

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN
ÖNCÜLLERİNİN FARKLI EKMEK ÇEŞİTLERİNDE İN
VİTRO GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İLE
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra SERDAR

İstanbul
Şubat - 2022

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN ÖNCÜLLERİNİN
FARKLI EKMEK ÇEŞİTLERİNDE İN VİTRO
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İLE İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra SERDAR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa YAMAN

İstanbul

Şubat - 2022

TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Mustafa Yaman

Üye Doç. Dr. Jale Çatak

Üye Dr. Öğr. Üyesi Güleren Sabuncular

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Metin TOPRAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Öncüllerinin Farklı Ekmek Çeşitlerinde İn Vitro Gastrointestinal Sistem İle İncelenmesi” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Esra SERDAR

ÖN SÖZ

Yüksek lisans eğitimimin ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa YAMAN'a,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Edanur KURT, Seher ERDOĞAN ve Ömer Faruk MIZRAK'a,

Hayatımın her anında maddi manevi destekleriyle yanımda olan, yoluma ışık tutan, varlıklarıyla bana güç veren, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen babam Ali SERDAR ve annem Nefize SERDAR ile tüm aileme

Teşekkürlerimi sunarım.

Esra SERDAR
İstanbul-2022

ÖZET
İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN ÖNCÜLLERİNİN
FARKLI EKMEK ÇEŞİTLERİNDE *İN VİTRO*
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İLE İNCELENMESİ

Esra SERDAR

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa YAMAN

Şubat, 2022 - 68 Sayfa

Bu çalışmanın amacı, İleri Glikasyon Ürünleri'nin (AGE) öncülleri olan Glioksal (GO) ve metilglioksalın (MGO) *in vitro* gastrointestinal sindirim sistemi kullanılarak, farklı ekmek çeşitlerinin biyoerişilebilirliklerini belirlemektir. Çalışmada kullanılan 23 farklı ekmek çeşidi, 2020 yılı Ekim ayında İstanbul genelinde çeşitli bölgelerden satın alınmıştır. Farklı ekmek çeşitlerindeki GO ve MGO miktarları başlangıçta ve sindirim sonrasında Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemiyle tespit edilmiştir. Ekmek ve ekmek benzeri unlu mamullerin başlangıçtaki GO miktarları 54,8 ila 180,4 µg/100 g arasında değişirken, MGO miktarları 45,8 ila 220,3 µg/100 g arasında değişmektedir. *In vitro* sindirim sonrasında GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği sırasıyla %183 ila %761 ve %104 ila %1351 arasında bulunmuştur. Ekmeklerin fazla miktarda karbonhidrat ve yağ içermeleri, ayrıca yüksek sıcaklıkta ısı işleme maruz kalmaları ve düşük nem sebebi ile yüksek miktarda GO ve MGO değerlerine sahip oldukları düşünülmektedir. Çalışmanın sonucunda, Maillard reaksiyonunu ve lipid oksidasyonunu arttıran etkenlerin, sindirim sistemindeki mineraller, pH düzeyi, sıcaklık gibi koşullar olduğu saptanıp, bu bağlamda *in vitro* ortamda da GO ve MGO'nun oluşabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, *In Vitro*, Glioksal, Metilglioksal, Ekmek

ABSTRACT
INVESTIGATION OF THE PRELIMINARY OF ADVANCED
GLICATION END PRODUCTS IN DIFFERENT BREAD
VARIETIES WITH THE IN VITRO GASTROINTESTINAL
SYSTEM

Esra SERDAR

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa YAMAN

February, 2022 - 68 Pages

The aim of this study is to determine the bioaccessibility of different bread varieties using the *in vitro* gastrointestinal digestive system of glyoxal (GO) and methylglyoxal (MGO), which are the precursors of Advanced Glycation Products (AGE). 23 different types of bread used in the study were purchased from various regions across Istanbul in October 2020. GO and MGO amounts in different bread varieties were determined by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method at the beginning of and after the digestion. Initial GO amounts of bread and bread-like bakery products ranged from 54.8 to 180.4 µg/100 g, while MGO amounts ranged from 45.8 to 220.3 µg/100 g. The bioavailability of GO and MGO after *in vitro* digestion ranged from 183% to 761% and 104% to 1351%, respectively. It is thought that breads have high GO and MGO values due to their high carbohydrate and fat content, their exposure to high temperature heat treatment and low humidity. As a result of the study, it has been determined that the factors that increase the Maillard reaction and lipid oxidation are the conditions such as minerals in the digestive system, pH level, and temperature, and it is thought that GO and MGO may also occur *in vitro* in this context.

Keywords: Diabetes, *In Vitro*, Glyoxal, Methylglyoxal, Bread

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖN SÖZ	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTIMA LİSTESİ	xi
BİRİNCİ BÖLÜM	1
GİRİŞ	1
İKİNCİ BÖLÜM	3
LİTERATÜR TARAMASI	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı	3
2.1.2. DM Epidemiyolojisi	3
2.1.3. DM Semptom ve Tanı Kriterleri.....	4
2.2. Sınıflandırılması.....	5
2.2.2. TİP 1 Diyabet.....	6
2.2.3. TİP 2 Diyabet.....	7
2.2.4. Gestasyonel Diyabet	7
2.3. DM Komplikasyonları	8
2.3.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonlar	8
2.3.1.1. Hipoglisemi	9
2.3.1.2. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	9
2.3.1.3. Hiperglisemik Hiperosmolar Non-Ketotik Koma (HHNKK).....	10
2.3.1.4. Laktik Asidoz	11
2.3.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	11
2.3.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	12
2.3.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	12

2.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE).....	14
2.4.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşum Mekanizması	15
2.4.2. Diyabet ve AGE	16
2.4.3. AGE ve Diyet Kaynakları	17
2.4.4. Ekmek ve AGE	18
2.5. Biyoerişilebilirlik ve Biyoyararlılık	19
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	21
MATERYAL VE METOT	21
3.1. GO ve MGO'nun HPLC ile Tespiti.....	21
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	21
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	21
3.1.3. Çözeltilerin Hazırlanması	22
3.1.4. Analizin Yapılışı	23
3.1.5. HPLC koşulları	23
3.2. GO ve MGO'nun İn Vitro Gastrointestinal Sistem Analizi	23
3.2.1. Kullanılan Kimyasallar	24
3.2.2. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	24
3.2.3. Ağız, Mide, İnce Bağırsak ve Safra Solüsyonlarının Hazırlanması	25
3.2.4. Analizin Yapılışı	25
3.3. İstatistiksel Analiz.....	27
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	28
BULGULAR VE TARTIŞMA.....	28
4.1. Bulgular.....	28
4.2. Tartışma.....	33
BEŞİNCİ BÖLÜM.....	42
SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	56

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	5
Tablo 2.2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	6
Tablo 4. 1. Ekmek numunelerinin ana içerikleri ve makro besin miktarları.....	29
Tablo 4. 2. Başlangıçta ve in vitro sindirimden sonra numunelerde GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği.....	32



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: İn vitro gastrointestinal sindirim	34
Şekil 4. 1. Ekmek Çeşitlerinin CHO, protein, yağ miktarları (g/100 g)	30
Şekil 4. 2. Ekmek Çeşitlerinin Yağ Miktarları.....	30
sistemi metodu	26
Şekil 4.2: Örnek 16'nın HPLC Kromatogramı	33
Şekil 4.3: Sindirim Öncesi ve Sindirim Sonrası GO ve MGO Değerleri	37



SEMBOLLER LİSTESİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
kU	: Kilo birim
g	: Gram
Kg	: Kilogram
Dk	: Dakika
L	: Litre
μ l	: mikrolitre
Dl	: desilitre
M	: Molar
Mmol	: mili molar
mg	: Miligram
ml	:Mililitre
μ m	: mikrometre
Rpm	: Revolutions Per Minute (Dakikadaki devir sayısı)
U	: Unite
μ g	: Mikrogram

KISALTMA LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
APG	: Açlık Plazma Glukozu
α -DC	: Alfa Dikarbonil
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKI	: Vücut Kitle İndeksi
D-AGE	: Diyet Kaynaklı AGE
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DR	: Diyabetik Retinopati
DN	: Diyabetik Nöropati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GO	: Glioksal
GDM	: Gestasyonel Diyabet
HHNK	: Hiperglisemik Hiperosmolar non-ketotik Koma
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LADA	: Erişkinde Latent OtoimmünDiyabet
MGO	: Metilglioksal
MODY	: Erişkin Başlangıçlı Diyabet
MRP	: Maillard Reaksiyonu Ürünleri
NCD	: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar
OAD	: Oral Antidiyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi

PG : Plazma Glukozu
PUFA : Çoklu Doymamış Yağ Asili
PCOS : Polikistik Over Sendromu
T1 DM : Tip 1 Diyabet
T2 DM : Tip 2 Diyabet



BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

İndirgeyici şekerler ile proteinlerin, lipidlerin veya nükleik asitlerin serbest amino grupları arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonları sonucunda heterojen kompleks bileşik grubu olan ileri glikasyon son ürünleri (AGE)'ler oluşur (Uribarri ve diğerleri, 2010). Reaksiyonun ilk aşamasında, indirgeyici şekerlerin (örn. Glikoz, fruktoz, riboz) karbonil grubu ile proteinlerin serbest amino grupları arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda geri dönüşümlü ve kararsız Schiff bazı oluşur (Tamanna ve Mahmood, 2015). Schiff bazı, birkaç gün içinde daha kararlı ve geri dönüşümlü olan Amadori ürünlerini (erken glikasyon ürünleri olarak da bilinir) oluşturur. Amadori ürünleri, oksidasyon, dehidrasyon ve bozunma yolları ile daha ileri yapısal değişikliklere uğrayarak oldukça kararlı AGE bileşiklerini oluşturmaktadır. AGE öncülleri olan glioksal (GO) ve metilglioksal (MGO) gibi α -dikarbonil bileşikleri (α -DC'ler), Amadori ürünlerinin Maillard Reaksiyonu (MR) yoluyla bozunmasının bir sonucu olarak da oluşabilirler (Kroh, 1994). Maillard reaksiyonunun yanı sıra oksidatif stresteki bir artışla glukozun otooksidasyonu, karamelizasyon, lipid peroksidasyonu ve polyol yolu da AGE'lerin oluşumu için bilinen diğer yollardır (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010).

Besin maddeleri, pişirme yöntemleri, pişirme süresi ve yiyecek türlerindeki farklılıklar nedeni ile tüketilen diyet türü vücutta AGE birikiminde önemli bir etkiye sahiptir (Foroumandi, Alizadeh ve Kheirouri, 2020) . Endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere AGE'ler iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Endojen AGE'lerin çoğunluğu kendiliğinden oluşur ve fizyolojik metabolizma ve normal yaşlanma sırasında vücutta birikir (Kosmopoulos, Drekolias, Zavras, Piperi ve Papavassiliou, 2019a). Eksojen AGE'lerin kaynakları ise sigara ve AGE içeriği yüksek olan besinlerin tüketilmesidir. Yapılan son araştırmalar, işlenmiş gıdalar, yağlar ve rafine karbonhidratlar açısından zengin modern ve Batı diyetlerinin artan AGE'lere maruz kalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Gıda içeriğinin yanı sıra gıdaların üretim aşamasında uygulanan ısı işlem, pişirilme yöntemleri ve pişirme süresi de AGE oluşumunu etkilemektedir (B. Yılmaz ve Karabudak, 2016a). Kızartma, kavurma, fırınlama, ızgara gibi kuru ısı kullanan gıda işleme ve pişirme yöntemleri, kaynatma veya buharda pişirme gibi daha yüksek su içeriğine sahip, düşük sıcaklıkları daha

uzun süre kullanan tekniklere kıyasla daha fazla AGE oluşumuna neden olur (Snelson ve Coughlan, 2019).

Sindirim sistemi koşulları da AGE'lerin oluşumunu etkileyen bir diğer faktördür. PH, mineraller, sıcaklık gibi sindirim sistemi koşullarına bağlı olarak AGE'lerin oluşumu artabilir veya azalabilir. Amino gruplarının asidik şartlarda protonlanması ve glikozilamin oluşumunun engellenmesi sebebiyle Maillard Reaksiyonu, asidik çözeltilerde daha yavaş gerçekleşirken yüksek pH ortamında daha yavaş gerçekleşmektedir (Nowotny, Jung, Höhn, Weber ve Grune, 2015). Aynı zamanda mide suyunun pH'ının düşük olması ve çiğneme sırasında oksijen alımı gibi faktörler lipid oksidasyon sürecini artırabilir.

AGE'lerin vücutta birikmeleri, proteinlerin *in vivo* enzimatik olmayan glikasyonuna, hücre içi hasara, hücresel işlevde bozulmaya ve hücre ölümüne yol açabilir. AGE'ler aynı zamanda Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve diğer kronik hastalıklar gibi çeşitli kronik hastalıkların gelişmesine neden olmaktadır. AGE'ler insan sağlığını tehdit eden potansiyel olarak toksik moleküller olduğundan AGE'lerin *in vivo* olarak endojen oluşumlarını ve birikimlerini azaltmalı, oluşabilecek kronik hastalıklar önlenmelidir (Song, Liu, Dong, Wang ve Zhang, 2021). Bu bağlamda, gıdaların içerdiği AGE miktarını ve *in vitro* sindirim sisteminde AGE oluşumunu bilmek önemlidir.

Temel bileşen olarak buğday unu, maya, tuz, şeker ve su karışımından elde edilen fermente ve mayalı bir gıda olarak tanımlanan ekmek, yüzyıllar boyunca insan beslenmesinde en çok tüketilen temel gıdalardan biridir (Pauline et al. 2020, Cauvain 2015b). Karbonhidrat ve yağ ekmek içeriğinde önemli bir role sahiptir. Ekmek çeşitlerinin içerisinde yer alan tahin ve susam gibi malzemeler zengin doymamış yağ asitleri kaynaklarıdır. Yağ bileşimi, özellikle çoklu doymamış yağlar doymuş yağlardan daha fazla lipid peroksidasyonu riski oluşturmaktadır (Szawara-Nowak, Koutsidis, Wiczowski ve Zieliński, 2014a). Lipit peroksidasyonu dışında, şeker otooksidasyonu, yüksek sıcaklık, pişirme süresi ve düşük nem de ekmek ürünlerinde AGE'lerin oluşumunu arttırabilir. Bu nedenle bu çalışma, ekmek çeşitlerinin ileri glikasyon son ürünlerin öncüllerinin (GO ve MGO) miktarlarını ve *in vitro* sindirim sonrası biyoerişilebilirlik düzeylerini belirlemek amacı ile yapılmıştır.

İKİNCİ BÖLÜM

LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı

Diyabetes Mellitus (DM), pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin yeterince (kan şekerini veya glikozu düzenleyen hormon) üretilmediğinde veya üretilen insülini vücut yeterince kullanamadığında ortaya çıkan, glukotoksisitenin etkisiyle ciddi komplikasyonlara sebep olabilen, sürekli tıbbi bakım gerektiren metabolik bir hastalıktır (Conti ve diğerleri, 2017; Doherty, 2015). Diyabet; yaşam boyu devam eden, akut ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) komplikasyonları ile kişinin yaşam kalitesini düşüren; hem hastayı hem yakınlarını hem de toplumu ilgilendiren, maliyeti yüksek, toplumsal ve sosyal bir hastalıktır (C. Yılmaz, 2002).

Birleşmiş Milletler Genel Kurulu, 2011 yılında New York'ta toplanmış ve bulaşıcı olmayan hastalıkların (NCD) önlenmesine yönelik ulusal ve küresel sorumlulukların güçlendirilmesi için siyasi bir beyanname hazırlamıştır. Beyannamenin bir parçası olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne liderlik rolü verilmiş ve 2013 yılında DSÖ tarafından kabul edilen "2013-2020 Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü için Küresel Eylem Planı" oluşturulmuştur. Dünya liderleri tarafından bu eylem planına göre diyabet, kontrol edilmesi gereken dört öncelikli hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir (Damasceno, 2016).

2.1.2. DM Epidemiyolojisi

Önümüzdeki 20 yıl içerisinde hızlı bir artış göstererek bir milyar insanı etkilemesi beklenen diyabet hastalığı en önemli halk sağlığı sorunları arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization WHO)'nün 2006 yılındaki kronik hastalıklar raporunda en fazla görülen kronik hastalıkların başında diyabetin olduğu yayımlanmıştır. Bu nedenle diyabet 'pandemi' olarak tanımlanmaktadır (Olgun N, Yalın H, 2011).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yayımladığı son atlasa göre dünyada 2019 yılında 463 milyon diyabetli birey olduğu ve 2030'da bu sayı 578 milyona çıkarken; 2045 yılına gelindiğinde ise 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Avrupa toplumuna bakıldığında 2019 yılında 59 milyon diyabetli birey olduğu ve bu sayı 2030 yılında 66 milyona çıkarken; 2045 yılına gelindiğinde ise 68 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Saeedi ve diğerleri, 2019).

Ülkemizde diyabet hastalığına sahip yetişkin (20-79 yaş) nüfustaki birey sayısı 1998 yılına bakıldığında 2,5 milyon iken 2013 yılında 7 milyon kişiye ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tahminlerine göre Türkiye'de diyabet hastalığına sahip kişi sayısı 2035 yılına gelindiğinde yaklaşık 12 milyon kişiye ulaşacaktır (Women, 2019).

