

## Deneysel Araştırma

# Deneyel Metabolik Sendrom Oluşturulan Ratlarda Alfa Lipoik Asit Kullanımının Mesane Kontraktilitesi, Histopatolojik Değişimler ve Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Olan Etkileri

Hasan SULHAN<sup>1</sup>, Ahmet KARAKEÇİ<sup>a2</sup>

<sup>1</sup>Bingöl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bingöl, Türkiye

<sup>2</sup>Harpur Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Metabolik sendrom (MetS) oluşturulan deneysel modelde alfa lipoik asit ( $\alpha$ -LA) kullanımının mesane fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 180- 200 gram ağırlığında 40 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Deney hayvanları her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (grup 1) herhangi bir işlem yapılmadı. Diğer üç gruba toplam 6 hafta boyunca %60'lık fruktozla zenginleştirilmiş diyet verilip MetS oluşturulduktan sonra grup II'ye 6 hafta süreyle intraperitoneal (i.p.) serum fizyolojik (SF), grup III'e 6 hafta süre ile  $\alpha$ -LA (i.p.), Grup IV'e ise 12 hafta i.p  $\alpha$ -LA verildi. Çalışma sonucu ratlar dekapite edilerek serum örneklerinde; trigliserit (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), total kolesterol, glukoz ve insülin düzeyleri, total oksidan seviye/total antioksidan seviyeleri (TOS/TAS) çalışıldı. Deney hayvanlarından alınan mesane dokularına rutin histolojik teknikler uygulandı ve in-vitro kontraksiyon aktivitesi ölçüldü.

**Bulgular:** Grup II ile kıyaslandığında  $\alpha$ -LA uygulanan gruplardaki serum glukoz, TG, LDL değerlerinin azaldığı, HDL değerlerinin ise arttığı istatistiksel olarak belirlendi. Grup IV'ün total oksidan seviye değerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, kontraksiyon yanıtının grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı tespit edildi. Ayrıca histopatolojik değerlendirmeye göre grup IV'ün ortalama damar sayısının grup II'ye göre anlamlı olarak az olduğu görüldü.

**Sonuç:** Metabolik sendromun neden olduğu mesane disfonksiyonu ve tedavisinde  $\alpha$ -LA kullanımının, mesane disfonksiyonunu azalttığı ve kontraksiyon ve amplitüd yanıtı üzerinde anlamlı iyileşmeye yol açtığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, Mesane, Alfa lipoik asit, Kontraktilite.

### ABSTRACT

**The Effects of Alpha Lipoic Acid on Bladder Contractility, Histopathologic Changes and Oxidant/Antioxidant Systems on Experimental Rats with Metabolic Syndrome**

**Objective:** To investigate effect of Alpha Lipoic acid ( $\alpha$ -LA) on bladder function of experimental rats with metabolic syndrome.

**Material and Method:** In this study, 40 Wistar Albino rats with a mean weight of 180- 200 gr were used. They were divided into four equal groups (n=10). Group I was considered as the control group. The other 3 groups were feeded with 60% fructose enriched diet for 6 weeks. After achieving MetS saline (SF) and  $\alpha$ -LA was injected intraperitoneally (i.p.) for 6 weeks to the rats in the group II and III respectively. Group IV received  $\alpha$ -LA (i.p.) for 12 weeks. Then all the rats were decapitated and their blood and tissue samples were collected. Plasma triglyceride, LDL, HDL, total cholesterol, glucose and insulin levels, the ratio of total oxidant to total antioxidant level were measured. Routine histological techniques was performed to the bladder tissues from experimental rats and -vitro contraction activity were measured.

**Results:** Plasma glucose, TG, LDL, TOS levels, were decreased and HDL level was increased in the groups with  $\alpha$ -LA admission compared to Group II. Plasma TOS levels of Group IV was decreased and the maximum percentage of contractional response of Group IV has increased in group IV compared to Group II. And according to histopathological evaluation the mean number of the vessels in Group II was significantly higher than in the control.

