T, Kashiwagi A, Okamura T. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertension* 2004; 43(2):255-62.
11. Bell RC, Carlson JC, Storr KC, Herbert K, Sivak J. Highfructose feeding of streptozotocin-diabetic rats is associated with increased cataract formation and increased oxidative stress in the kidney. *Br J Nutr* 2000; 84(4):575-82.
12. Yasuno R, Wada H. The biosynthetic pathway for lipoic acid is present in plastids and mitochondria in arabidopsis thaliana. *FEBS Lett*, 2002; 517(1-3):110-4.
13. Bullock MW, Brockmann JA, Patterson EL, Pierce JV,

- Macchi ME. Proposed structures for protogen-A and protogen-B.J. Am. Chem Soc, 1954; 76: 1827-28.
14. Ersoy E, Bayşu N. Biyokimya. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara, 1986: 454.
 15. Cremer D.R, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Safety evaluation of α -lipoic acid (ALA). Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006; 46(1): 29-41.
 16. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. Methods Enzymol 1990; 186: 421-31.
 17. Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol. 1984;105:121-26.
 18. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilising the principle of protein dye binding. Anal biochem. 1976;72:248-54.
 19. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 292(1):F423-9.
 20. Guyton AC. Hall JE. Tibbi Fizyoloji çev.ed: Çavuşoğlu H, Yegen BÇ, Aydın Z, İnci Alican İ. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd 2013; 881-1027.
 21. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft Drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroent. 2010; 7;16(21):2579-88.
 22. Chuang CC1, Bumrungpert A, Kennedy A, Overman A, West T, Dawson B, McIntosh MK. Grape powder extract attenuates tumor necrosis factor α -mediated inflammation and insulin resistance in primary cultures of human adipocytes. J Nutr Biochem. 2011;22(1):89-94.
 23. Özbayer C, Kurt H, Yangı B. TLR4 ve TLR4 Sinyal Yoluğındaki Genetik Varyantların İnsülin Direnci ve Diyabet Riski İle İlişkisi. J Clin Anal Med 2014;5(2): 168-72.
 24. Thyagarajan B, Jacobs DR Jr, Smith LJ, Kalhan R, Gross MD, Sood A. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. Respir Res. 2010; 11: 176.
 25. Wood LG, Gibson PG. Adiponectin: the link between obesity and asthma in women? Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 1;186(1):1-2.
 26. Razolli DS, Moraes JC, Morari J, Moura RF, Vinolo MA, Velloso LA. TLR4 expression in bone marrow-derived cells is both necessary and sufficient to produce the insulin resistance phenotype in diet-induced obesity. Endocrinology. 2015;156(1):103-13.
 27. Mohammadi A, Gholamhoseinian A, Fallah H. Zataria multiflora increases insulin sensitivity and PPAR γ gene expression in high fructose fed insulin resistant rats. Iran J Basic Med Sci. 2014;17(4):263-70.
 28. Sivakumar AS, Anuradha CV. Effect of galangin supplementation on oxidative changes and inflammatory changes in fructose-fed rat liver. Chemo- Biol Int 2011; 193: 141-148.
 29. Kangralkar VA, Patil SD, Bandivadekar RM. Oxidative stress and diabetes: A Review. Int J Pharm Appl 2010; 1: 38-45.
 30. Bhagya D, Prema L, Rajamohan T. Therapeutic effects of tender coconut water on oxidative stress in fructose fed insulin resistant hypertensive rats. Asian Pac J Trop Med. 2012;5(4):270-6.
 31. Gunes A, Ozmen O, Saygın M, Asçı H, Tok L, Tok O, Dincoglu D. Lens and cornea lesions of rats fed corn syrup and the protective effects of alpha lipoic acid. Cutan Ocul Toxicol. 2015 Feb 2:1-5. [Epub ahead of print]
 32. Ganz M, Csak T, Szabo G. High fat diet feeding results in gender specific steatohepatitis and inflammasome activation. World J Gastroenterol. 2014;20(26):8525-34.
 33. Hatzitolios A, Iliadis F, Katsiki N, Baltazi M. Is the hypertensive effect of dietary supplements via aldehydes reduction evidence based? A systematic review. Clin Exp Hypertension 2008; 30: 628-39.
 34. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. Hypertension 2005; 46: 398-405.
 35. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose- intolerant hypertensive subjects after 15 days of consuming high polyphenol dark chocolate. J Nutr 2008; 138: 1671-76.
 36. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritscheler HJ, Packer L, Rihn BH. α -Lipoic acid in liver metabolism and disease. Free Radic Biol Med, 1998; 24(6):1023-39.
 37. Pande M, Flora SJS. Lead-induced oxidative damage and its response to combined administration of alpha-lipoic acid and succimers in rats. Toxicology 2002; 177(2-3):187-96.
 38. Naveed S, Hazel HR, McMillan DC, Talwar D, O'Reilly DSJ. Acute-phase reactants and plasma trace element concentrations in non-small cell lung cancer patients and controls. Nutr Cancer 1997; 28(3):308-12.
 39. Liu J, Atamna H, Kuratsune H, Ames B.N. Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites. Ann NY Acad. Sci, 2002; 959: 133-66.
 40. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharmacol 1997; 29(3): 315-17.