Pek çok ülke ve bölgede diyabet hastalığının prevalansındaki hızlı ve kontrolsüz artışın temel nedenleri arasında sağlıksız beslenme, yaşlı nüfusun artması ve hızlı kentleşme ile hareketsiz yaşam tarzına yönelik dramatik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan obezite ve fiziksel inaktivite gösterilmektedir (Diabetes, 2010).

2.1.3. DM Semptom ve Tanı Kriterleri

Poliüri/noktüri (çok/sık idrara çıkma), polidipsi (çok susama), polifaji (fazla yeme), çabuk yorulma, halsizlik, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı sık görülen semptomlar iken; bulanık görme, ağız kuruluğu, kaşını ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları daha az görülen semptomlar arasındadır (AZAL ve diğerleri, 2018).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir (Dinççağ, 2011). Aşikar DM tanısı için Tablo 1'deki dört tanı kriterinden birini sağlaması yeterli iken; İzole BAG, BAG + BGT ve İzole BGT ve tabloda gösterilen iki kriteri de sağlamaları gerekir.

Tablo 2.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + Aşık DM
				BGT
APG (≥8 açlıkta)	≥126 mg/dl	100 – 125 mg/dl	< 100 mg/dl	100 – 125 mg/dl
OGTT St PG (75 glukoz)	2. ≥200 mg/dl	< 140 mg/dl	140 – 199 mg/dl	140 – 199 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + DM Semptomları	-	-	-
A1c	≥%6.5	-	-	- %5.7 – 6.4 (39 – 47 mmol/mol)

DM: Diabetes Mellitus, APG: Açlık Plazma Glukozu, 2. St PG: 2. Saat Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

KAYNAK: (Dinççağ, 2011)

Buna göre, diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değer in üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (Dinççağ, 2011).

2.2. Sınıflandırılması

Diyabet dört klinik tipte sınıflandırılmaktadır. Bunlardan üçü tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) primer formları iken, diğer spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (Dinççağ, 2011).

Tablo 2.2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır) A. İmmün aracılıklı (tip 1a) B. İdiyopatik (tip 1b)
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) ve diğer bozukluklar B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Lipoatrofik diyabet, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall sendromu, tip A insülin direnci ve diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati, Kistik fibroz, Neoplazi, Pankreatit ve diğerleri D. Endokrinopatiler • Cushing Sendromu, Akromegali, Feokromositoma, Glukagonoma ve diğerleri E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Glukokortikoidler, B-adrenerjik agonistler, Tiyazid grubu diüretikler ve diğerleri F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları, Stiff - man sendromu ve diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Wolfram (DIDMOAD) sendromu, Turner, Klinefelter, Down sendromu ve diğerleri H. İnfeksiyonlar • Konjenital rubella, CMV, Koksaki B ve diğerleri (adenovirüs, kabakulak)

2.2.2. TİP 1 Diyabet

Juvenil Diyabet olarak da bilinen Tip 1 Diyabetes Mellitus, pankreas beta (β)- hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün ya da otoimmün dışı nedenlerden dolayı harabiyeti sonucunda meydana gelen mutlak insülin yetmezliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik hastalıktır. Tip 1 diyabetin ortaya çıkmasının sebepleri arasında genetik faktörlerin yanı sıra net olarak ortaya konmamış birçok çevresel faktörün de rol oynadığı düşünülmektedir (Care ve Suppl, 2018).

Genel olarak çocuk ve genç yaştaki kişilerde görülürken son yıllarda erişkin bireylerde tespit edilen Tip1 diyabet formu (LADA-Erişkinde Latent Otoimmün

Diyabet) artış göstermektedir (Ferrer ve Dulsat, 2008). Diyabetin bu türünde insülin pankreasta hiç üretilmediği veya çok az üretildiğinden dolayı tedavinin temeli enjeksiyon veya insülin pompası yardımı ile insülin eksikliğinin giderilmesidir. Öldürücü hastalıklar arasında yer alan tip 1 diyabet insülin tedavisinin uygulanmaya başlanması ile birlikte kronik hastalıklar grubuna alınmıştır (Yılmaz, 2021).

2.2.3. TİP 2 Diyabet

İlk başlarda “insüline bağımlı olmayan diyabet” veya “erişkin başlangıçlı diyabet” olarak bilinen Tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının %90’dan fazlasını oluşturarak dünyada en sık görülen diyabet türüdür. Tip 2 diyabet, insülin yetmezliğinden ziyade insülin direnci ve β -hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak bozulmuş insülin sekresyonu ile ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize çok faktörlü bir metabolik bozukluktur (Sena, Bento, Pereira ve Seiça, 2010). Genellikle 40 yaş üzeri yetişkinlerde görülür fakat son yıllarda atmış sağlıksız beslenme alışkanlığı, fiziksel hareketsizliğe bağlı olarak sedanter yaşam ile obezitenin artması sonucu çocuk ve ergen popülasyonunda da görülme sıklığı artmıştır (Kharroubi, 2015).

Tip 1 diyabetli kişilerin aksine, tip 2 diyabetli kişilerin tanı aldıktan sonra yaşamları boyunca insüline ihtiyacı yoktur. Sağlıklı ve dengeli beslenme, sağlıklı vücut ağırlığını koruma, yeterli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliği diyabetik komplikasyonların gelişmesini büyük oranda önleyecektir (Ramachandran, 2014). Yaşam tarzı değişikliğinin yeterli olmadığı durumlarda oral anti diyabetik (OAD) ilaçlara veya insülin tedavisine başlanır (Taştekin, Atasever, Adigüzel, Keleş ve Taştekin, 2006).

2.2.4. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM), daha önce olmayıp ilk defa gebelik sürecinde ortaya çıkan diyabet türüdür ve genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra (ikinci veya üçüncü trimesterinde) plasenta hormonlarının salgılanmasıyla insülin direncinin artmasına bağlı olarak gelişir. Gebelerin çoğunluğunda bu problem gebelik sonrası yok olurken yaklaşık %10’unda doğumdan sonra da glukoz toleransının anormalliği devam ederek tip 2 diyabet gelişmektedir (Buchanan, Xiang ve Page, 2012). GDM’nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle GDM, gebelik

sırasında gelişen insülin direnci ve pankreatik β -hücre işlev bozukluğunun neden olduğu geçici bir glukoz intoleransı biçimidir (Choudhury ve Devi Rajeswari, 2021).

Hamilelik öncesinde gelişen DM, hamilelik öncesi annenin vücut kitle indeksinin (BKI) ≥ 30 kg/m², iri bebek doğumu (doğum ağırlığı > 4500 g veya > 90 . persentil), birinci derece akrabalarda Tip 2 DM teşhisi, annenin yaşının 40 ve üzerinde olması ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi faktörler GDM görülme sıklığını arttıran faktörlerdendir. Bu GDM risk faktörlerinden herhangi birine sahip hamile kadınlar için, 24-28. gebelik haftalarında rutin olarak GDM taramaları yapılır (Karasneh ve diğerleri, 2021). GDM için mevcut tedaviler arasında diyet yaşam tarzı müdahaleleri, yemek planlaması ile tıbbi beslenme tedavisi ve günde 30 dakika orta düzeyde fiziksel aktiviteler yer almaktadır. Bu yöntemler ile tedavi hedefleri karşılanamazsa insülin veya metformin gibi diğer ilaç tedavileri başlatılabilir (Tripathy, Murugesan, Natarajan, Ramraj ve Mohapatra, 2022).

2.3. DM Komplikasyonları

Diabetes Mellitus'un komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Dünya çapında artan diyabet prevalansı ile birlikte diyabetle ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak gelişen morbidite, mortalite ve bu durumun sonucu olarak artan bakım maliyetleri ciddi bir küresel halk sağlığı sorununa neden olmaktadır (Eroğlu, 2021).

2.3.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

DM'nin akut komplikasyonları 4 başlık halinde incelenir;

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik koma (HHNKK)
- Laktik asidoz

2.3.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, diyabet için farmakolojik tedavilerin en önemli ve en korkulan komplikasyonudur (Amiel, 2009). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından hipoglisemi, kandaki glikoz miktarının 70 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır. ADA'nın hipoglisemi sınıflandırmasına göre, 54 mg/dL'nin üzerindeki kan şekeri 1. derece hipoglisemi, 54 mg/dL'nin altı ise 2. derece hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. 2. Derece hipoglisemide nörolojik hipoglisemi semptomları başlamakta ve hipogliseminin acil engellenmesi gerekmektedir (Association, 2010). Hipogliseminin ilerlemesini fazla insülin dozu uygulanması, insülini uygulama sırasında yapılan hatalar, ağır ve aşırı yapılan egzersizler, oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması ve öğünlerde yeteri miktarda karbonhidrat alamama gibi birçok faktör etkilemektedir (Olgun, 2002). Titreme, soğuk terleme, baş dönmesi, acıkma, bulantı, bulanık görme, çarpıntı, baş ağrısı anksiyete, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu ve konuşmada güçlük gibi belirtileri vardır (Gündoğdu, 2016). Hipoglisemi, insülin kullanan DM'li hastalarda insülin kullanmayan hastalara oranla daha sık görülmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda hipoglisemi, insülin eksikliğine bağlı gecikmiş glukagon yanıtı ile ilişkilidir. Diyabet yaşı yüksek olan T2DM hastalarında ise insülin rezervlerindeki azalma ile hipoglisemi insidansı artmaktadır. Hipoglisemiye bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek için hastalara, alkol tüketiminin sınırlandırılması, diyet tedavisi, egzersiz programı ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir.

2.3.1.2. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz (DKA), tip 1 diabetes mellitusun (T1 DM) yaşamı tehdit eden ancak önlenebilen komplikasyonudur (Li ve diğerleri, 2021). DKA hiperglisemi, ketozis ve asidoza sebep olan insülin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonlar, insülin tedavisini kesme, enjeksiyon uygulama hataları, insülinin son kullanma tarihinin geçmiş olması, alkol ve serebrovasküler sorunlar DKA'ya sebep olabilir. Hastaların klinik bulguları; genellikle hafif dalgalılık ya da derin komaya kadar görülebilen bilinç bozukluğu, asidotik solunum, karın ağrısı, nefeste aseton kokusu, deri turgorunda azalma, mide bulantısı, kusma, hipotansiyon ve taşikardidir (S. Çelik, 2009). Hastaların bir kısmı ilk başlarda mekanizması net olmayan karın

ağrısı semptomlarını göstermekte ve bu durum klinik pratikte çok kolay yanlış teşhis edilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle diyabetik ketoasidozlu hastalarda erken tanı ve aktif tedavi mortalite ve morbidite riskini azaltmak için özellikle önemlidir (Xu, Hui, Xia, Chen ve Deng, 2021).

DKA için tanı kriterleri arasında;

- PG > 200 mg/dl olan hiperglisemi
- Arterial pH < 7.30
- Ketonemi ve ketonüri (orta veya ağır)
- Serum bikarbonat (HCO₃) düzeyi ≤ 15 mEq/l
- Vücutta ketonların varlığı yer almaktadır.

DKA tedavisinde hedef; dolaşım ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolaritesini normal sınırlara getirmek, elektrolit dengesini sağlamak, hiperglisemiyi önlemek ve DKA'ya eşlik eden hastalıkları tedavi etmektir (AKDEMİR, 2021; Gündoğdu, 2016).

2.3.1.3. Hiperglisemik Hiperosmolar Non-Ketotik Koma (HHNKK)

Diyabet teşhisi konulmuş hastalarda en ciddi hiperglisemik komplikasyonlardan biri olan Hiperglisemik Hiperosmolar Non-Ketotik Koma (HHNKK), insülin salgısının yokluğu ya da yeteri kadar salgılanamadığı durumlarda şiddetli hiperglisemi ile karakterizedir. Yetişkinlerde görülen mortalite oranı yaklaşık olarak %10-15'tir (Fayfman, Pasquel ve Umpierrez, 2017). HHNKK, ketonemi, dehidratasyon ve metabolik asidoz gibi komplikasyonların şiddetine göre farklılık gösterir ve bu komplikasyonların arasında en önemlisi dehidratasyondur. Kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, serebrovasküler hastalıklar, alkol ve travma HHNKK'nin oluşum nedenleri arasındadır. Plazmada veya idrarda keton cisimlerinin olmaması, yüksek plazma glukoz seviyeleri ve osmolarite ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir (Olgun, 2003).

HHNKK tanı kriterleri arasında;

- PG > 600 mg/dL (33.3 mmol/L)
- Serum karbondioksit konsantrasyonunun [CO₂] > 15 mmol/L olması yer almaktadır (Rosenbloom, 2010).

HHNK ile birlikte taşikardi, hipotansiyon, deri ve mukozalarda kuruluk ve şuur bulanıklığı gibi nörolojik bulgular görülebilmektedir. HKNK tedavi planı, dokuların, organların ve hücrelerin kan akışını sağlaması için dolaşım sisteminde gerçekleşebilecek bozukluğun önlenmesini; hiperglisemiyi, ketozisi, elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesini ve tetikleyicileri ortadan kaldırılmayı amaçlar (Fayfman ve diğerleri, 2017).

2.3.1.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz, genellikle karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar, hücreler tarafından yetersiz oksijen alınması veya aerobik solunum için mevcut oksijenin kullanılmaması ile ortaya çıkmaktadır. Anaerobik solunumdaki artış, fazla laktat üretimine neden olmaktadır. Laktat birikimi sonucunda laktik asidemi gelişmektedir. Bu durum karaciğer ve böbrek klirensinin azalması nedeni ile hastalarda yaygın olarak görülmektedir (Sajid, Khan ve Hanif, 2018).

Laktik asidoz tanı kriterleri;

- laktat seviyesi > 4 mmol/L ve
- pH < 7,35 olmasıdır.

DM hastalığına sahip kişilerde laktik asidoz riski %10'dan daha düşüktür ve genellikle sepsis veya dehidratasyona bağlı olarak doku hipoksisi nedeni ile oluşmaktadır. Laktik asidoza özgü ayırt edici özellik olmadığından belirti ve semptomlar büyük oranda altta yatan etiyolojiye bağlı olarak belirlenecektir. Laktik asidoza sahip hastalar septik şok, kardiyojenik şok veya hipovolemik şok gibi kritik durumlar nedeni ile risk altındadırlar (Fayfman ve diğerleri, 2017).

2.3.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

Diyabet teşhisi konulduktan sonra iyi takip ve tedavi yapılmadığında zamanla çeşitli organ ve sistemlerin çalışmasında bozukluklar meydana gelmektedir. Kan şekeri düzeyinin uzun süre düzensiz ve yüksek seyretmesi sonucu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir (Karadakovan ve Aslan, 2014).

2.3.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabet hastalığına sahip kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır ve bu nedenle arterosklerotik damar hastalığı oluşum riskini de arttırdığı düşünülmektedir (Fowler, 2011). Vücuttaki arter duvarının daralmasına sebep olan ateroskleroz süreci, makrovasküler hastalıklardaki temel patolojik mekanizmadır. Kronik inflamasyon, periferik veya koroner vasküler sistemde arter duvarındaki hasardan kaynaklı aterosklerozun oluştuğu düşünülmektedir. Arteroskleroz bireyde akut vasküler enfarktüs riskinin oluşmasına sebep olur (Boyle, 2007).

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH), en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığının (KAH) oluşma riski, diyabetli olmayan diğer bireylere göre 2 - 4 kat daha yüksektir (Gündoğdu, 2016).

Tip 2 diyabetlilerde genel olarak gözlemlenen hiperlipidemi, abdominal obezite, hipertansiyon gibi faktörler kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. İyi bir glisemik kontrolün kardiyovasküler riskleri azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Mehta, 2015).