**Conclusion:** It has shown that exogenous  $\alpha$ -LA therapy decreases the bladder dysfunction due to metabolic syndrome and improve the response of contractions, and amplitude significantly.

**Key Words:** Metabolic syndrome, Bladder, Alpha lipoic acid, Contractility.

**A**lt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS), mesane dolum ve boşaltım bozukluklarını ifade eden semptomlar topluluğudur (1). Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), 2002 yılında yapmış olduğu yeni tanımlamada AÜSS' nı

depolama ve boşaltma semptomları olarak 2 ayrı grupta sınıflandırmıştır (2, 3).

AÜSS'nın başlıca nedenleri; çıkım obstrüksiyonu, bozulmuş detrüör fonksiyonu, enfeksiyonlar, neoplastik

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Ahmet KARAKEÇİ, Harpur Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

e-mail: halukselami@mynet.com

Geliş Tarihi/Received: 05.01.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2014

hastalıklar, ilaçlar, mesane divertikülü, taş ve interstisyel sistittir (4). Son zamanlarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla metabolik sendromun (MetS) da AÜSS için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (1).

Patofizyolojik olarak MetS ve AÜSS gelişimi arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bununla beraber patofizyolojik olarak MetS'un mesane detrüsör kasına giden kan akımında azalmaya neden olarak kronik mesane iskemisi yarattığı ve oluşan bu iskemi ile mesanenin yapı ve fonksiyonunda bozulmalar olduğu bildirilmiştir (5). Ayrıca MetS'da artmış oksidatif stres sonucu endotel disfonksiyonu, damar inflamasyonu ve nitrik oksit (NO) düzeyinde de azalmanın ortaya çıktığı saptanmıştır (6). Azalmış NO düzeyi, prostat stroması ve kapsülü ile mesane dokusunda bulunan düz kaslarda kontraktıl etkiler ortaya çıkarak depolama ve boşaltım semptomlarının artışına neden olmaktadır (7, 8).

Non-enzimatik bir antioksidan olan alfa lipoik asit ( $\alpha$ -LA), serbest radikalleri yok etmeye yarayan güçlü bir antioksidan olma özelliği yanında bazı önemli enzimler için de kofaktördür (9, 10). Lee ve ark. (11) yapmış oldukları bir çalışmada, vitamin E, koenzim Q10, bcl-2 gen transferi gibi çeşitli tedavilerin, antioksidan koruma sağlayarak metabolik sendromun mesanede yarattığı olumsuz etkileri önleyebileceğini göstermişlerdir. Jiang ve ark. (12) ise antioksidan özelliğe sahip  $\alpha$ -LA'in endotel, nöron ve kas fonksiyon bozukluğu üzerinde çeşitli etkiler ile diyabetik sistopatiji önlemede ve gelişen disfonksiyonu tersine çevirmede etkili olduğunu kanıtlamışlardır. Ancak  $\alpha$ -LA'in, metabolik sendromun yarattığı mesane disfonksiyonunu önlemek ve/veya azaltmadaki etkinliği bilinmemektedir.

Bu çalışmayla, metabolik sendrom oluşturulan ratlarda alfa lipoik asitin kontraktilite, oksidatif stres ve histopatolojik değişiklikler üzerine koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmamızda 180- 200 gram ağırlığında 40 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Bu sıçanlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deneysel hayvanları Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi (FÜDAM) Hayvan Laboratuvarı'nda sıcaklığı 22–25 derece arasında olan bir ortamda, 12 saat ışık altında ve 12 saat karanlık ortamda takip edildi.

Sıçanlar; kontrol, metabolik sendrom, metabolik sendrom+ 6 hafta  $\alpha$ -LA ve metabolik sendrom+ 12 hafta  $\alpha$ -LA grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

**Kontrol Grubu (n=10):** 12 hafta süre ile standart rat yemi ile beslenip son 6 hafta, 1ml/kg/gün intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup.