2.3.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

a) Nefropati

Son dönem böbrek hastalığının en sık nedeni olan diyabetik nefropati, başlıca intraglomerüler arteriollerin hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Dünya çapında erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetli kişilerin %20 ile %40'ında nefropati gelişmektedir (Recommendations, 2015). Nefropatinin ilerlemesi sonucunda son dönem böbrek yetersizliği gelişmektedir Böbrek yetmezliği, Tip 1 diyabetli hastalarda tip 2 diyabetli hastalara göre daha sık oluşsa da, prevalansının yüksek olmasından dolayı tip 2 diyabet, diyabetik nefropatilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı ve kötü glisemik kontrol diyabetik nefropatinin gidişatını etkileyen faktörlerdir. Diyabet tanısıyla birlikte saptanabilen

nefropatide en erken ve klinik olarak takip sürecinde en iyi kullanılabilen bir bulgudur mikroalbüminüridir (Almdal ve Norgaard, 1994). 3-6 ay ara ile yapılan iki ölçümlerde 24 saatlik idrarda albümin atılımının 30-299 miligram arasında olması ile tanı konulmaktadır. 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan ve tüm tip 2 diyabetlilerde, nefropatinin erken evrede teşhis edilebilmesi amacıyla mikroalbüminüri taraması yapılmalıdır.

b) Retinopati

Diyabetik Retinopati (DR), kronik hipergliseminin sebep olduğu retinada ilerleyici vasküler bozulmalarla karakterizedir (Janghorbani, Jones ve Allison, 2000). Kapiller göz damarlarında hasar oluşması ve retinanın beslenememesi DR'nin temel sorunudur. Diyabetli hastaların en az üçte biri diyabetle ilişkili bir göz hastalığından muzdariptir ve bu hastalıklar arasında en sık görüleni diyabetik retinopatidir (Jenkins ve diğerleri, 2015). Hastaların yaklaşık %2'sinde retinopatiye bağlı olarak körlük oluştuğu bilinmektedir (Özcan, 2002; Taş, Bayraktar, Erdem, Sobaci ve Uçar, 2005). DR, erken evrelerde büyük oranda asemptomatik olsa da nöral hasar ve klinik oralarak mikrovasküler değişiklikler ilerlemeye devam eder. DR'yi önlemenin tek stratejisi hipergliseminin kontrolü olduğundan hiperlipidemi ve hipertansiyonun da erken teşhisi çok daha önemli hale gelir (Safi, Safi, Hafezi-Moghadam ve Ahmadiéh, 2018). Oksidatif stres, sitokinler, büyüme faktörleri gibi çeşitli etmenler retinopati gelişimine neden olurken, hiperglisemi, hiperlipidemi, puberte, anemi ve diyabet süresi gibi çeşitli etmenler de retinopatinin ilerlemesine sebep olmaktadır (Daniel Petrovič, 2013; Hammoudi ve diğerleri, 2021).

Diyabetik retinopatinin en önemli tedavisi korunmadır. Yoğun glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve kan şekeri seviyelerinin kontrolü retinopati gelişimini belirgin olarak geciktirir veya mevcut retinopatinin ilerlemesini yavaşlatır.

c) Nöropati

Duyusal nöropatinin en sık görüldüğü diyabetik nöropati (DN), otonomik, motor ve duyuşal sinir lezyonlarından oluşur. DN'nin ana klinik özellikleri, ekstremitelerde yoğun uyuşukluk, güçsüzlük ve kas atrofisi, şiddetli ağrı ve tendon reflekslerinin zayıflaması veya tamamen kaybı gibi semptomlar gösterir. DN'nin ilerleyen

süreçlerinde distal uzuvlarda hareket ve duyu kaybı, ayak ülserleri, enfeksiyon ve diğer durumlarda amputasyon ile sonuçlanır (Alkhalaf, Hussein ve Hamza, 2020). Fokal, distal simetrik, proksimal motor ve otonom nöropati olmak üzere 4 tipi vardır. Diyabetik nöropatilerde en sık görülen biçimi distal simetrik polinöropatidir (Cecil, Goldman ve Schafer, 2012).

Yeni diyabet tanısı almış bireylerde nöropati prevalansı yaklaşık %8 iken, uzun süredir diyabeti olan bireylerde nöropati prevalansının %50'nin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetin en sık görülen komplikasyonudur ve insidansı yaşla birlikte artar (Deli, Bosnyak, Pusch, Komoly ve Feher, 2013).

Diyabetik komplikasyonların oluşumunda rol oynayan faktörler, poliol 13 yolunun artan aktivitesi, glikosilasyon ürünü aktivitesi ve sinir liflerinin yıkımı ile nöropati oluşumunda da etkiliydi. Çalışmalar oksidatif stresin de güçlü bir faktör olduğunu göstermiştir. Diyabetik nöropatinin erken tedavisi, sıkı kan şekeri kontrolü ve takibi gerektirir. Çalışmalar, yoğun tedavinin nöropati başlangıcının %70'ini ve erken nöropati ilerlemesinin %57'sini yavaşlatabileceğini göstermiştir (Tsfaye et al. 2010, Mehta 2015).

2.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

İleri Glikasyon Son Ürünleri ilk kez 1912 yılında Fransız bilim insanı Louis-Camille Maillard tarafından bazı besinlerin kahverengileşme/esmerleşme reaksiyonu olarak tanımlanmıştır. Bu reaksiyon keşfeden bilim insanına ithafen “Maillard Reaksiyonu” olarak isimlendirilmiştir. Bu reaksiyon sıklıkla gıdaların işlenmesi veya pişirilmesi sırasında meydana gelir ve çok sayıda kimyasal üretir. Maillard reaksiyon ürünleri (MRP'ler) olarak adlandırılan bu kimyasal ürünler, gıdaların lezzeti, rengi ve aroması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Yokoyama ve diğerleri, 2021).

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), indirgeyici şekerler ile proteinlerin, lipidlerin veya nükleik asitlerin serbest amino grupları arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonları sonucu oluşan heterojen kompleks bileşik grubudur (Uribarri ve diğerleri, 2010).

AGE'ler sadece protein ve şekerin endojen glikasyonu ile değil, aynı zamanda gıda işleme sırasında yüksek sıcaklıkta Maillard reaksiyonu ile de üretilir. Glioksal (GO), metilglioksal (MGO), 3-deoksiglukozon (3-DG) ve 2,3-bütandion (2,3-BD) gibi dikarbonil bileşikleri, AGE oluşumu için önemli öncülerdir (Lan ve diğerleri, 2020). Aktif a-dikarbonil bileşikleri, kararlı AGE bileşikleri oluşturmak için uzun ömürlü proteinlere ve bağ dokusu matrisinin veya bazal membranın yapısal bileşenlerine kovalent olarak bağlanır. Bu durumun insülin direncine yol açabileceği ve hücreler tarafından glikoz alımını azaltabileceği belirtilmiştir (Nowotny ve diğerleri, 2015).

AGE'ler insan sağlığını tehdit eden potansiyel olarak toksik moleküllerdir. AGE'lerin vücutta birikmeleri, proteinlerin in vivo enzimatik olmayan glikasyonu, ikincil yapılarını değiştirebilir, hücre içi hasara, hücresel işlevde bozulmaya ve nihayetinde hücre ölümüne yol açabilir. AGE'ler aynı zamanda Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve diğer kronik hastalıklar gibi yaşa bağlı çeşitli kronik hastalıkların gelişmesine neden olmaktadır. Bu nedenle AGE'lerin in vivo olarak endojen oluşumlarını ve birikimlerini azaltmak, oluşabilecek kronik hastalıkları önlemek ve kontrol etmek önemli bir husus haline gelmiştir (Song ve diğerleri, 2021).

2.4.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşum Mekanizması

Hodge, MR yolu ile AGE'lerin oluşumunu ilk, orta ve son aşama olmak üzere üç aşamada tanımladı. İlk aşamasında, indirgeyici şekerlerin (örn. glikoz, fruktoz, riboz) karbonil grubu ile proteinlerin serbest amino grupları arasındaki yoğunlaşma reaksiyonu sonucunda geri dönüşümlü kararsız Schiff bazı oluşur (Tamanna ve Mahmood, 2015). Schiff bazı, azotun hidrojene bağlı olmadığı bir karbon-azot çift bağına sahip bir bileşiktir. Bu ilk adımın başlaması, glikoz konsantrasyonuna bağlıdır ve saatler içinde gerçekleşir. Schiff bazı, birkaç gün içinde daha kararlı ve geri dönüşümlü olan Amadori ürünlerini (erken glikasyon ürünleri olarak da bilinir) oluşturur (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010). Ara aşamanın çeşitli ürünleri, yüksek derecede doymamış ve polimerizasyona yatkın olan renksiz veya sarı türevlerdir (Poulsen ve diğerleri, 2013). Üçüncü ve son aşamada ise Amadori ürünleri oksidasyon, dehidratasyon ve bozunma yoluyla daha ileri yapısal değişikliklere uğrayarak oldukça kararlı AGE bileşiklerini oluşturmaktadır. Bu süreç

haftalar veya aylar içinde gerçekleşir ve geri dönüşü yoktur. 1-deoksiglukoz, 3-deoksiglukoz (3-DGO), glioksal (GO) ve metilglioksal (MGO) gibi α -dikarbonil bileşikleri (α -DC'ler), AGE öncüleridir ve Amadori ürünlerinin MR yoluyla bozunmasının bir sonucu olarak da oluşabilirler (Kroh, 1994).

Maillard reaksiyonunun yanı sıra oksidatif stresteki bir artışla glukozun otooksidasyonu, lipidlerin dikarbonil türevlerine peroksidasyonu ve polyol yolu, AGE'lerin oluşumu için bilinen diğer yollardır (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010).

2.4.2. Diyabet ve AGE

Diyabet hastalığına sahip bireylerde hiperglisemi nedeni ile AGE oluşumu ve birikimi meydana gelmektedir. Birçok hücrede AGE'lerin varlığı ve birikimi, hücre içi ve hücre dışı yapı ve işlevi etkiler. AGE'ler, zarar verici potansiyelleri nedeniyle, AGE'lerin T2 DM ve diyabetik komplikasyonların patogenezinde rol oynamaktadır (Nowotny, Schröter, Schreiner ve Grune, 2018). AGE'lerin diyabet komplikasyonlarına iki şekilde neden olduğu düşünülmektedir. Bunlar, hücre dışı matrisin bazal membranında moleküller arasında çapraz bağların oluşması ve RAGE bağlanması nedeniyle çeşitli komplikasyonlara yol açmasıdır (Goldin, Beckman, Schmidt ve Creager, 2006).

AGE oluşumu normal şeker konsantrasyonlarında yavaş gerçekleşir, ancak hiperglisemi varlığında ve oksidatif stresin artan konsantrasyonu nedeniyle AGE oluşumu hızlanmaktadır (Bierhaus, Hofmann, Ziegler ve Nawroth, 1998).

Modern tarzda beslenme alışkanlıkları, işlenmiş ve paketli gıdalar eksojen AGE'lerin ana kaynaklarıdır (Goldberg ve diğerleri, 2004). Hiperglisemi kontrolü ve düşük AGE içerikli diyet uygulaması, dolaşımdaki AGE seviyelerinde azalma ile birlikte oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerde de azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010).

Hücre ve hayvan çalışmaları, fazla miktarda alınan eksojen AGE'lerin, β -hücre hasarına ve dolayısıyla tip 1 ve tip 2 diyabetin gelişmesine ve komplikasyonlarına yol açabileceğini düşündürmektedir (Zhao ve diğerleri, 2009).

2.4.3. AGE ve Diyet Kaynakları

AGE'ler endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Endojen AGE'lerin çoğunluğu kendiliğinden oluşur ve fizyolojik metabolizma ve normal yaşlanma sırasında, esas olarak Maillard reaksiyonu olarak bilinen proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu yoluyla, Polyol yolu yoluyla ve uzun süreli oksidatif stres varlığında meydana gelmektedir (Kosmopoulos, Drekolias, Zavras, Piperi ve Papavassiliou, 2019b).

Eksojen AGE'lerin kaynakları ise sigara ve AGE içeriği yüksek olan besinlerin tüketilmesidir. Sigara dumanı, oldukça reaktif olan ve sigara içenlerde gözlenen serum ve dokuda artan AGE birikimine katkıda bulunabilecek AGE'lerin oluşumuna yol açan glikasyon ürünleri içerir.

Herkes, diyet kalitesini etkileyebilecek farklı özelliklere sahip besin bileşenleri ve besin bileşenlerinin karmaşık kombinasyonlarına sahip yemekler yoluyla çeşitli yiyecekleri tüketir. Yapılan son araştırmalar, işlenmiş gıdalar, yağlar ve rafine karbonhidratlar açısından zengin modern ve Batı diyetlerinin artan AGE'lere maruz kalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Besin maddeleri, pişirme yöntemleri, pişirme süresi ve yiyecek türlerindeki farklılıklar nedeni ile tüketilen diyet türü vücutta AGE birikimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Foroumandi ve diğerleri, 2020). Gıdaların ısı işlemi, gıda ürünlerinin aromasını ve lezzetini iyileştiren AGE'ler, Maillard reaksiyon ürünlerinin üretilmesiyle sonuçlanır (Poulsen ve diğerleri, 2013). Kuru ısı (kızartma, kavurma, fırınlama, ızgara, barbekü) kullanan gıda işleme ve pişirme teknikleri, kaynatma veya buharda pişirme gibi daha yüksek su içeriğine sahip, düşük sıcaklıkları daha uzun süre kullanan tekniklere kıyasla daha fazla AGE oluşumuna neden olur (Snelson ve Coughlan, 2019). Örneğin, ısı işlem görmüş gıdalardaki AGE seviyeleri, işlem görmemiş gıdalardakinden 10-100 kat daha yüksektir (Song ve diğerleri, 2021). Doğru pişirme yönteminin seçilmesi ve doğru zaman-sıcaklık ilişkisinin ayarlanması diyetsel AGE (d-AGE) oluşumunu azaltabilir.

Yüksek yağ ve protein içeriğine sahip hayvansal kaynaklı gıdalar, yüksek antioksidan, su ve vitamin içeriğine sahip bitkisel kaynaklı gıdalardan çok daha yüksek AGE içeriğine sahiptirler (Song ve diğerleri, 2021).

Gıdaların ısıtılması, pişirilme yöntemi ve pişirme süresinin yanı sıra besin kompozisyonu, nem ve pH gibi etmenler de AGE oluşumunu etkileyen faktörlerdendir. Yüksek nem düzeylerinde, sulu fazdaki reaktanların dilisyonundan dolayı reaksiyon hızında bir azalma gözlenir. Bu nedenle düşük nem, Maillard reaksiyonunu ve AGE oluşumunu hızlandırırken, yüksek nem reaksiyonu engeller (B. Yılmaz ve Karabudak, 2016a).

Amino gruplarının asidik şartlarda protonlanması ve glikozilamin oluşumunun engellenmesi sebebiyle Maillard Reaksiyonu, asidik çözeltilerde daha yavaş gerçekleşmektedir. Yüksek pH koşullarında proteinin amino grupları bazik formda ve şekerler indirgeyici veya açık zincir formundadır. Böylelikle reaktivitelerini hızlandırdığından yüksek pH değeri AGE'lerin oluşumunu arttırmaktadır (Nowotny ve diğerleri, 2018). Gıdaları pişirmeden önce pH'larını düşürmek için sirke veya limonla marine etmek gibi asidik solüsyonlarla ön işleme tabi tutmanın gıda ürünlerinde AGE oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir (Snelson ve Coughlan, 2019).

2.4.4. Ekmek ve AGE

Ekmek, temel bileşen olarak buğday unu, maya, tuz, şeker ve su karışımından elde edilen fermente ve mayalı bir gıda olarak tanımlanır (Pauline ve diğerleri, 2020). Pek çok farklı biçime sahip ekmek, yüzyıllar boyunca insan beslenmesinde en çok tüketilen temel gıdalardan biri olduğundan fırıncılık sektöründe başlıca ürün olarak yer almaktadır (Cauvain, 2015b). Özellikle, dünya çapında yılda 20 milyar poundun üzerinde (9 milyar kg) üretilmektedir. Tat, aroma ve lezzet, şüphesiz ekmek ve unlu mamullerin kalitesini etkileyen önemli özelliklerdir. Ekmek yapımı, hamur karıştırma (un, su, maya, tuz vb.), hamur fermantasyonu ve fırınlama olmak üzere 3 adımdan oluşmaktadır (Cho ve Peterson, 2010). Bu, önemli fiziksel ve kimyasal değişikliklerin meydana geldiği karmaşık bir süreçtir.

Ekmeğin yapımında kullanılan maya ekmeğin kabarmasına yardımcı olmaktadır. Ekmek mayasının bileşiminde karbonhidrat (glikojen, mannan, glukoz), yağ, protein, anorganik madde ve su bulunmaktadır. Mayada glikojen şeklinde depo edilen şekerler, maya hücresinin enerji kaynağıdır (Yılmaz, 2012). Ekmek çeşitlerinin içerisinde yer alan tahin ve susam gibi malzemeler zengin doymamış yağ asitleri kaynaklarıdır. Yağ bileşimi, özellikle çoklu doymamış yağlar doymuş yağlardan

daha fazla lipid peroksidasyonu riski altındadır (Szawara-Nowak et al., 2014). Ayrıca gastrointestinal sistemdeki oksidatif koşullar nedeniyle gastrik sindirim altında lipidlerin oksidasyon süreci artmaktadır (Nieva-Echevarría, Goicoechea ve Guillén, 2020). Lipit peroksidasyonu dışında, şeker otooksidasyonu, yüksek sıcaklık, pişirme süresi ve düşük nem de ekmek ürünlerinde AGE'lerin oluşumunu arttırabilir.