**Metabolik sendrom Grubu (n=10):** 12 hafta süre ile %60'lık fruktozlu diyetle beslenerek MetS oluşturulan ve son 6 hafta, 1ml/kg/gün intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup.

lan ve son 6 hafta, 1ml/kg/gün intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup.

**Metabolik sendrom+ 6 hafta  $\alpha$ -LA Grubu (n=10):** 12 hafta süre ile %60'lık fruktozlu diyetle beslenen ve 6 hafta, 100mg/kg/gün intraperitoneal alfa lipoik asit (Applichem) uygulanan grup.

**Metabolik sendrom+ 12 hafta  $\alpha$ -LA Grubu (n=10):** 12 hafta süre ile %60'lık fruktozlu diyetle beslenen ve eş zamanlı 12 hafta, 100mg/kg/gün intraperitoneal alfa lipoik asit uygulanan grup.

## Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Tüm bu uygulamalar sonunda ratlar dekapite edilerek, plazma ve serum örnekleri analizler için uygun olacak şekilde EDTA'lı ve düz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Elde edilen serum ve plazmalar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu ve analiz yapılana kadar -20°C'de saklandı.

Serum insülin (Cayman A05105), HbA1c, glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K (Olympus AU 2700 Tokyo- Japan) düzeyleri, Serum total oksidan seviye ve total antioksidan (Randox, Ireland) kapasite düzeyleri ölçüldü. Açlık kan şekeri ve insülin değerleri, HOMA testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı.

## Histolojik Çalışma

Dekapite edilen hayvanlarda orta hat insizyonla mesaneye ulaşıldı ve mesane dışarı çıkarıldı. İçinde Krebs Henseleit solüsyonu bulunan petri kaplarına kondu. Mesane gövdesi (detrüsör) ayrıldı. 3x10 mm boyutlarında longitudinal stripler hazırlandı. Mesaneden 2x10mm kalınlığında doku örnekleri histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi ve ksilol ve parafinden oluşan doku takip işleminden geçirildikten sonra parafin bloklara gömülerek 5 mikron kalınlıkta kesilip deparafinize edildi. Bu kesitler Hemotoksilen - eozin boyasıyla boyandı. Histopatolojik inceleme 40'lık objektifte lamina propiadaki damarlardan zengin 3 alan sayılarak ortalaması alındı. Enflamasyon, semikantitatif olarak lenfositik infiltrasyona göre; (0: yok, 1: minimal, 2: hafif, 3: orta, 4: şiddetli olarak) 4 gruba ayrıldı.

## Kontraktilite Çalışması

3x10mm boyutlarında hazırlanan longitudinal strip-ler, içinde Krebs solüsyonu bulunan izole organ banyosuna asılıp, 1 gramlık istirahat gerilimi uygulandı. Oluşan kontraksiyon cevapları BİOPAC (model MP36 Poligrat) üzerinden, bilgisayara bağlı Power Lab veri kayıt analiz sistemi aracılığıyla kaydedildi. Kas striplerinin beş dakikalık Ach ve KCl indüksiyonuna vermiş oldukları kontraksiyonların altında kalan alan kasılma gücü olarak alındı. Amplitüdü 5 dakikalık P-P mesafeleri

alınarak hesaplandı ve frekans ise kontraksiyon sayısı/5dk olarak ölçüldü.

### İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplar arası yaş karşılaştırmasında ikiden fazla grup olduğu için tek yönlü varyans analizi, hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek için ise post hoc Tukey test tekniği kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

On iki haftalık çalışma sonunda ratlardaki serum glukoz düzeylerindeki artışın, kontrol grubuna göre grup II, III'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptandı (sırasıyla  $p<0.0001$  ve  $p<0.05$ ). Serum insülin düzeylerindeki artışın, kontrol grubuna göre sadece grup II'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü ( $p<0.0001$ ). HOMA-IR değerlerinin ise, kontrol grubuna

göre; grup II ve III'te anlamlı olarak arttığı tespit edildi ( $p<0.0001$ ,  $p<0.05$ ). Yine on iki haftanın sonunda serum LDL-K, TG, total kolesterol düzeylerinin, kontrol grubuna göre sadece grup II'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.0001$ ). Grup I ve grup IV'ün serum total kolesterol düzeyleri benzerdi. Serum HDL düzeylerinin ise kontrol grubuna göre grup II'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Ayrıca serum total antioksidan seviyesinin, kontrol grubuna göre grup II'de azaldığı tespit edildi ( $p<0.074$ ). Grup IV'ün serum total antioksidan seviyesi düzeyinin, grup I'e göre arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p<0.06$ ) Grup IV'ün serum total oksidan seviye düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü. Grup II'nin serum total oksidan seviye ve OSI değerlerinin ise kontrol grubuna anlamlı olarak arttığı tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara ait bazı parametreler

	Grup I (Kontrol %)	Grup II (MetS %)	Grup III (ALA 6 Hf %)	Grup IV (ALA 12 Hf %)
<b>Genel özellikleri</b>				
VA (gr)	131.6±8.28	128±3.52	134.22±5.21	131±7.27
<b>Biyok. Değ.</b>				
Trigliserit(mg/dl)	95.62±23.51	153.12±49.4 <sup>d</sup>	109.44±50.77 <sup>b</sup>	95.62±23.51 <sup>c</sup>
HDL (mg/dl)	33.50±3.85	29.60±6.63 <sup>a</sup>	36.55±3.46 <sup>b</sup>	48.62±6.13 <sup>b</sup>
LDL (mg/dl)	34.40±7.18	39.75±5.42 <sup>e</sup>	35.33±4.50 <sup>b</sup>	30.75±5.14 <sup>f</sup>
T. Kolest. (mg/dl)	76.00±12.49	109.25±11.5 <sup>g</sup>	93.77±10.99 <sup>b</sup>	86.62±13.33 <sup>c</sup>
Glukoz (mM)	108.60±10.2	165.62±23.6 <sup>g</sup>	137.33±19.9 <sup>b</sup>	131.37±16.4 <sup>f</sup>
İnsülin (mU/l)	0.55±0.22	1.16±0.38 <sup>e</sup>	1.04±0.39	0.78±0.30 <sup>b</sup>
HOMA-IR	3.62±0.98	11.18±3.28 <sup>g</sup>	8.41±3.54 <sup>b</sup>	6.20±2.78 <sup>b</sup>
TAS	0.26±0.09	0.23±0.09	0.25±0.13	0.31±0.13
TOS	22.40±3.22	30.06±9.68 <sup>a</sup>	23.24±3.98	25.25±3.67 <sup>b</sup>
OSI	11.80±8.33	15.86±9.26 <sup>a</sup>	15.27±15.07	9.87±5.76 <sup>b</sup>

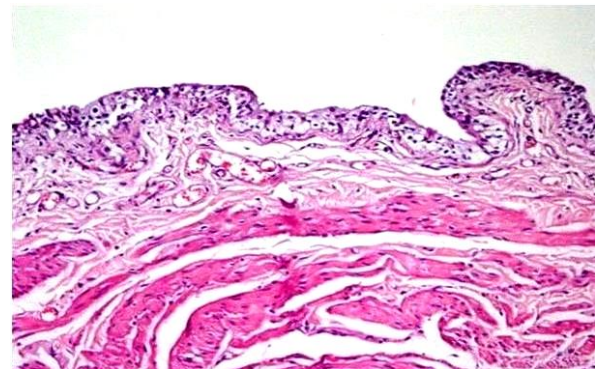
VA: Vücut ağırlığı, HOMA-IR: The homeostatic model assessment-insulin resistance (insülin direnci), TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidan seviye, OSI: Oksidatif stres indexi.