Ekmek pişirme sırasında meydana gelebilecek karamelizasyon ve enzimatik olmayan Maillard reaksiyonu olmak üzere 2 ana reaksiyon türü vardır (Cho ve Peterson, 2010). Maillard reaksiyonu, 120 °C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta ısıl işlem sonucunda ürünlere uygun, tüketici tarafından arzu edilen renk, spesifik tat ve aromanın oluşmasına neden olur (Onacik-Gür, Szafrńska, Roszko ve Stępniewska, 2022). Yüksek sıcaklıkta uzun süre ve kuru koşullarda pişirme, gıdalarda AGE içeriğinin artmasına neden olmaktadır (Uribarri ve diğerleri, 2010). Çelik et al. Ayrıca pişirme sırasında hızlı kuruma ve sıcaklık artışı nedeniyle MR'nin ekmeğin kabuğunda gerçekleştiğini belirtti (E. E. Çelik ve Gökmen, 2020)

AGE alımının azaltılması açısından Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Kanser Enstitüsü ve Amerikan Diyabet Derneği gibi kuruluşların önerileri tutarlıdır. Kuruluş ayrıca sağlıklı insanlarda AGE alımının azaltılmasını önermektedir. AGE'leri azaltmak için gıdanın hazırlanma aşamasına, işleme süresine ve uygulanan ısıya dikkat edilmelidir (Glycation, Products ve Diseases, 2018)

2.5. Biyoerişilebilirlik ve Biyoyararlılık

Besinlerin biyoyararlanımından söz edebilmek için öncelikle miçel yapısında çözünmesi ve sindirim sırasında biyoyararlı hale gelmesi gerekir. Miçel yapıda çözünen besinler daha sonra epitel hücreleri tarafından emilmesi (absorpsiyon), emilen besinler fizyolojik bir tepki oluşturacağı doku ve organlara dağıtılması (transport), besinin metabolik olarak aktif bir formda kimyasal ve enzimatik tepkimeler sonrası etki alanına ulaşması (biyoaktivite) gerekmektedir (Dima, Assadpour, Dima ve Jafari, 2020).

Biyoerişilebilirlik ise, sindirim kanalının (GIS) epitel tabakası yoluyla absorpsiyon için hazır hale gelen, sindirilmiş bir besinin miktarı olarak tanımlanır. Besinin

absorbe edilebilmesi için öncelikle gıda matriksinden ayrılması ve miçel yapıda çözünmesi gerekmektedir (Desseva, Stoyanova, Petkova ve Mihaylova, 2020).

Tanımlardan da anlaşılacağı üzere biyoerişilebilirlik ve biyoyararlanım aynı kavramlar değildir. Sindirim sisteminden sonra geri emilen gıdanın miktarını incelediğimizde kullanmamız gereken terim biyoerişilebilirliktir (Faulks ve Southon, 2005).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada İstanbul'da tüketilen 23 adet farklı unlu mamul ve ekmek çeşitlerinde sindirim öncesi ve sindirim sonrasında ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) öncülleri olan GO ve MGO miktarlarının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma Ekim 2020 tarihinde İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi AR-GE laboratuvarında HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. GO ve MGO'nun HPLC ile Tespiti

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

- Glioksal (GO)
- Metilglioksal (MGO)
- Metanol (CH₃OH)
- 4-nitro-1,2-Feniladamin
- Hidroklorik Asit
- Sodyum Hidroksit
- Sodyum Asetat
- Asetonitril
- Asetik Asit
- Glikoz
- Fruktoz
- Sükroz
- Saf su

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- HPLC (Shimadzu, LC 20 AT)
- Analitik ters fazlı kolon (Agilent, Eclipse XCD-C18, 5 µm, 4,6x150 mm)
- Analitik terazi (±0,0001 g hassasiyette)
- Süzme sistemi ve 0,22 µm filtre

- Ultrasonik su banyosu
- Çalkalamalı su banyosu
- Karıştırıcı
- pH metre
- Santrifüj
- Otoklav
- Adi filtre kâğıdı

3.1.3. Çözeltilerin Hazırlanması

Bu alışmada Cengiz ve arkadaşları tarafından açıklanan GO ve MGO ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır (Cengiz, Kiřmirođlu, ebi, atak ve Yaman, 2020).

a) Hidroklorik Asit özeltisinin (0,1 N) Hazırlanması:

1 L'lik balon jogenin içerisine 8,28 ml hidroklorik asit (HCL) konuldu ve deiyonize su (saf su) eklenerek hacim 1 L'ye tamamlandı.

b) Mobil Faz:

Metanol: Su: Asetonitril (42/56/2) Karışımı: 1000 ml'lik balon joje içerisine 420 ml metanol, 560 ml deiyonize su ve 20 ml asetonitril konulduktan sonra manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

c) 4-Nitro-1,2-Fenildiamin özeltisinin Hazırlanması:

100 ml'lik balon joje içerisine 50 mg 4-Nitro-1,2-Fenildiamin konuldu ve üzerine hacmi 100 ml olacak şekilde metanol eklendi. Çözelti manyetik karıştırıcı yardımı ile çözdürüldü.

3.1.4. Analizin Yapılışı

Homojenize edilen 5 g ekmek numunesi 50 ml'lik falkon tüpün içerisine alındı ve üzerine 25 ml metanol ilave edildi. Ultra turrax homojenizatör ile 1 dakikada homojen hale getirildi. Homojen hale gelen numune 8000 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj edilen süpernatanttan 0,5 ml alınarak pH'ı 3 olan fosfat tampon çözeltisi ilave edildi. İŖlemlerin ardından türevlendirme yapmak için üzerine 0,5 ml 4-nitro-1,2- feniladamin çözeltisinden (50 mg/50 ml metanol) ilave edildi. KarıŖım 70 °C'de 30 dakika boyunca su banyosunda bekletildi. 0,45 mikronluk selüloz asetat filtresinden geçirildi ve HPLC cihazına verildi.

3.1.5. HPLC koŖulları

- Kolon: Zorbax C-18 (4.6 mm × 150 mm)
- Mobil faz: Metanol/Su/Asetonitril (42/56/2) karıŖımından oluŖur.
- Dedektör: HPLC-UV
- Enjeksiyon Hacmi: 10 µl
- Dalga Boyu: 254 nm
- AkıŖ Hızı: 1 ml/dakika

3.2. GO ve MGO'nun İn Vitro Gastrointestinal Sistem Analizi

Fırıncılık rnlerinde GO ve MGO'nun biyoeriŖilebilirliėi, *in vitro* ortamda simüle edilmiŖ insan sindirim sistemi kullanılarak belirlendi. Bu *in vitro* simüle yöntem, daha önce Yaman ve arkadaŖları tarafından tarif edilen yöntemin deėiŖtirilmiŖ bir versiyonudur (Yaman ve Mızrak, 2019).

3.2.1. Kullanılan Kimyasallar

- NaCL
- Üre
- Ürik asit
- Alfa amilaz
- Müsin
- Hidroklorik asit (HCL)
- Sodyum Hidroksit (NaOH)
- CaCl₂.H₂O
- Potasyum klorür (KCl)
- Pepsin
- Pankreatin
- Lipaz
- Sodyum bikarbonat (NaHCO₃)
- Safra tuzları

3.2.2. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

- HPLC (Shimadzu, LC 20 AT)
- Zorbax C-18 (4,6 mm × 150 mm) kolon
- Etüv (130±3°C'ye ayarlanabilen)
- Analitik terazi (0,0001 g hassasiyette)
- Ultrasonik su banyosu
- Vortex karıştırıcı
- Çeşitli cam malzemeler, amber
- Analiz şişeleri (50 ml'lik ağzı kapaklı)
- Cam tüpler
- pH metre
- Otomatik pipet
- Otaklav
- Santrifüj
- Adi filtre kâğıdı ve 0,2 µm filtre

3.2.3. Ağız, Mide, İnce Bağırsak ve Safra Solüsyonlarının Hazırlanması

Ağız ortamı: 1,7 ml sodyum klorür (NaCl) (175,3 g/L), 15 g ürik asit, 8 ml üre (25 g/L), 280 mg α -amilaz ve 25 mg müsin, 500 ml'lik bir erlen içerisinde deiyonize su ile çözündürüldü. Çözündürmenin ardından hacim saf su ile 500 ml'ye tamamlandı ve pH, HCl veya NaOH çözeltisi kullanılarak yaklaşık $6,8 \pm 0,2$ olarak ayarlandı.

Mide ortamı: 6,5 ml hidroklorik asit (HCl) (37 g/L), 18 ml CaCl₂.H₂O (22 g/L), 1 g sığır serumu albümini, 2,5 g pepsin ve 3 g musin, 500 ml'lik bir erlen içerisinde deiyonize su ile çözündürüldü. Çözündürme işleminden sonra hacim saf su ile 500 ml'ye tamamlandı ve pH, HCl veya NaOH çözeltisi kullanılarak $1,5 \pm 0,02$ olacak şekilde hazırlandı.

İnce bağırsak ortamı: 6,3 ml potasyum klorür (KCl) (89,6 g/L), 9 ml CaCl₂.2H₂O (22,2 g/L), 2 g sığır serum albümini, 1 g pankreatin ve 1,5 g lipaz, deiyonize su ile 500 ml'lik bir erlende çözündürüldü. Çözündürme işleminden sonra hacim saf su ile 500 ml'ye tamamlandı ve pH, HCl veya NaOH çözeltisi kullanılarak $8,0 \pm 0,2$ olacak şekilde hazırlandı.

Safra solüsyonu: 68,3 ml sodyum bikarbonat (NaHCO₃) (84,7 g/L), 10 ml CaCl₂.2H₂O (22,2 g/L), 1,8 g sığır serum albümini ve 30 g safra, 500 ml'lik bir erlende saf su ile çözündürüldü. Daha sonra hacim, saf su ile 500 ml'ye tamamlandı ve pH $7,0 \pm 0,2$ olacak şekilde hazırlandı.

3.2.4. Analizin Yapılışı

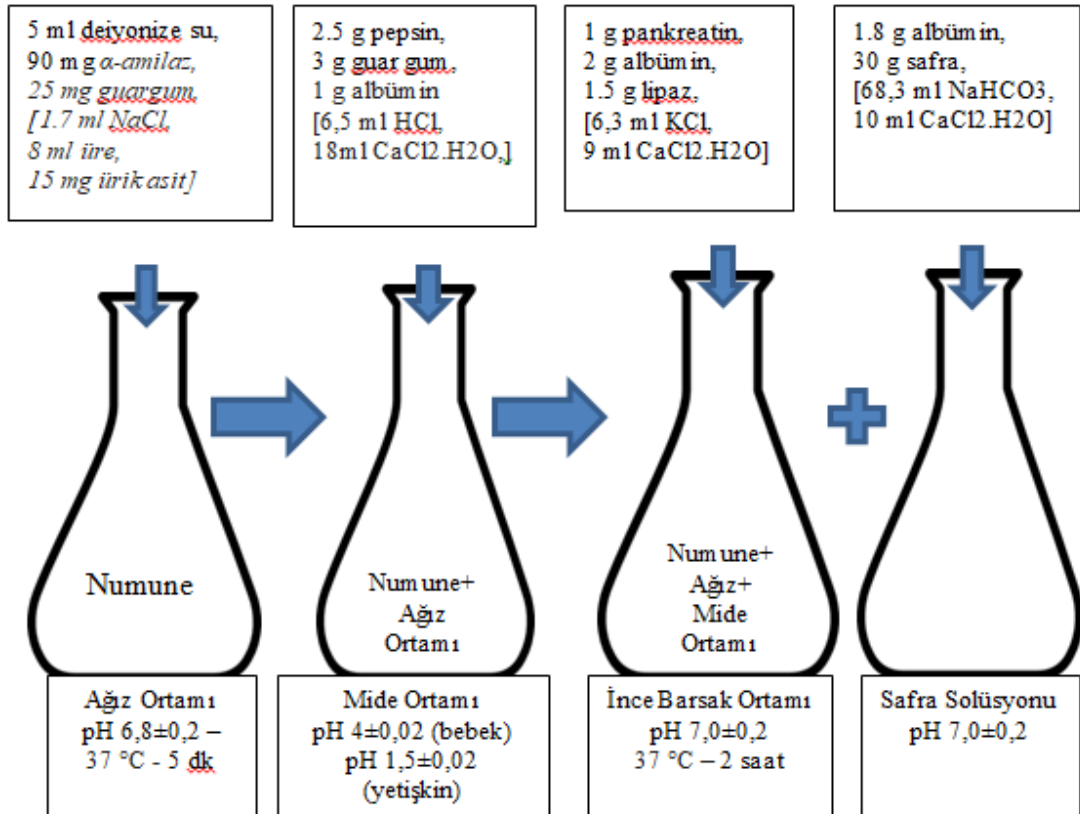
Fırıncılık ürünleri numunelerinden 5'er gr tartılarak 50 ml'lik falkon tüplere konuldu. Daha sonra hazırladığımız ağız, mide ve ince bağırsak ortamı solüsyonları sırası ile ilave edilerek *in vitro* ortamda sindirim gerçekleştirildi.

Ağız ortamında; 50 ml'lik falkon tüplerin içerisine 5 gram tartılarak eklenen numunelerin üzerine, hazırlanan ağız solüsyonundan 5 ml eklenerek karıştırıldı ve daha sonra vorteks ile 30 saniye boyunca karıştırılarak ve homojen hale getirildi. Homojen hale gelen bu karışım çalkalamalı su banyosunda 5 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edildi.

Mide ortamında; ağız ortamında sindirimi tamamlanan karışıma hazırlanan mide ortamı solüsyonundan 12 ml eklendi. Bu karışım, bir vorteks ile 30 saniye boyunca karıştırıldı ve homojen hale gelen karışım çalkalamalı su banyosunda 2 saat boyunca 37 °C'de tekrar inkübe edildi.

İnce bağırsak ortamında; mide ortamında sindirimi tamamlanan karışıma hazırladığımız ince bağırsak solüsyonundan 10 ml ve safra solüsyonundan da 5 ml eklendi. Bu karışım, çalkalamalı su banyosunda 2 saat boyunca 37 °C'de tekrar inkübe edildi.

Sindirim işlemlerinin tamamlanmasının ardından, falkon tüplerdeki son hacim, deiyonize su ile 50 ml'ye tamamlanarak seyreltildi. Seyreltilen numuneler 8000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen numuneler 0,22 mikronluk selülöz asetat (CA) filtreden süzüldü ve analiz edildi.



Şekil 3.1. *In vitro* gastrointestinal sindirim sistemi metodu

3.3. İstatistiksel Analiz

Ortalama değer ($n = 3$) standart sapma ile verilmiştir. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak önemli farklılıklar belirlendi ($p < 0,05$).



DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Bulgular

Çalışmada kullanılan 23 farklı ekmek ve ekmek benzeri ürünlerin etiketlerinde yer alan ana içerikleri ve makro besin miktarları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, ekmek örnekleri (örnek 1 - 11) 40,2 – 55,15 g/100 g arasında değişen karbonhidrat miktarına, 1,7 - 12,2 g/100 g arasında değişen protein miktarına ve 1 – 8,25 g/100 g arasında değişen yağ miktarına sahiptir. Galeta ve kraker çubukları (örnek 12 - 17), 28,64 - 77 g/100g arasında değişen karbonhidrat miktarına, 10,21 - 13,4 g/100 g arasında değişen protein miktarına ve 4,7 - 14,3 g/100 g arasında değişen yağ miktarına sahiptir. Diğer ekmek benzeri unlu mamuller (örnek 18 - 23), 32,11 – 55,73 g/100 g arasında değişen karbonhidrat miktarına, 6 – 13,24 g/100 g arasında değişen protein miktarına ve 1,7 – 29,08 g/100 g arasında değişen yağ miktarına sahiptir.

Ekmek örnekleri arasında karbonhidrat miktarı en fazla olan sade akdeniz ekmeği (örnek 1), en az olan ise tam buğday unlu ve çiya tohumlu ekmektir (örnek 7). Protein miktarı en fazla olan tam buğday unlu ve çiya tohumlu ekmek (örnek 7), en az olan ise tam buğday unlu ekmektir (örnek 4). Yağ oranı en fazla olan örnek fındıklı ve kuru üzümlü altınçörek (örnek 11), en az olan ise çavdarlı ve karabuğdaylı ekmektir (örnek 8).

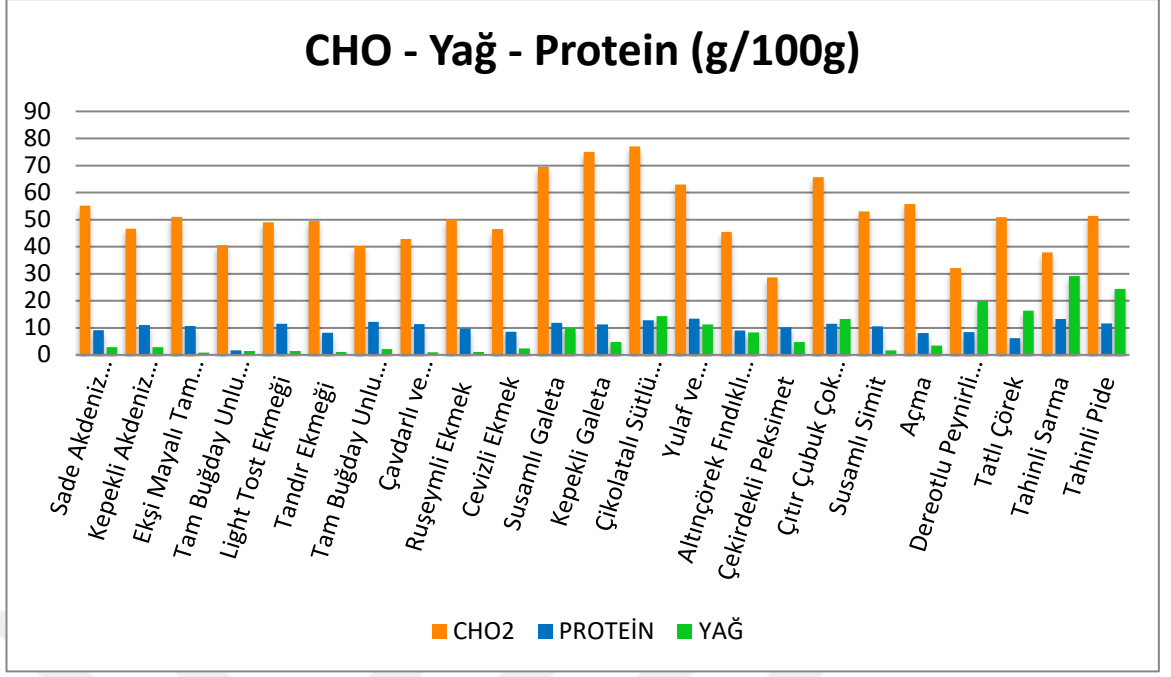
Galeta ve kraker çubukları örnekleri arasında karbonhidrat miktarı en fazla olan çikolatalı sütlü tereyağlı galeta (örnek 13), en az olan ise çekirdekli galetadır (örnek 16). Protein miktarı en fazla olan yulaf ve karabuğdaylı galeta (örnek 14), en az olan ise çekirdekli galeta (örnek 16). Yağ oranı en fazla olan çikolatalı sütlü tereyağlı galeta (örnek 13), en az olan ise kepekli galetadır (örnek 12).