<sup>a</sup> $p<0.05$ , Kontrol ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup> $p<0.05$ , MetS ile karşılaştırıldığında, <sup>d</sup> $p<0.01$ , Kontrol ile karşılaştırıldığında, <sup>c</sup> $p<0.01$ , MetS ile karşılaştırıldığında

<sup>e</sup> $p<0.0001$ , Kontrol ile karşılaştırıldığında, <sup>f</sup> $p<0.001$ , MetS ile karşılaştırıldığında, <sup>g</sup> $p<0.0001$ , Kontrol ile karşılaştırıldığında.

### Histopatolojik Değişimler

On iki haftanın sonunda çalışmaya dahil edilen ratlardan alınan mesane dokularında yapılan histopatolojik incelemelerde grup II'nin ortalama damar sayısının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p<0.05$ ) (Resim 1, Resim 2). Kontrol grubu ile grup IV'ün ortalama damar sayısı benzer bulundu (Tablo 2) (Resim 1, Resim 3).

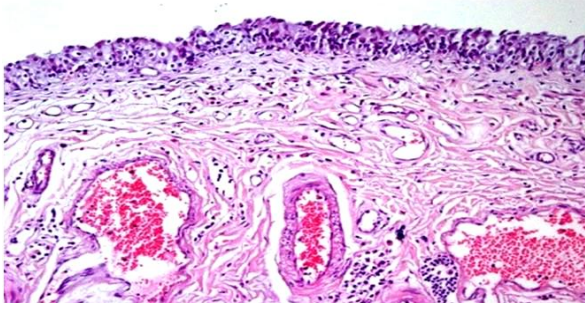


Resim 1. Yüzey epiteli altında lamina propriada dar çaplı az sayıda damar ve muskularis propria görünmektedir. (HE, x200) grup I

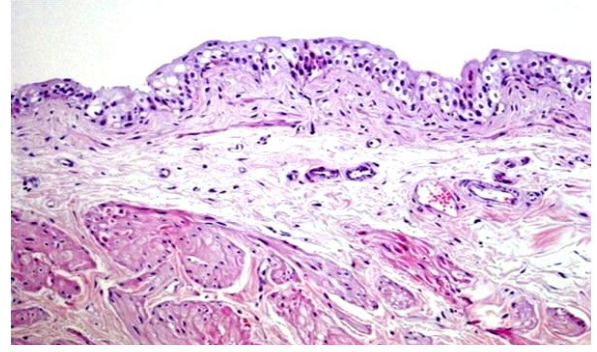
Tablo 2. Histopatolojik Değişim

Histopatolojik değişim	Grup I (Kontrol %)	Grup II (MetS %)	Grup III (ALA 6 Hf %)	Grup IV (ALA 12 Hf %)
Damar sayısı	13.00±2.00	17.00±2.28 <sup>a</sup>	15.66±1.36	13.66±3.12

<sup>a</sup> $p<0.05$ , Kontrol ile karşılaştırıldığında



**Resim 2.** Yüzey epiteli altında değişik çaplarda çok sayıda eozinofil infiltrasyonu görülmektedir. (HE, x200) grup II



**Resim 3.** Lamina propriada az sayıda damar ve hafif derecede ödem görülmektedir. (HE, x200) grup IV

### Kontraksiyondaki Değişimler

Tüm gruplarda 45 dakikalık istirahat gerimi sonrası aktiviteler kaydedildi. Grup II'nin spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan maksimum kontraksiyonların yüzdeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 3). Grup III ve

grup IV'ün spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan maksimum kontraksiyonların yüzdelerinin ise MetS grubuna göre arttığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı artış grup IV'ün maksimum kontraksiyonlarının yüzdelerinde tespit edildi ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Alan (kontraksiyon)

	Grup I (Kontrol %)	Grup II (MetS %)	Grup III (ALA 6 Hf %)	Grup IV (ALA 12 Hf %)
Spontan	100	67.23 <sup>a</sup>	75.75	79.56
Ach 100 µmol	100	63.02 <sup>d</sup>	76.08	92.44 <sup>f</sup>
Ach 200 µmol	100	68.9 <sup>a</sup>	77.28	85.89 <sup>b</sup>
Ach 300 µmol	100	67.67 <sup>a</sup>	78.37	94.21 <sup>f</sup>
KCl 30 mmol	100	61.47 <sup>d</sup>	85.87	90.35 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> $p<0.05$ , Kontrol ile karşılaştırıldığında, <sup>d</sup> $p<0.001$ , Kontrol ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup> $p<0.05$ , MetS ile karşılaştırıldığında, <sup>f</sup> $p<0.001$  MetS ile karşılaştırıldığında.

### TARTIŞMA

Alt üriner sistem semptomları etiolojisine ait son yıllarda yapılan çalışmalarda, BPH dışında, diyabet ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar, MetS komponentleri, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerinin de etkileri olduğu gösterilmiştir (13-16). Erkeklerde sıklıkla prostat patolojileriyle ilişkilendirilen AÜSS'na, detrüör aşırı aktivitesi gibi mesane disfonksiyonlarının da yol açtığı bilinmektedir (17). Aynı şekilde, aşırı aktif mesane'nin ilerleyen bir hastalık olmasının yanında diyabet, obezite, beslenme ve yaşam tarzı gibi faktörlerle de ilişkili olduğu açıklanmıştır (11). Patofizyolojik olarak MetS ve AÜSS gelişimi arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bununla beraber patofizyolojik olarak MetS'un mesane detrüör kasına giden kan akımında azalmaya neden olarak kronik mesane iskemisi yarattığı ve oluşan bu iske mi ile mesanenin yapı ve fonksiyonunda bozulmalar olduğu bildirilmiştir (5). Metabolik sendromda ortaya çıkan pek çok disfonksiyonda endotel disfonksiyonunun rolü olduğu bildirilmiştir. Endotel disfonksiyon gelişiminde ise; hipergliseminin, dislipideminin, hipertansiyonun, inflamasyonun ve insülin direncinin

katkısı olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda grup II'deki ratlarda; insülin rezistansının, hipergliseminin, hiperlipideminin ve hiperinsülineminin geliştiği saptandı. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla fruktozla beslenen ratların HDL değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı görüldü. Altı hafta fruktozla beslenme sonrası ratlarda; insülin rezistanslı tip 2 diyabet ortaya çıktığı gözlemlendi. İnsülin direncinin oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olması nedeniyle  $\alpha$ -LA'in, insülin direnci görülen durumlarda faydalı olduğu ileri sürülmüştür. Metabolik sendromda,  $\alpha$ -LA tedavisinin kan basıncını azalttığı, insülin direnci ve dislipidemi düzelttiği gösterilmiştir (19). Bizim çalışmamızda,  $\alpha$ -LA'in benzer mekanizmalarla hiperglisemi düzelttiği gözlemlendi. Ayrıca  $\alpha$ -LA, HOMA-IR değerini düşürerek insülin duyarlılığını da arttırmıştır

Lee ve ark. (11) uzun süreli fruktozla beslenmeden sonra farelerde klinik MetS gelişimine bağlı mesane disfonksiyonu oluştuğunu ve 6 ay fruktozla beslenen ratlarda detrüör aşırı aktivitesi ile beraber artan işeme sıklığını saptamışlardır. Ayrıca detrüör aşırı aktivitesi gelişenlerde artan işeme sıklığına, detrüör hipertrofi-

sinden kaynaklanan azalan fonksiyonel mesane kapasitesi ve bozulmuş kolinerjik yolağın neden olduğunu bildirmişlerdir. Tong ve ark. (20), ürotelyum ve kas tabakasındaki M2,3-mAChR mRNA ve protein ifadelerinin fruktozla beslenen farelerde belirgin derecede arttığını göstermişlerdir. Artan M2,3 mAChR ifadesinin mesane aşırı aktivitesi semptomlarına neden olan yükselen mesane afferent girdilerine yol açtığı düşünülmüştür.