Ekmek benzeri unlu mamuller arasında karbonhidrat miktarı en fazla olan açma (örnek 19), en az olan ise dereotlu peynirli poğaçadır (örnek 20). Protein miktarı en fazla olan tahinli sarma (örnek 22), en az olan ise açmadır (örnek 19). Yağ miktarı en fazla olan tahinli sarma (örnek 22), en az olan ise susamlı simittir (örnek 18).

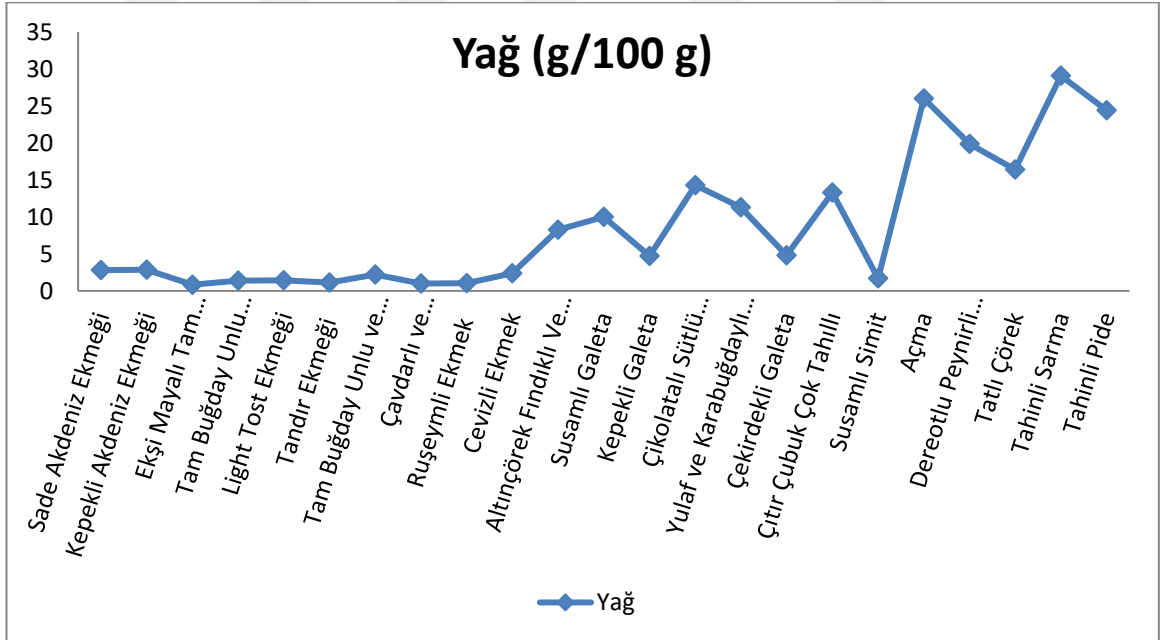
23 farklı ekmek ve ekmek benzeri ürünlerde karbonhidrat içeriği en fazla olan örnek çikolatalı sütlü tereyağlı galeta (örnek 13), en az olan ise çekirdekli galetadır (örnek 16). Protein içeriği en fazla olan örnek yulaf ve karabuğdaylı galeta (örnek 14), en az olan ise tam buğday unlu ekmektir (örnek 4). Yağ içeriği en fazla olan örnek tahinli sarma (örnek 22), en az olan ise çavdarlı ve karabuğdaylı ekmektir (örnek 8).

Tablo 4. 1. Ekmek numunelerinin ana içerikleri ve makro besin miktarları

Örnek Türü ve İçerik	Enerji (kcal/100 g)	CHO (g/100 g)	Protein (g/100 g)	Yağ (g/100 g)
1. Sade Akdeniz Ekmeği	283	55.15	9.18	2.81
2. Kepekli Akdeniz Ekmeği	264	46.61	11.06	2.87
3. Ekşi Mayalı Tam Buğday Unlu Ekmek	214	51	10.7	0.84
4. Tam Buğday Unlu Ekmek	229	40.6	1.7	1.4
5. Light Tost Ekmeği	241.24	48.98	11.51	1.42
6. Tandır Ekmeği	250	49.44	8.15	1.11
7. Tam Buğday Unlu ve Çiya Tohumlu Ekmek	243	40.2	12.2	2.2
8. Çavdarlı ve Karabuğdaylı Ekmek	234	42.8	11.4	1
9. Ruşeyimli Ekmek	235.93	50.23	9.69	1.03
10. Cevizli Ekmek	242	46.5	8.5	2.4
11. Altınçörek Fındıklı Ve Üzümlü	303	46.46	8.95	8.25
12. Susamlı Galeta	415	69.5	11.8	10
13. Kepekli Galeta	390	75	11.3	4.7
14. Çikolatalı Sütlü Tereyağlı Galeta	487.9	77	12.8	14.3
15. Yulaf ve Karabuğdaylı Galeta	420	63	13.4	11.3
16. Çekirdekli Galeta	390	28.64	10.21	4.79
17. Çıtır Çubuk Çok Tahıllı	437	65.7	11.5	13.3
18. Susamlı Simit	270	53.02	10.52	1.7
19. Açma	289	55.73	6	26
20. Dereotlu Peynirli Poğaç	340	32.11	8.39	19.85
21. Tatlı Çörek	372	50.9	6.2	16.4
22. Tahinli Sarma	448	37.92	13.24	29.08
23. Tahinli Pide	471.6	51.4	11.6	24.4



Şekil 4. 1. Ekmek Çeşitlerinin CHO, protein, yağ miktarları (g/100 g)



Şekil 4. 2. Ekmek Çeşitlerinin Yağ Miktarları

Ekmek numunelerinin başlangıçta ve sindirim sonrasında ölçülen GO ve MGO değerleri ve sindirim sonrasında ölçülen GO ve MGO biyoerişilebilirlik değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

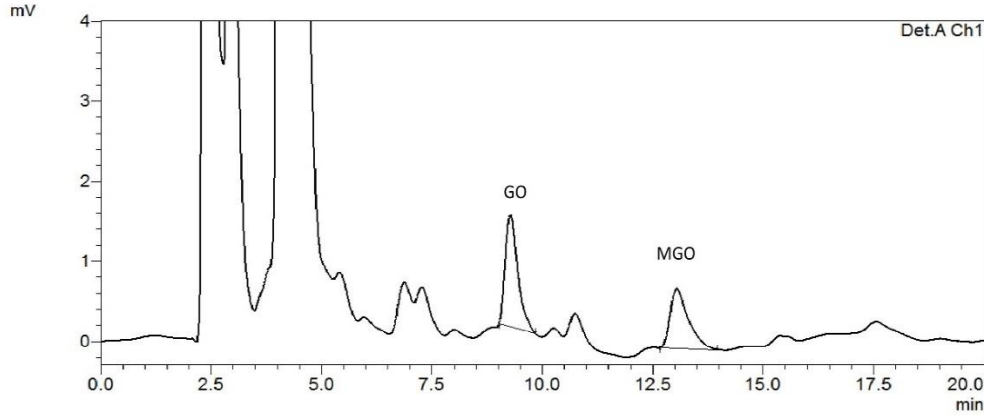
Ekmek ve ekmek benzeri unlu mamullerin başlangıçtaki GO miktarları 54,8 ila 180,4 µg/100 g arasında değişirken MGO miktarları 45,8 ila 220,3 µg/100 g arasında değişmektedir. *In vitro* ortamda gastrointestinal sistemde sindirim sonrası GO miktarları 170,4 ila 656,8 µg/100 g arasında değişirken MGO miktarlarının ise 105,6 ila 12209 µg/100 g arasında değiştiği bulundu. GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği ise sırasıyla %183,1 ila %761,8 arasında ve %104,5 ila %1351 arasında bulunmuştur.

Sindirim öncesi GO miktarı en fazla olan örnek tahinli sarma (örnek 22), en az olan ise cevizli ekmektir (örnek 10). Sindirim sonrasında ise GO miktarı en fazla olan çikolatalı sütlü tereyağlı galeta (örnek 13), en az olan ise ruşeymli ekmektir (örnek 9). Sindirim öncesi MGO miktarı en fazla olan örnek susamlı simit (örnek 18), en az olan ise tam buğday unlu ve çiya tohumlu ekmektir (örnek 7). Sindirim sonrasında ise MGO miktarı en fazla olan örnek kepekli galeta (örnek 12), en az olan ise fındıklı ve üzümlü altınçörektir (örnek 11).

Örneklerin biyoerişilebilirliğine bakıldığında en yüksek GO ve MGO biyoerişilebilirliğine sahip olan örnek kepekli galetadır (örnek 12). En düşük GO biyoerişilebilirlik oranına sahip örnek tahinli sarma (örnek 22) iken en düşük MGO biyoerişilebilirlik oranına sahip olan örnek ise açmadır (örnek 19).

Tablo 4. 2. Başlangıçta ve in vitro sindirimden sonra numunelerde GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği

Örnek Numarası	Örnek Adı	Sindirim	Sindiri	Sindirim	Sindiri	Biyoerişilebilirlik %	
		Öncesi GO (µg/100 g)	Sonrası GO (µg/100 g)	Öncesi MGO (µg/100 g)	Sonrası MGO (µg/100 g)	GO	MGO
1	Sade Akdeniz Ekmeği	71.8±2	221.3±	69.8±2	193.4±6	309.6±	278.3±9
	Kepekli Akdeniz Ekmeği	.5	7.8	.5	.8	11.0	.9
2	Ekşi Mayalı Tam Buğday Unlu Ekmek	72.8±2	192.4±	101.7±	200.3±7	265.5±	197.9±7
	Tam Buğday Unlu Ekmek	.6	6.8	3.6	.1	9.4	.0
3	Light Tost Ekmeği	72.8±2	211.3±	71.8±2	194.4±6	291.6±	272.0±9
	Tandır Ekmeği	.6	7.4	.5	.8	10.3	.6
4	Tandır Ekmeği	63.8±2	174.4±	62.8±2	129.6±4	274.6±	207.2±7
	Tandır Ekmeği	.2	6.1	.2	.6	9.7	.3
5	Tandır Ekmeği	59.8±2	176.4±	61.8±2	156.5±5	296.2±	254.3±9
	Tandır Ekmeği	.1	6.2	.2	.5	10.5	.0
6	Tandır Ekmeği	64.8±2	206.3±	75.7±2	166.4±5	319.8±	220.7±7
	Tandır Ekmeği	.3	7.3	.7	.9	11.3	.8
7	Tandır Ekmeği	82.7±2	204.3±	45.8±1	128.6±4	248.0±	281.6±1
	Tandır Ekmeği	.9	7.2	.6	.5	8.8	0.0
8	Tandır Ekmeği	87.7±3	219.3±	51.8±1	131.6±4	251.0±	254.9±9
	Tandır Ekmeği	.1	7.7	.8	.6	8.9	.0
9	Tandır Ekmeği	65.8±2	170.4±	86.7±3	181.4±6	260.2±	210.1±7
	Tandır Ekmeği	.3	6.0	.1	.4	9.2	.4
10	Tandır Ekmeği	54.8±1	200.3±	121.6±	181.4±6	367.0±	149.8±5
	Tandır Ekmeği	.9	7.1	4.3	.4	13.0	.3
11	Tandır Ekmeği	87.7±3	249.2±	72.8±2	105.6±3	285.3±	145.8±5
	Tandır Ekmeği	.1	8.8	.6	.7	10.1	.2
12	Tandır Ekmeği	71.8±2	490.4±	86.7±3	615.9±2	686.2±	713.3±2
	Tandır Ekmeği	.5	17.3	.1	1.7	24.3	5.3
13	Tandır Ekmeği	74.8±2	567.1±	90.7±3	1220.9±	761.8±	1351.8±
	Tandır Ekmeği	.6	20.0	.2	43.0	27.0	47.9
14	Tandır Ekmeği	90.7±3	656.8±	133.6±	992.7±3	727.2±	746.4±2
	Tandır Ekmeği	.2	23.1	4.7	5.0	25.8	6.4
15	Tandır Ekmeği	65.8±2	302.0±	85.7±3	190.4±6	461.0±	223.0±7
	Tandır Ekmeği	.3	10.6	.0	.7	16.3	.9
16	Tandır Ekmeği	109.6±	518.3±	158.5±	396.7±1	474.7±	251.4±8
	Tandır Ekmeği	3.9	18.3	5.6	4.0	16.8	.9
17	Tandır Ekmeği	70.8±2	345.8±	76.7±2	299.0±1	490.8±	391.2±1
	Tandır Ekmeği	.5	12.2	.7	0.5	17.4	3.9
18	Tandır Ekmeği	116.6±	372.8±	220.3±	382.7±1	321.0±	174.5±6
	Tandır Ekmeği	4.1	13.1	7.8	3.5	11.4	.2
19	Tandır Ekmeği	114.6±	306.0±	194.4±	202.3±7	268.1±	104.5±3
	Tandır Ekmeği	4.0	10.8	6.8	.1	9.5	.7
20	Tandır Ekmeği	74.8±2	192.4±	153.5±	209.3±7	258.4±	136.9±4
	Tandır Ekmeği	.6	6.8	5.4	.4	9.2	.9
21	Tandır Ekmeği	70.8±2	225.2±	97.7±3	209.3±7	319.6±	215.2±7
	Tandır Ekmeği	.5	7.9	.4	.4	11.3	.6
22	Tandır Ekmeği	180.4±	328.9±	203.3±	286.0±1	183.1±	141.3±5
	Tandır Ekmeği	6.4	11.6	7.2	0.1	6.5	.0
23	Tandır Ekmeği	123.6±	231.2±	139.5±	222.3±7	187.9±	160.0±5
	Tandır Ekmeği	4.4	8.1	4.9	.8	6.7	.7



Şekil 4.2: Örnek 16'nın HPLC Kromatogramı

4.2. Tartışma

Pek çok farklı formu bulunan ekmek, yüzyıllar boyunca en çok tüketilen temel gıdalardan biridir. Bu çalışma sıklıkla tükettiğimiz ekmek çeşitlerinin besin içeriklerini, GO ve MGO miktarlarını ve *in vitro* simüle edilmiş gastrointestinal sindirim sistemi kullanılarak sindirim sonrası GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliklerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız 23 farklı ekmek ve ekmek benzeri unlu mamuller 28,64 - 77 g/100 g arasında değişen miktarlarda karbonhidrat ve 1 – 29,08 g/100 g arasında değişen miktarlarda yağ içermektedir. Gıdalardaki karbonhidrat ve yağ gibi makro besin bileşimleri, Maillard Reaksiyonu, karamelizasyon, lipid oksidasyonu vb. yolu ile işleme, pişirme veya uzun süreli depolama sırasında AGE oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Ruiz-Matute, Castro Vazquez, Hernández-Hernández, Sanz ve Martínez-Castro, 2015).

Yaptığımız çalışmada ekmek ve ekmek benzeri unlu mamullerin sindirim öncesi GO miktarları 54,8 ila 180,4 µg/100 g arasında değişirken, MGO miktarları 45,8 ila 220,3 µg/100 g arasında değişmektedir. Bulgularımız ile bağlantılı olarak Uribarri ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmada beyaz ekmek örneğinde 3,6 nmol/100 g MGO bulunurken, buğday ekmeğinde 4,8 nmol/100 g MGO bulunmuştur (Uribarri

ve diğeri, 2010). Degen ve arkadaşlarının (2012) yaptığı başka bir çalışmada 3,0 mg/kg medyan aralığı ile MGO içeriği tespit edilmiştir (Degen, Hellwig ve Henle, 2012). Benzer bir çalışmada Maasen ve arkadaşları (2021), ekmeklerdeki a-DC'lerin 90 ila 146 mg/kg arasında olduğunu bulmuşlardır (Maasen ve diğeri, 2021). Ekmeklerde pişirme esnasında esmerleşme ve karamelizasyon tepkimelerinin yanı sıra Maillard Reaksiyonu gerçekleşir. Karamelizasyon 120 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda veya 3 – 9 pH aralığında gerçekleşirken, Maillard reaksiyonu ise 50 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda ve 4 – 7 pH aralığında meydana gelir (Wang, Xu, Luan ve Cai, 2019).