Diyabetik komplikasyonların tedavisinde, alfa lipoik asitin faydalı etkileri, birçok çalışmada kanıtlanmıştır (21-24). Jiang ve ark. (12) antioksidan özelliği sahip  $\alpha$ -LA'nın diyabetik sistopatiji önlemede ve gelişen disfonksiyonu tersine çevirmede etkili olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Levin ve ark. (25),  $\alpha$ -LA'nın etanol ile oluşturulan mesane kontraktilite bozukluğunda, iyileştirici bir etkisi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda 12 haftalık tedavi verilen grupta  $\alpha$ -LA kasılma gücünü ve amplitüdünü ortalama %25 oranında arttırırken frekansı ise %26 oranında azaltmıştır ( $p<0.05$ ). 6 haftalık  $\alpha$ -LA tedavisine kıyasla, 12 haftalık  $\alpha$ -LA tedavisinin, detrüörün kasılma gücünde ve amplitüdünde daha belirgin bir düzelleme sağlamıştır. Aynı zamanda, detrüör frekansında azalmaya neden olarak frekans temelli kontraksiyonu düşürmüştür. Sonuçta  $\alpha$ -LA, süreyle doğru orantılı olarak mesane düz kası üzerinde iyileştirici etkide bulunmuştur. Çalışmamızda 3 aylık fruktozla beslenen ratlarda Ach ve KCl'ye verilen kontraktıl tepkilerde azalma tespit edildi. Bu duruma, azalmış fonksiyonel mesane kapasitesinin ve bozulmuş kolinerjik yolağın yol açabileceği, ayrıca Rho/rho kinaz ve protein kinaz C yolakları üzerinden M3-mAChR aracılı detrüör kontraksiyonunun azalmasının da etkili olabileceği düşünülmüştür.  $\alpha$ -LA tedavisinin muhtemelen bozulmuş kolinerjik yolaklarda iyileşme sağladığı, ayrıca, ürotelyum ve kas tabakasındaki M2,3-mAChR mRNA ve protein ifadelerinde ise azalmaya neden olarak yarar sağladığı sanılmaktadır.

Metabolik sendromun uzun dönem komplikasyonlarından olan mesane disfonksiyonu oluşumunda oksidatif stres, önemli rol oynamaktadır. MetS komponentleriyle orantılı olarak total antioksidan seviyesi azalırken, peroksitler ve oksidatif stresin diğer belirteçleri ise artmaktadır (26). Fruktozla beslenen ratlarda artan oksidatif stres, dokuda hipoksiye neden olarak damar endotelinde hasar oluşturup lamina propriaya lenfosit ve eozinofil infiltrasyonunun artışına sebep olmaktadır. Bu durum anjiyogenezi arttıran TNF- $\alpha$ , VEGF, hipoksiye bağımlı faktör (HIF), FGF ve IL-8 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açar (27). Çalışmamızda  $\alpha$ -LA, antioksidan özelliği sayesinde azalan total antioksidan seviye düzeylerini arttırmış, serbest radikalleri yakalama yeteneği sayesinde ise artan total oksidan seviye düzeylerini azaltmıştır. Alfa lipoik asit, oksidan sistem üzerinde yarattığı olumlu etkiler sonucu detrüör düz kasında meydana gelen enflamasyonu azaltarak kontraksiyonlarda anlamlı düzelleme sağlamıştır. Yine  $\alpha$ -LA, oksidatif stresi azaltarak fruktozla beslenen ratların damar endotelini hipoksiye karşı koruyarak olumlu yönde etkide bulunmuştur. Ayrıca  $\alpha$ -LA, damar endotelinde oluşan hasarı azaltarak lamina propriada lenfosit infiltrasyonunu da azaltmıştır. Azalan lenfosit infiltrasyonu, TNF- $\alpha$ , VEGF, hipoksiye bağımlı faktör (HIF), FGF ve IL-8 gibi anjiyogenezi arttıran sitokinlerin salınmasını azaltarak damar sayısında azalmaya neden olmuştur. Sonuçta fruktozla beslenme sonrası oluşan histopatolojik sistit tablosunda olumlu etkiler gözlenmiştir.