Literatürde ekmekte kabul edilebilir GO ve MGO miktarları sırasıyla 0,3 ve 0,79 mg/kg konsantrasyonlarında tespit edilmiştir (Arribas-Lorenzo ve Morales, 2010). Yaptığımız çalışmada sindirim öncesi GO ve MGO değerleri literatürdeki değerlere göre daha yüksek bulundu. Ekmeklerdeki α -DC'ler, Maillard reaksiyonu veya lipid peroksidasyonu sırasında karamelizasyon reaksiyonlarında şekerler tarafından kolayca oluşturulabilir (Wang ve diğeri, 2019). Lipit peroksidasyonu dışında, şeker otooksidasyonu, yüksek sıcaklık, pişirme süresi, düşük nem ve pH gibi etmenler de ekmek ürünlerinde AGE'lerin oluşumunu artırabilir (Yılmaz & Karabudak, 2016).

Çalışmamızda ekmek örnekleri (örnek 1-11) arasında sindirim öncesi MGO miktarı en fazla olan örnek cevizli ekmektir (örnek 10). Simsek (2016), tarafından yapılan bir çalışmada ceviz tiplerinin içeriklerindeki yağ asitleri incelenmiş ve %50,24 – 60,60 arasındaki değer ile en fazla linoleik asit içerdiği bulunmuştur. Bu değeri sırasıyla %20,70 – 28,33 ile oleik asit ve %10,93 – 15,04 arasındaki değer ile linolenik asit takip etmiştir. Yine aynı çalışmada %62.73 – 71.43 arasında çoklu doymamış yağ asidi, %22,17 – 29,73 değerleri arasında tekli doymamış yağ asidi ve %4 – 786 değerleri arasında doymuş yağ asidi bulunurken çoklu doymamış yağ asitleri/doymuş yağ asidi oranının ise %8,14 – 17.11 arasında değiştiği saptanmıştır. Ceviz ayrıca; %13,6 - 22,3 oranında protein, %56,4 - 70,6 oranında yağ içerirken yaklaşık %2 civarında da kül içermektedir (Simsek, 2016).

Çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin gıdalar, lipid oksidasyonuna karşı hassastırlar ve MGO oluşumuna yol açmaktadırlar. Gıdaların içerdiği yağ asidinin doymamışlık derecesi ne kadar yüksek olursa, gıdalar oksidasyona o kadar duyarlı

olur. Çünkü gıdaların yapısındaki çift bağların etrafındaki alil bölgeler, eşleşmemiş elektronun delokalizasyonu ile serbest radikallerin stabilize olmasına izin verir (Vercellotti, Stangelo ve Spanier, 1992).

Proteinlerin ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu da MGO oluşumuna yol açabilmektedir, bu durum da lipid oksidasyonunun AGE oluşumunda bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Singh, Barden, Mori ve Beilin, 2001).

Ekmek örnekleri (örnek 1-11) arasında başlangıç MGO miktarı en az olan örnek tam buğday unlu ve çiya tohumlu ekmektir (örnek 7). Numunenin içeriğinde %60 tam buğday unu ve %2,5 çiya tohumu bulunmaktadır. Çiya tohumu, birçok besin maddesinin doğal kaynağı olduğu için gıda maddesi olarak kullanılan bir yağlı tohum bitkisidir. Çiya tohumu başta omega - 3 (α -linolenik asit) olmak üzere yüksek çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içermektedir. Yağ asitlerinin yanı sıra fitoöstrojenler ve tokoferoller ve fenolik bileşikler gibi antioksidanlar dahil olmak üzere birçok protein, lif, vitamin, mineral ve diğer bileşenleri içermektedir (Mesías, Holgado, Márquez-Ruiz ve Morales, 2016). Çiya tohumunun içeriğindeki PUFA değeri lipid oksidasyonuna karşı hassas hale getirirken antioksidanlar oksidasyon oluşumunu engelleyebilir. Fenolik bileşikler, lipid oksidasyonunun başlama adımını geciktiren veya inhibe eden veya yayılma hızını kesintiye uğratan, böylece ransiditeye neden olan uçucu bozunma ürünlerinin (örneğin aldehitler ve ketonlar) oluşumunu azaltan birincil antioksidanlar olarak sınıflandırılır (Shahidi ve Ambigaipalan, 2015).

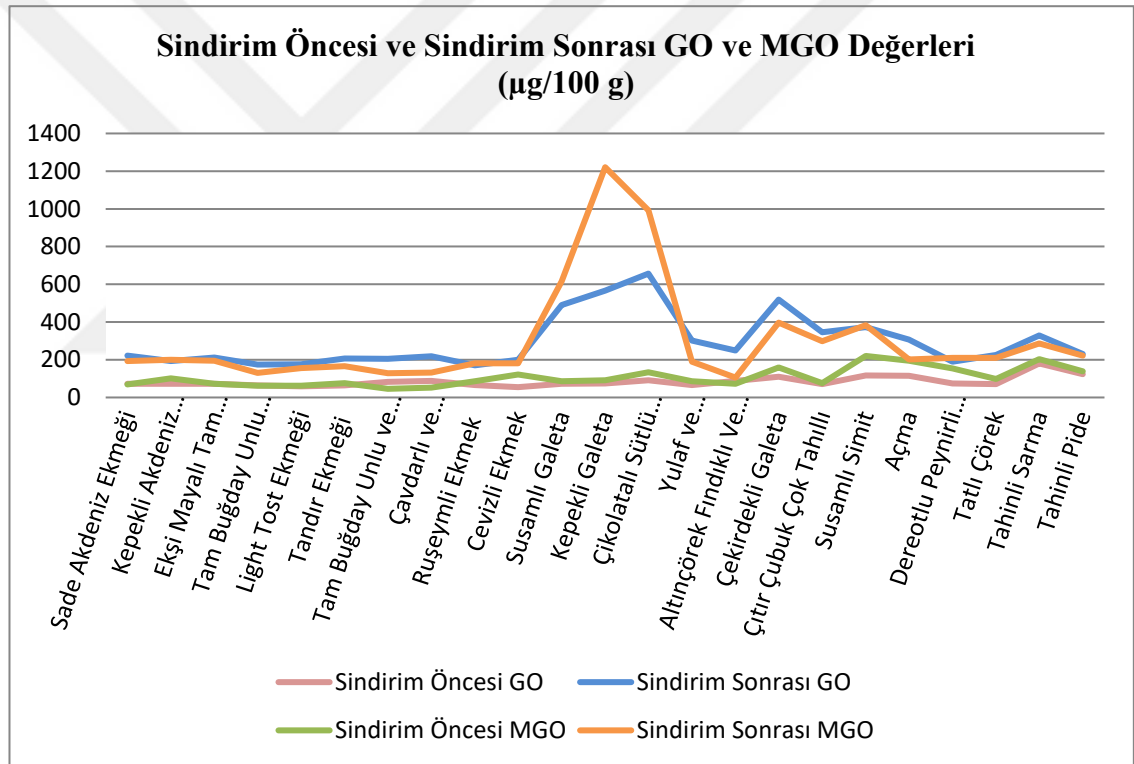
Mildner-Szkudlarz ve arkadaşları (2017), kateşin, kersetin, gallik, ferulik ve kafeik asitler gibi fenolik bileşiklerin, Maillard reaksiyonları ile oluşturulan Ne-(karboksimetil) lisin ve pirazinlerin oluşumunu azaltma üzerindeki etkilerini bir model ekmek sistemnde incelediler. Fenolik bileşiklerin %62'ye varan oranlarda fenolik bileşikler arasında en güçlü inhibisyonu gösteren ferulik asit ile AGE oluşumunu önleyebildiğini gösterdiler (Mildner-Szkudlarz ve diğerleri, 2017). Gıdalardaki lipid oksidasyonunun hızını ve kapsamını azaltmak için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir ancak gıdaya antioksidan eklenmesi bu yöntemler içerisinde en etkili olanıdır (Shahidi ve Ambigaipalan, 2015). Çiya tohumunun içerdiği doğal antioksidanlar lipid oksidasyonunun neden düşük olduğunu da açıklayabilir (Ixtaina, Nolasco ve Tomás, 2008).

Galeta ve kraker çubukları örnekleri (örnek 12-17) arasında sindirim öncesi MGO miktarı en fazla olan örnek fındıklı ve kuru üzümlü altınçörektir (örnek 15). Numunede %18 fındık içi ve %16 kadar da kuş üzümü bulunmaktadır. Aktağ ve arkadaşlarının (2020) yürüttüğü bir çalışmada kurutulmuş meyve numuneleri arasında kuru üzüm numunesinin GO değeri 1,6 – 10,5 mg/kg aralığında iken MGO değeri 4,7 - 19,3 mg/kg aralığında bulunmuş. Bunun yanı sıra kuru meyvelerde, diğer meyve ürünlerine göre önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde α -dikarbonil bileşikleri belirlenmiş (Aktağ ve Gökmen, 2020). Kuru üzüm gibi kurutulmuş meyvelerin nem içeriği düşük olduğundan konsantreleri şeker bakımından zengin ve asidiktirler. Kuru üzümler ağırlıklı olarak fruktoz ve glikoz olmak üzere yaklaşık %60 şeker içermektedirler (Olmo-Cunillera ve diğerleri, 2019). Maillard reaksiyonu, askorbik asit bozunması ve karamelizasyon reaksiyonlarında şekerler α -dikarbonil bileşikleri üretmeye eğilimlidir. Asidik ve düşük nem koşullarında α -dikarbonil bileşiklerinin oluşumunun hızlandığı bildirilmektedir (Quintas, Guimarães, Baylina, Brandão ve Silva, 2007).

Ekmek benzeri unlu mamul örneklerinden (örnek 18-23), susamlı simit (örnek 18), açma (örnek 19), tahinli sarma (örnek 22) ve tahinli pide (örnek 23) sindirim öncesi yüksek miktarda GO miktarına sahipti. Bu örnekler arasında tahinli sarma (örnek 22) 180.4 $\mu\text{g} / 100 \text{ g}$ ile sindirim öncesi en yüksek GO miktarına sahipti. Örnek 18, 22 ve 23 tahin veya susam içerir. Susam, nemlendirme, kurutma, kavurma gibi süreçler sonucunda elde edilir. 80 °C’de 15 dakika kurutulduktan sonra 120 °C’ de kavurma işlemi yapılmaktadır. Tahin olarak bilinen susam yağı veya ezmesi, Ortadoğu’da kavrulmuş susam tohumlarının öğütülmesiyle üretilen geleneksel bir besindir. Tahin ve susam tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin kaynaklardır (Elleuch, Bedigian ve Zitoun, 2011). Tahin ve susamın üretilme aşamasında gerçekleştirilen yüksek ısı koşulları Maillard reaksiyonu, şeker otooksidasyonu veya karamelizasyon yolu ile α -DC’lerin oluşumunu arttırırken içeriklerindeki yağlar ise lipid peroksidasyonu yolu ile α -DC’lerin oluşumunu arttırır (Elleuch ve diğerleri, 2011; Nowotny ve diğerleri, 2015).

Uribarri ve arkadaşlarının (2005), kapsamlı incelemesi, d-AGE’lerin bağırsakta sindirildikten sonra doğrudan dolaşıma emildiği ve emilim sonucunda vücudun AGE havuzuna katkıda bulunduğu sonucuna varmıştır (Uribarri ve diğerleri, 2005).

23 farklı ekmek ve ekmek benzeri unlu mamul örneklerinde sindirim öncesi GO miktarları 54,8 ila 180,4 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ arasında değişirken *in vitro* sindirim sistemi sonrası 170,4 ila 656,8 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ arasında değişmektedir. MGO değerleri incelendiğinde sindirim öncesi 45,8 ila 220,3 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ arasında değişirken *in vitro* sindirim sonrası 105,6 ila 1220,9 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ arasında değişmektedir. Sonuçlarımız *in vitro* sindirim sistemi ortamında ekmek ve ekmek benzeri unlu mamullerde α -DC'lerin arttığını ortaya koydu. Gastrointestinal sistemde α -DC'lerin oluşumu, gıda bileşimine veya gıda işleme koşullarına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Numunelerin sindirim öncesi ve sindirim sonrası GO ve MGO değerleri şekil 4,3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Sindirim Öncesi ve Sindirim Sonrası GO ve MGO Değerleri ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Tablo 4.2'den görüldüğü gibi, ekmek numunelerinde GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği sırasıyla %183 ila %761 ve %104 ila %1351 arasında bulunmuştur. Tüm ekmek örneklerinin biyoerişilebilirlik seviyesinin yüksek olduğu

gözlemlendi. Sindirim sonrasında α -DC artış oranı en yüksek olanlar; 11, 12, 13 ve 17 numaralı örneklerdir.

Yaptığımız çalışmada ekmeklerde (örnek 1 – 11) GO biyoerişilebilirliği %248'den %367'ye yükselirken MGO biyoerişilebilirliği %149'dan %281'e yükselmiştir. α -DC artış oranı rafine unlu ekmeklerde (örnek 1 ve örnek 6) daha yüksek iken, tam tahıllı ekmeklerde (örnek 7 ve örnek 8) daha düşüktü. Bu durum tam tahılların içeriğindeki antioksidan kapasitesi ile ilişkili olabilir.

Karabuğday, çavdar ve çiya tohumları gibi tam tahıllar, dengeli aminoasit bileşimi ve yüksek vitamin ve protein içeriği sebebi ile yüksek besin değerine sahiptir. Ayrıca fenolik bileşikler nedeniyle antioksidan bileşikler açısından da zengindirler (Jiang ve diğerleri, 2007). Oksidatif stres AGE oluşumunu arttırdığı için antioksidanlar bu olayı önleyebilir. Araştırmalar, fenolik bileşikler içeren tam tahılların ekmekte AGE oluşumunu engelleyebileceğini göstermiştir (Fu ve diğerleri, 1994). Szawara ve arkadaşları (2014) tarafından yürütülen bir çalışmada, karabuğday ile güçlendirilmiş buğday ekmeği ekstraktının AGE oluşumu üzerindeki *in vitro* inhibitör etkisi değerlendirildi. Karabuğday ile zenginleştirilmiş karabuğday ekmeği özütü, AGE'lere karşı en yüksek inhibitör aktiviteye sahipti. Karabuğdayla zenginleştirilmiş beyaz buğday ekmeğinde inhibitör etkiler gözlemlendi ve bu etkiler fenolik bileşikler toplam flavonoidler, rutin ve kersetin ile yüksek oranda korelasyon gösterdi (Szawara-Nowak ve diğerleri, 2014a). Benzer şekilde, Gawlik-Dziki ve arkadaşları (2009), *in vitro* olarak simüle edilmiş sindirimin, tartar karabuğday flavonoidleri ile takviye edilmiş buğday ekmeğinin biyoaktivitesi üzerindeki etkisini araştırdılar. Elde ettikleri sonuçlar, karabuğday tartar flavonoidlerinin serbest radikal süpürücü aktivitesinin *in vitro* sindirim koşulları altında lipid peroksidasyonunu azalttığını gösterdi (Gawlik-Dziki, Dziki, Baraniak ve Lin, 2009). Kocadağlı ve arkadaşları (2016), ayrıca bisküvilerde pişirme sonrası toplam fenolik bileşikler ile GO, MGO arasında negatif bir ilişki gözlemlemiştir (Kocadağlı ve diğerleri, 2016). Bulgularımızdaki bir diğer çarpıcı bulgu da cevizli ekmeğin α -DC oluşumuna etkisidir. Sonuçlarımızda dikkat çeken bir diğer bulgu da cevizli ekmeğin α -DC oluşumuna etkisidir. Örnek 10'da GO'nun biyoerişilebilirliği %367 artarken MGO %149 arttı. Gliksal, AGE oluşumuna çoğunlukla lipid peroksidasyonu yoluyla katkıda bulunabilirken, MGO fruktoz katabolizması yoluyla katkıda bulunabilir (Singh ve diğerleri, 2001).

Bu sonuçlar, cevizlerin ekmeklerde artan yağ içeriğine bağlanabilir. Yağ içeriği nedeniyle *in vitro* GO oluşumu cevizli ekmekte MGO'dan daha yüksekti.

Yaptığımız çalışmada galeta ve kraker çubukları örneklerinde (örnek 12 - 17) *in vitro* sindirim sonrası GO biyoerişilebilirliği %285,3 ile %761,5 arasında değişirken MGO biyoerişilebilirliği %145,8 ile %1351,8 arasında değişmektedir.

Galeta ve kraker çubukları numunelerinin arasından kepekli ekmek (örnek 12), en yüksek α -DC ve yağ içeriğine sahipti. α -DC'lerin oluşum yollarından birisi de lipid peroksidasyonu olduğundan bu artış oldukça makuldü. Lipid peroksidasyonu enzimler, ısı, reaktif oksijen türleri, gıdaların yağ bileşimi, radikal türler ve metal iyonları gibi faktörler tarafından indüklenmektedir. Faktörler arasından yağ bileşimi en önemli belirleyicilerden biridir ve bu yağ bileşimlerinden özellikle çoklu doymamış yağ asitleri doymuş yağlardan daha fazla lipid peroksidasyonu riski altındadır (Barden, Vollmer, Johnson ve Decker, 2015). Ayrıca gastrointestinal sistemdeki oksidatif koşullar sebebi ile gastrik sindirim altında lipidlerin oksidasyon süreci artar (Nieva-Echevarría ve diğerleri, 2020). Lipid peroksidasyonu dışında düşük nem ve şeker otooksidasyonu da α -DC'lerin oluşumunu arttırabilir. Çelik ve arkadaşları (2020), gıdaların pişirilme sırasında gerçekleşen hızlı kuruma ve sıcaklık artışı sebebi ile MR'nin ekmeğin kabuğunda gerçekleştiğini belirtti (E. E. Çelik ve Gökmen, 2020).

Çavdarlı ve karabuğdaylı ekmek örneğinde (örnek 8) olduğu gibi karabuğdaylı galetada da (örnek 14) α -DC'lerin artış oranının daha düşük olmasının sebebi karabuğdayın antioksidan içeriği ile ilişkili olabilir. Maasen ve arkadaşlarının (2021), yürüttüğü bir çalışmada çavdar ekmeği, kruvasan, kuru üzümlü ekmek ve peksimette 90 – 146 mg/kg arasında değişen yüksek miktarda dikarbonil konsantrasyonu bulundu. Yine aynı çalışmada kızartma işleminden sonra buğday ekmeğinde ve çavdar ekmeğinde daha yüksek dikarbonil konsantrasyonları gözlemlendi. Bu sonuçlar, gıdalara uygulanan ısıl işlemin daha yüksek dikarbonil konsantrasyonlarına yol açtığı hipotezini desteklemektedir (Maasen ve diğerleri, 2021). Isıl işleme ek olarak gıdanın içeriğinde kullanılan bileşenlerin de karbonil oluşumunu etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmada kullandığımız çikolatalı, sütlü, tereyağlı galeta örneği (örnek 13), yüksek miktarda α -DC artış oranına sahipti. Çikolata yapım aşaması, fermantasyon,

kurutma, kavurma, öğütme gibi çok aşamalı süreçten oluşur. Kavurma işleminde sıcaklık 120 - 140 °C arasında değişmektedir. Kakao çekirdeklerini kavurmak, mevcut şekerlerin karamelleşmesine neden olur. Karamelizasyon, karbonhidratların, özellikle sakkarozun ve indirgeyici şekerlerin ısıtılması sırasında meydana gelir. Kavurma işlemi 120 – 140 °C arasında gerçekleşir. Yüksek ısı koşullarında gerçekleşen bu işleme yöntemleri, Maillard reaksiyonu, şeker otooksidasyonu veya karamelizasyon yoluyla çikolatalı galetelerdeki α -DC'lerin oluşumunu artırır (Barišić ve diğerleri, 2019). Noor-Soffalina ve arkadaşları (2009), daha yüksek miktarda polifenol içeren kakao çekirdeklerinin daha düşük miktarda şeker içeriğine sahip olduğunu buldu. Bu olgu büyük olasılıkla karbonhidratların polifenollere bağlanmasından kaynaklanmaktadır. (Noor-Soffalina, Jinap, Nazamid ve Nazimah, 2009).

Galetanın içeriği şeker otooksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve karamelizasyon yolu ile GO ve MGO oluşumuna katkıda bulunabilir. Lizin ve arginin gibi çok sayıda aminoasit grubu içeren süt ürünlerinin Maillard reaksiyonu yoluyla yüksek miktarlarda AGE oluşturma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Poulsen ve diğerleri, 2013)

Yaptığımız çalışmada ekmek çeşitlerinde (örnek 1 – 11), GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği galeta ve kraker çubuklarına (örnek 12 – 18) göre daha yüksek bulundu. Bulduğumuz bu sonuç, gıdaların yağ içeriği, şeker içeriği, nem içeriği, gıda işleme ve gıdaya uygulanan ısıl işlem koşulları ile ilgili olabilir. Besin bileşimi ve gıda işleme koşulları da α -DC'lerin *in vitro* oluşumunu etkileyebilir (Papetti, Mascherpa ve Gazzani, 2014).

Düşük nemli gıdalardaki lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin içeriği nedeniyle ciddi bir problemdir, ancak ciddi bir problem olmasına rağmen bu konu üzerinde yeterince çalışmalar yapılmamıştır (Barden ve Decker, 2013). Sonuçlarımız, düşük nemli galeta ve kraker çubuklarına sahip ekmek çeşitlerinde *in vitro* α -DC oluşumunun karşılaştırılması açısından önemlidir.

Tablo 4.2. de görüldüğü gibi, ekmek ve ekmek benzeri diğer unlu mamullerde (örnek 18 – 23) GO içeriği %183,1'den %321'e yükselirken MGO içeriği %104,5'ten %215,2'ye yükselmiştir. Sonucumuzdaki artış oranı, ekmek örneklerinin artış oranına benzer iken galeta ve kraker çubuklarına göre daha düşüktü. Numuneler

arasındaki farklılıklar nem içeriğine, gıda işleme, ısı işlem koşullarına ve gıda bileşimine bağlanabilir. Ekmek ve ekmek benzeri diğer unlu mamuller arasında tatlı çörek (örnek 21) en yüksek α -DC değerlerine sahiptir.

Kısaca ekmekler, galetalar, kraker çubukları ve diğer unlu mamuller yüksek miktarda GO ve MGO içeriğine sahiptir. α -DC oluşumu gıdaların yağ içeriği, karbonhidrat içeriği, gıda işleme teknikleri, ısı işlem ve nem seviyesine bağlanabilir. Ekmek çeşitlerindeki AGE öncülleri, lipid peroksidasyonu, karamelizasyon ve MR yolu ile α -DC'lerin oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca ekmek, galeta, kraker çubukları ve diğer unlu mamullerde *in vitro* simüle edilmiş sindirim sonrasında α -DC'lerin oluşumlarının arttığı gözlemlenmiştir. α -DC'ler, özellikle galeta ve kraker çubuklarında yağ içeriğine bağlı olarak artmaktadır. Bu sonuç, lipid peroksidasyonu yolu ile α -DC oluşumunun öneminin ortaya koymaktadır ve GO ve MGO'nun lipid peroksidasyonunu değerlendirmek amacı ile bir öncü olarak kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. α -DC'ler *in vitro* koşullarda gıdanın içeriğine ve gıda işleme yöntemlerine göre artabileceği veya azalabileceğinden, AGE'lerin gıdalarda *in vitro* oluşumunu bilmek önemlidir. Bu çalışma, *in vitro* sindirim sistemi koşullarında ekmek çeşitlerinde α -DC'lerin arttığını göstermektedir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağlığa zararlı bileşenler olması sebebiyle son zamanlarda gündemde olan AGE'ler, karmaşık yapıda ve heterojen bileşiklerdir. Maillard reaksiyonları ile oluştuğu bilinen AGE'ler birçok hastalığa neden olmaktadır. Bunlardan bazıları; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, böbrek hastalıkları ve Alzheimerdir.

Çalışmamızda AGE'lerin sindirim öncesi ve sonrasındaki miktarlarını ve biyoerişilebilirliklerini inceleme sebebimiz, sağlığımız üzerinde büyük etkisi olmasına rağmen literatürde var olan çalışmaların yetersiz olmasıdır.

AGE'lerin öncü bileşikleri GO ve MGO *in vitro* sindirim sistemi altında artabilir. Ekmek çeşitlerinde AGE'lerin artmasının nedenleri: gıda içerikleri, üretilme aşamasında uygulanan sıcaklık, su ve nem aktivitesindeki düşüklük, pH düzeyi ve pişirme süresidir.

Tam tahıllı ekmek ve unlu mamuller, rafine edilmiş numunelere göre daha az α -DC içeriğine sahiptir. Bu farklılıklar, tam tahılların içerdiği antioksidan bileşiklere atfedilebilir. 23 farklı ekmek çeşidindeki GO ve MGO'ların sindirim öncesi ve sonrasındaki miktarlarını belirlediğimiz araştırmamızda, bazı fenolikler ile zenginleştirilmiş ekmeklerde, GO ve MGO miktarlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Belirlenen bir diğer sonuç ise, tüm ekmek çeşitlerinde *in vitro* gastrointestinal sindirim sistemi koşullarında, GO ve MGO seviyelerindeki artıştır. Bu artış özellikle, lipid peroksidasyonu yoluyla galeta ve kraker çubukları gibi yağ içeriği yüksek ve nem oranı düşük örneklerde yüksek olmuştur. Gastrik sindirim altında lipid peroksidasyonu artışları, mide suyunun düşük pH'ı ve metalik iyonlar gibi gastrointestinal sistemdeki pro-oksidan koşullarla ilişkili olabilir.

Bu çalışma, *in vitro* koşullarda ekmek çeşitlerindeki GO ve MGO miktarlarının arttığını ortaya koyduğundan, bu tür gıdalarda α -DC oluşumunun kapsamlı bir şekilde araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- AKDEMİR, N. (2021). *İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı*. Akademisyen Kitabevi.
- Aktağ, I. G. ve Gökmen, V. (2020). A survey of the occurrence of α -dicarbonyl compounds and 5-hydroxymethylfurfural in dried fruits, fruit juices, puree and concentrates. *Journal of Food Composition and Analysis*, 91(May), 103523. doi:10.1016/j.jfca.2020.103523
- Alkhalaf, M. I., Hussein, R. H. ve Hamza, A. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles by *Nigella sativa* extract alleviates diabetic neuropathy through anti-inflammatory and antioxidant effects. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(9), 2410–2419. doi:10.1016/j.sjbs.2020.05.005
- Almdal, T. ve Norgaard, K. (1994). The Predictive Value of Microalbuminuria in IPPM, 17(2), 120–125.
- Amiel, S. (2009). Bench to Clinic Symposia Hypoglycemia : From the Laboratory to the, 32(8).
- Arribas-Lorenzo, G. ve Morales, F. J. (2010). Analysis, distribution, and dietary exposure of glyoxal and methylglyoxal in cookies and their relationship with other heat-induced contaminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(5), 2966–2972. doi:10.1021/jf902815p
- Association, A. D. (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement 1), S62–S69. doi:10.2337/DC10-S062
- AZAL, Ö., BAŞKAL, N., ÇORAKÇI, A., SALMAN, S., DEYNELİ, O., DİNÇÇAĞ, N., ... ÇAKAL, E. (2018). TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018.
- Barden, L. ve Decker, E. A. (2013). Lipid oxidation in low-moisture food: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(15), 2467–2482. doi:10.1080/10408398.2013.848833
- Barden, L., Vollmer, D., Johnson, D. ve Decker, E. (2015). Impact of iron, chelators, and free fatty acids on lipid oxidation in low-moisture crackers. *Journal of*

Agricultural and Food Chemistry, 63(6), 1812–1818. doi:10.1021/jf5048018

Barišić, V., Kopjar, M., Jozinović, A., Flanjak, I., Ačkar, Đ., Miličević, B., ... Babić, J. (2019). The chemistry behind chocolate production. *Molecules*, 24(17). doi:10.3390/molecules24173163

Bierhaus, A., Hofmann, M. A., Ziegler, R. ve Nawroth, P. P. (1998). AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovascular Research*, 37(3), 586–600. doi:10.1016/S0008-6363(97)00233-2

Boyle, P. J. (2007). Diabetes Mellitus and Macrovascular Disease: Mechanisms and Mediators. *American Journal of Medicine*, 120(9 SUPPL. 2), 12–17. doi:10.1016/j.amjmed.2007.07.003

Buchanan, T. A., Xiang, A. H. ve Page, K. A. (2012). Gestational diabetes mellitus: Risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(11), 639–649. doi:10.1038/nrendo.2012.96

Care, D. ve Suppl, S. S. (2018). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes2018. *Diabetes Care*, 41(January), S13–S27. doi:10.2337/dc18-S002

Cauvain, S. (2015a). *Technology of breadmaking. Technology of Breadmaking*. doi:10.1007/978-3-319-14687-4

Cauvain, S. (2015b). Breadmaking Processes. *Technology of Breadmaking*, 23–55. doi:10.1007/978-3-319-14687-4_2

Cecil, R. L. F., Goldman, L. ve Schafer, A. I. (2012). *Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine (C. 1)*. Elsevier Health Sciences.

Çelik, E. E. ve Gökmen, V. (2020). Formation of Maillard reaction products in bread crust-like model system made of different whole cereal flours. *European Food Research and Technology*, 246(6), 1207–1218. doi:10.1007/s00217-020-03481-4

Çelik, S. (2009). Öztürk G. Diyabetik ayak: risk faktörleri ve bakım. *Diyabet*,

Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu, 1(1), 22–27.

- Cengiz, S., Kışmıroğlu, C., Çebi, N., Çatak, J. ve Yaman, M. (2020). Determination of the most potent precursors of advanced glycation end products (AGEs) in chips, crackers, and breakfast cereals by high performance liquid chromatography (HPLC) using precolumn derivatization with 4-nitro-1,2-phenylenediamine. *Microchemical Journal*, 158, 105170. doi:10.1016/j.microc.2020.105170
- Cho, I. H. ve Peterson, D. G. (2010). Chemistry of bread aroma: A review. *Food Science and Biotechnology*, 19(3), 575–582. doi:10.1007/s10068-010-0081-3
- Choudhury, A. A. ve Devi Rajeswari, V. (2021). Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 143, 112183. doi:10.1016/j.biopha.2021.112183
- Conti, C., Mennitto, C., Di Francesco, G., Fraticelli, F., Vitacolonna, E. ve Fulcheri, M. (2017). Clinical characteristics of diabetes mellitus and suicide risk. *Frontiers in Psychiatry*, 8(MAR), 1–7. doi:10.3389/fpsyt.2017.00040
- Damasceno, A. (2016). *Noncommunicable Disease. Heart of Africa: Clinical Profile of an Evolving Burden of Heart Disease in Africa*. doi:10.1002/9781119097136.part5
- Daniel Petrovič. (2013). Candidate Genes for Proliferative Diabetic Retinopathy. *BioMed Research International*, 2013, 9.
- Degen, J., Hellwig, M. ve Henle, T. (2012). 1,2-Dicarbonyl compounds in commonly consumed foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(28), 7071–7079. doi:10.1021/jf301306g
- Deli, G., Bosnyak, E., Pusch, G., Komoly, S. ve Feher, G. (2013). Diabetic neuropathies: Diagnosis and management. *Neuroendocrinology*, 98(4), 267–280. doi:10.1159/000358728
- Desseva, I., Stoyanova, M., Petkova, N. ve Mihaylova, D. (2020). Red beetroot juice phytochemicals bioaccessibility: An in vitro approach. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 70(1), 45–53. doi:10.31883/pjfn/116590

- Diabetes, D. O. F. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc10-S062
- Dima, C., Assadpour, E., Dima, S. ve Jafari, S. M. (2020). Bioavailability and bioaccessibility of food bioactive compounds; overview and assessment by in vitro methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 2862–2884. doi:10.1111/1541-4337.12623
- Dinççağ, N. (2011). Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18, 181–223.
- Doherty, A. M. (2015). Psychiatric aspects of diabetes mellitus. *BJPsych Advances*, 21(6), 407–416. doi:10.1192/apt.bp.114.013532
- Elleuch, M., Bedigian, D. ve Zitoun, A. (2011). Sesame (*Sesamum indicum* L.) Seeds in Food, Nutrition, and Health. *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*, 1029–1036. doi:10.1016/B978-0-12-375688-6.10122-7
- Eroğlu, N. (2021). DIABETIC COMPLICATIONS. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 2013–2015.
- Faulks, R. M. ve Southon, S. (2005). Challenges to understanding and measuring carotenoid bioavailability. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1740(2), 95–100. doi:10.1016/j.bbadis.2004.11.012
- Fayfman, M., Pasquel, F. J. ve Umpierrez, G. E. (2017). Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Medical Clinics of North America*, 101(3), 587–606. doi:10.1016/j.mcna.2016.12.011
- Ferrer, E. ve Dulsat, C. (2008). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Drugs of the Future*, 33(11), 963–967. doi:10.1358/dof.2008.033.011.1270835
- Foroumandi, E., Alizadeh, M. ve Kheirouri, S. (2020). Dietary quality index is negatively associated with serum advanced glycation end products in healthy adults. *Clinical Nutrition ESPEN*, 36, 111–115. doi:10.1016/J.CLNESP.2020.01.007
- Fowler, M. J. (2011). Microvascular and macrovascular complications of diabetes.