Bu çalışmayla, güçlü bir anti oksidan olan  $\alpha$ -LA'nın, MetS'un neden olduğu mesane disfonksiyonunda mesanenin kontraktilitesi, oksidan/antioksidan sistem ve histopatolojik parametreler üzerinde rolünün olup olmadığının anlaşılması amaçlanmıştır. Deneysel olarak  $\alpha$ -LA'nın, MetS'un neden olduğu detrüör aşırı aktivitesinin tedavisinde faydalı olabileceği öngörülmüştür. Ancak,  $\alpha$ -LA'nın tedavideki etkinliğine dair etkileri için daha çok deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 7-12.
2. Sand PK, Dmochowski R. Analysis of the standardisation of terminology of lower urinary tract dysfunction: report from the standardization subcommittee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
3. Abrams P, Blavias JG, Stanton SL, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract dysfunction. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988; 114: 5-19.
4. Kreder K, Dmochowski R. Aşırı aktif mesane değerlendirme ve tedavi. 1. Baskı, Ankara: Güneş tıp kitap evleri, 2010: 6-9.
5. Tai HC, Chung SD, Ho CH, et al. Metabolic syndrome components worsen lower urinary tract symptoms in women with type 2 diabetes. *J Clin Metab* 2010; 95: 1143-50.
6. Oğuz A. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. 1. Baskı, İstanbul: Mas Matbaacılık, 2002.
7. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, et al. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006; 98: 1259-63.
8. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, et al. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2010; 183: 1092-7.
9. Lee WJ, Park JY, Lee KU.  $\alpha$ -Lipoic acid prevents diabetes mellitus and endothelial dysfunction in diabetes-prone obese rats. Packer L, Sies H (editör). *Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes and the metabolic syndrome*. 1. Baskı, Newyork: CRC Press, 2008: 261-89.

10. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001; 17: 888-95.
11. Lee WC, Chuang YC, Chiang PH, et al. Pathophysiological studies of overactive bladder and bladder motor dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *J Urol* 2011; 186: 318-25.
12. Yuan-jun Jiang, Da-xin Gong, Hai-bo Liu, et al. Ability of alpha-lipoic acid to reverse the diabetic cystopathy in a rat model. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 713-9.
13. Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ et al. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol* 2007; 52: 407-15.
14. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 906.
15. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, et al. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000; 163: 1725.
16. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci, E, et al. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 310.
17. Irwin DE, Milsom I, Reilly K, et al. Overactive bladder is associated with erectile dysfunction and reduced sexual quality of life in men. *J Sex Med* 2008; 5: 2904-10.
18. Chew GT, Watts GF. Coenzyme Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the 'recoupling hypothesis'. *QJM* 2004; 97: 537-48.
19. Pershadsingh HA. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 291-302.
20. Tong YC, Cheng JT. Alterations of M2,3- muscarinic receptor protein and mRNA expression in the bladder of the fructose fed obese rat. *J Urol* 2007; 178: 1537.
21. Bhatti F, Mankhey RW, Asico L, et al. Mechanisms of anti-oxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney. *Kidney Int* 2005; 67: 1371-80.
22. Shotton HR, Broadbent S, Lincoln J. Prevention and partial reversal of diabetes-induced changes in enteric nerves of the rat ileum by combined treatment with alpha-lipoic acid and evening primrose oil. *Auton Neurosci* 2004; 111: 57-65.
23. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-70.
24. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770-6.
25. Levin RM, Danek M, Whitbeck C, et al. Effect of ethanol on the response of the rat urinary bladder to in vitro ischemia: protective effect of -lipoic acid. *Mol Cell Biochem* 2005; 271: 133-8.
26. Halliwell B. Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine, 2.baskı, Oxford: Clarendon Press 1989.
27. Zeng M, Zhang H, Lowell C, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ - induced leukocyte adhesion and microvessel permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2420.