Clinical Diabetes, 29(3), 116–122. doi:10.2337/diaclin.29.3.116

Fu, M. X., Wells-Knecht, K. J., Blackledge, J. A., Lyons, T. J., Thorpe, S. R. ve Baynes, J. W. (1994). Glycation, glycooxidation, and cross-linking of collagen by glucose: Kinetics, mechanisms, and inhibition of late stages of the Maillard reaction. *Diabetes*, 43(5), 676–683. doi:10.2337/diab.43.5.676

Gawlik-Dziki, U., Dziki, D., Baraniak, B. ve Lin, R. (2009). The effect of simulated digestion in vitro on bioactivity of wheat bread with Tartary buckwheat flavones addition. *LWT - Food Science and Technology*, 42(1), 137–143. doi:10.1016/j.lwt.2008.06.009

Glycation, A., Products, E. ve Diseases, K. (2018). İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Böbrek Hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 210–217.

Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J. ve Vlassara, H. (2004). Advanced glycooxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(8), 1287–1291. doi:10.1016/j.jada.2004.05.214

Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M. ve Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597–605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854

Gündoğdu, A. S. (2016). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). *Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuz*, 6. http://www.turkendokrin.org/files/file/DIYABET_TTK_web.pdf adresinden erişildi.

Hammoudi, J., Bouanani, N. E. H., Chelqi, E. H., Bentata, Y., Nouayti, H., Legssyer, A. ve Ziyat, A. (2021). Diabetic retinopathy in the Eastern Morocco: Different stage frequencies and associated risk factors. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 775–784. doi:10.1016/j.sjbs.2020.11.010

Ixtaina, V. Y., Nolasco, S. M. ve Tomás, M. C. (2008). Physical properties of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. *Industrial Crops and Products*, 28(3), 286–293. doi:10.1016/j.indcrop.2008.03.009

- Janghorbani, M., Jones, R. B. ve Allison, S. P. (2000). Incidence of and risk factors for proliferative retinopathy and its association with blindness among diabetes clinic attenders. *Ophthalmic Epidemiology*, 7(4), 225–241. doi:10.1076/ojep.7.4.225.4171
- Jenkins, A. J., Joglekar, M. V., Hardikar, A. A., Keech, A. C., O’Neal, D. N. ve Januszewski, A. S. (2015). Biomarkers in diabetic retinopathy. *Review of Diabetic Studies*, 12(1–2), 159–195. doi:10.1900/RDS.2015.12.159
- Jiang, P., Burczynski, F., Campbell, C., Pierce, G., Austria, J. A. ve Briggs, C. J. (2007). Rutin and flavonoid contents in three buckwheat species *Fagopyrum esculentum*, *F. tataricum*, and *F. homotropicum* and their protective effects against lipid peroxidation. *Food Research International*, 40(3), 356–364. doi:10.1016/j.foodres.2006.10.009
- Karadakovan, A. ve Aslan, F. (2014). Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım (3. Baskı). *Akademisyen Kitabevi, İstanbul*.
- Karasneh, R. A., Migdady, F. H., Alzoubi, K. H., Al-Azzam, S. I., Khader, Y. S. ve Nusair, M. B. (2021). Trends in maternal characteristics, and maternal and neonatal outcomes of women with gestational diabetes: A study from Jordan. *Annals of Medicine and Surgery*, 67(May), 102469. doi:10.1016/j.amsu.2021.102469
- Kharroubi, A. T. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850. doi:10.4239/wjd.v6.i6.850
- Kocadağlı, T., Žilić, S., Taş, N. G., Vančetović, J., Dodig, D. ve Gökmen, V. (2016). Formation of α -dicarbonyl compounds in cookies made from wheat, hull-less barley and colored corn and its relation with phenolic compounds, free amino acids and sugars. *European Food Research and Technology*, 242(1), 51–60. doi:10.1007/s00217-015-2517-8
- Kosmopoulos, M., Drekolias, D., Zavras, P. D., Piperi, C. ve Papavassiliou, A. G. (2019a). Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1865(3), 611–619. doi:10.1016/J.BBADIS.2019.01.006

- Kosmopoulos, M., Drekolias, D., Zavras, P. D., Piperi, C. ve Papavassiliou, A. G. (2019b). Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(3), 611–619. doi:10.1016/J.BBADIS.2019.01.006
- Kroh, L. W. (1994). Caramelisation in food and beverages. *Food Chemistry*, 51(4), 373–379. doi:10.1016/0308-8146(94)90188-0
- Lan, M. yu, Li, H. mei, Tao, G., Lin, J., Lu, M. wen, Yan, R. an ve Huang, J. qing. (2020). Effects of four bamboo derived flavonoids on advanced glycation end products formation in vitro. *Journal of Functional Foods*, 71, 103976. doi:10.1016/J.JFF.2020.103976
- Li, L., Andrews, E. B., Li, X., Doder, Z., Zalmover, E., Sharma, K., ... Wu, C. (2021). Incidence of diabetic ketoacidosis and its trends in patients with type 1 diabetes mellitus identified using a U.S. claims database, 2007–2019. *Journal of Diabetes and its Complications*, 35(7), 107932. doi:10.1016/j.jdiacomp.2021.107932
- Luevano-Contreras, C. ve Chapman-Novakofski, K. (2010). Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients 2010, Vol. 2, Pages 1247-1265*, 2(12), 1247–1265. doi:10.3390/NU2121247
- Maasen, K., Scheijen, J. L. J. M., Opperhuizen, A., Stehouwer, C. D. A., Van Greevenbroek, M. M. ve Schalkwijk, C. G. (2021). Quantification of dicarbonyl compounds in commonly consumed foods and drinks; presentation of a food composition database for dicarbonyls. *Food Chemistry*, 339(April 2020), 128063. doi:10.1016/j.foodchem.2020.128063
- Mehta, S. R. et al. (2015). Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 353, 687–696.
- Mesías, M., Holgado, F., Márquez-Ruiz, G. ve Morales, F. J. (2016). Risk/benefit considerations of a new formulation of wheat-based biscuit supplemented with different amounts of chia flour. *LWT - Food Science and Technology*, 73, 528–535. doi:10.1016/j.lwt.2016.06.056

- Mildner-Szkudlarz, S., Siger, A., Szwengiel, A., Przygoński, K., Wojtowicz, E. ve Zawirska-Wojtasiak, R. (2017). Phenolic compounds reduce formation of Nε-(carboxymethyl)lysine and pyrazines formed by Maillard reactions in a model bread system. *Food Chemistry*, 231, 175–184. doi:10.1016/J.FOODCHEM.2017.03.126
- Nieva-Echevarría, B., Goicoechea, E. ve Guillén, M. D. (2020). Food lipid oxidation under gastrointestinal digestion conditions: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(3), 461–478. doi:10.1080/10408398.2018.1538931
- Noor-Soffalina, S. S., Jinap, S., Nazamid, S. ve Nazimah, S. A. H. (2009). Effect of polyphenol and pH on cocoa Maillard-related flavour precursors in a lipidic model system. *International Journal of Food Science and Technology*, 44(1), 168–180. doi:10.1111/j.1365-2621.2008.01711.x
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D. ve Grune, T. (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules* 2015, Vol. 5, Pages 194-222, 5(1), 194–222. doi:10.3390/BIOM5010194
- Nowotny, K., Schröter, D., Schreiner, M. ve Grune, T. (2018). Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Research Reviews*, 47, 55–66. doi:10.1016/J.ARR.2018.06.005
- Olgun N, Yalın H, D. H. (2011). Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama. *Turkish Family Physician*, 2(2), 41–8.
- Olgun, N. (2002). Hipoglisemi ve hiperglisemi. *Alınmıştır: Erdoğan S, ed. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. Yüce Reklam Yayım Dağıtım, İstanbul.*
- Olgun, N. (2003). Diyabette kendi kendine takip ilkeleri. *İçinde: Yılmaz MT, Bahçeci, M., Büyükbeşe MA Diabetes mellitus' un modern tedavisi. Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul, 67–80.*
- Olmo-Cunillera, A., Escobar-Avello, D., Pérez, A. J., Marhuenda-Muñoz, M., Lamuela-Raventós, R. M. ve Vallverdú-Queralt, A. (2019). Is Eating Raisins Healthy? *Nutrients* 2020, Vol. 12, Page 54, 12(1), 54. doi:10.3390/NU12010054

- Onacik-Gür, S., Szafrńska, A., Roszko, M. ve Stepniewska, S. (2022). Interaction of dough preparation method, green tea extract and baking temperature on the quality of rye bread and acrylamide content. *LWT*, 154, 112759. doi:10.1016/J.LWT.2021.112759
- Özcan, Ş. (2002). Kronik komplikasyonlar. *Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, Yüce Basımevi, İstanbul*, 141–156.
- Papetti, A., Mascherpa, D. ve Gazzani, G. (2014). Free α -dicarbonyl compounds in coffee, barley coffee and soy sauce and effects of in vitro digestion. *Food Chemistry*, 164, 259–265. doi:10.1016/J.FOODCHEM.2014.05.022
- Pauline, M., Roger, P., Sophie Natacha Nina, N. E., Arielle, T., Eugene, E. E. ve Robert, N. (2020). Physico-chemical and nutritional characterization of cereals brans enriched breads. *Scientific African*, 7, e00251. doi:10.1016/j.sciaf.2019.e00251
- Poulsen, M. W., Hedegaard, R. V., Andersen, J. M., de Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., ... Dragsted, L. O. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10–37. doi:10.1016/J.FCT.2013.06.052
- Quintas, M., Guimarães, C., Baylina, J., Brandão, T. R. S. ve Silva, C. L. M. (2007). Multiresponse modelling of the caramelisation reaction. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 8(2), 306–315. doi:10.1016/j.ifset.2007.02.002
- Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 140(November), 579–581.
- Recommendations, C. P. (2015). Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 33(2), 97–111. doi:10.2337/diaclin.33.2.97
- Rosenbloom, A. L. (2010). Hyperglycemic Hyperosmolar State: An Emerging Pediatric Problem. *Journal of Pediatrics*, 156(2), 180–184. doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.057

- Ruiz-Matute, A. I., Castro Vazquez, L., Hernández-Hernández, O., Sanz, M. L. ve Martínez-Castro, I. (2015). Identification and determination of 3-deoxyglucosone and glucosone in carbohydrate-rich foods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(12), 2424–2430. doi:10.1002/jsfa.6965
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
- Safi, H., Safi, S., Hafezi-Moghadam, A. ve Ahmadiéh, H. (2018). Early detection of diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology*, 63(5), 601–608. doi:10.1016/j.survophthal.2018.04.003
- Sajid, M. A., Khan, K. S. ve Hanif, Z. (2018). Diagnostic laparoscopy to investigate unexplained lactic acidosis in critically ill patients - A descriptive single centre cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, 36(July), 231–234. doi:10.1016/j.amsu.2018.11.008
- Sena, C. M., Bento, C. F., Pereira, P. ve Seiça, R. (2010). Diabetes mellitus: New challenges and innovative therapies. *EPMA Journal*, 1(1), 138–163. doi:10.1007/s13167-010-0010-9
- Shahidi, F. ve Ambigaipalan, P. (2015). Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. *Journal of Functional Foods*, 18, 820–897. doi:10.1016/J.JFF.2015.06.018
- Simsek, M. (2017). Chemical, mineral, and fatty acid compositions of various types of walnut (*Juglans regia* L.) in Turkey, 48(December 2016), 66–70.
- Singh, R., Barden, A., Mori, T. ve Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia*, 44(2), 129–146. doi:10.1007/s001250051591
- Snelson, M. ve Coughlan, M. T. (2019). Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*, 11(2). doi:10.3390/NU11020215

- Song, Q., Liu, J., Dong, L., Wang, X. ve Zhang, X. (2021). Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *140*, 111750. doi:10.1016/J.BIOPHA.2021.111750
- Szawara-Nowak, D., Koutsidis, G., Wiczowski, W. ve Zieliński, H. (2014a). Evaluation of the in vitro inhibitory effects of buckwheat enhanced wheat bread extracts on the formation of advanced glycation end-products (AGEs). *LWT-Food Science and Technology*, *58*(2), 327–334.
- Szawara-Nowak, D., Koutsidis, G., Wiczowski, W. ve Zieliński, H. (2014b). Evaluation of the in vitro inhibitory effects of buckwheat enhanced wheat bread extracts on the formation of advanced glycation end-products (AGEs). *LWT - Food Science and Technology*, *58*(2), 327–334. doi:10.1016/j.lwt.2013.03.005
- Tamanna, N. ve Mahmood, N. (2015). Food processing and maillard reaction products: Effect on human health and nutrition. *International Journal of Food Science*, *2015*. doi:10.1155/2015/526762
- Taş, A., Bayraktar, M. Z., Erdem, Ü., Sobacı, G. ve Uçar, M. (2005). Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gulhane Medical Journal*, *47*(3), 164–174.
- Taştekin, D., Atasever, M., Adigüzel, G., Keleş, M. ve Taştekin, A. (2006). Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba-alba* in experimental hyperglycaemic rats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, *50*(2), 235–238.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., ... Jones, T. (2010). Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, *33*(10), 2285–2293. doi:10.2337/dc10-1303
- Tripathy, S., Murugesan, A., Natarajan, K., Ramraj, B. ve Mohapatra, S. (2022). Early screening biomarker HbA1c and Hematocrit for gestational diabetes mellitus. *Clinical Epidemiology and Global Health*, *13*(April 2021), 100945. doi:10.1016/j.cegh.2021.100945
- Uribarri, J., Cai, W., Sandu, O., Peppia, M., Goldberg, T. ve Vlassara, H. (2005).

Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043, 461–466. doi:10.1196/annals.1333.052

Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., ... Vlassara, H. (2010). Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 911-916.e12. doi:10.1016/J.JADA.2010.03.018

Vercellotti, J. R., Stangelo, A. J. ve Spanier, A. M. (1992). *Lipid Oxidation in Foods - an Overview. Acs Symposium Series (C. 500)*.

Wang, S., Xu, H., Luan, H. ve Cai, J. (2019). *Brief Introduction of Food Processing Methods and Chemical Hazards Formed during Thermal Processing. Chemical Hazards in Thermally-Processed Foods*. doi:10.1007/978-981-13-8118-8_1

Women, N. (2019). İnsüline Bağımlı Diyabeti Olan ve Diyabeti Olmayan Kadınların Emzirmeye İlişkin Görüş ve Uygulamalarının Karşılaştırılması GİRİŞ Dünya ' da ve ülkemizde kronik hastalıkların sayısı ve çeşitliliği her geçen gün artmakta , buna paralel olarak diyabet preval, 8(1), 70–81.

Xu, Q., Hui, C., Xia, L., Chen, M. ve Deng, D. (2021). A case of persistent severe abdominal pain caused by type 1 diabetic ketoacidosis. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*, 19, 100077. doi:10.1016/j.jecr.2020.100077

Yaman, M. ve Mızrak, Ö. F. (2019). Determination and evaluation of in vitro bioaccessibility of the pyridoxal, pyridoxine, and pyridoxamine forms of vitamin B6 in cereal-based baby foods. *Food Chemistry*, 298(June). doi:10.1016/j.foodchem.2019.125042

YILMAZ, M. (2012). Ekşi hamur mayasıyla mordanlanmış selülozik, protein elyafların ve ahşap numunelerinin soğan kabuğu.

Yılmaz, B. ve Karabudak, E. (2016a). Besinlerdeki İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Azaltma Yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(3), 280–288. <https://beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/110> adresinden erişildi.

- Yılmaz, B. ve Karabudak, E. (2016b). Besinlerdeki İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Azaltma Yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(3), 280–288.
- Yılmaz, C. (2002). Oral antidiabetiklerin gelişimi ve günümüzdeki yeri. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu*, 7(8), 6–15.
- Yılmaz, H. Ö. (2021). Tip 1 Diyabetlilerde Beslenme Tedavisi, (January).
- Yokoyama, I., Setoyama, O., Urakawa, A., Sugawara, M., Jia, Y., Komiya, Y., ... Arihara, K. (2021). Lysine-glucose Maillard reaction products promote longevity and stress tolerance in *Caenorhabditis elegans* via the insulin/IGF-1 signaling pathway. *Journal of Functional Foods*, 87, 104750. doi:10.1016/J.JFF.2021.104750
- Zhao, Z., Zhao, C., Xu, H. Z., Zheng, F., Cai, W., Vlassara, H. ve Ma, Z. A. (2009). Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis. *Endocrinology*, 150(6), 2569–2576. doi:10.1210/en.2008-1342

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Esra SERDAR

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Lisans Beslenme ve Diyetetik	İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi	2015 - 2019
Yüksek Lisans	Beslenme ve Diyetetik (Tezli)	İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi	2019 - 2022

A. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

1. **Esra Serdar**, Elif Ede Çintesun, Edanur Kurt, Mustafa Yaman, Ömer Faruk Mızrak, *In Vitro* Uyarılmış Gastrointestinal Sistemleri Kullanılarak Ekmeklerde ve Diğer Fırıncılık Ürünlerinde α -dikarbonil Bileşiklerinin Biyolojik Erişilebilirliği, Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresi, 2021
2. Doç. Dr. Mustafa Yaman, Sena nur Tanyıldız, Hatice Yıldırım, Tuğba Yılmaz, Sedanur Gülcemal, Zehra Sağlık, **Esra Serdar**, Edanur Kurt, Ömer Faruk Mızrak, Bioavailability of Glyoxal and Methylglyoxal Compounds in Biscuits, Bread, Coffee and Cookies Using *In Vitro* Gastrointestinal Digestive System, 2nd International Congress Of Multidisciplinary Studies In Medical Sciences, 2021