

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

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARE
MODELLERİNİN BÖBREKLERİNDE İLERİ
GLİKASYON ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sena DİNÇOL

İstanbul
Ağustos-2023

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

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARE
MODELLERİNİN BÖBREKLERİNDE İLERİ GLİKASYON
ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sena DİNÇOL

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Eş Danışman

Dr. Şermin DURAK

İstanbul

Ağustos-2023

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 Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Üye Doç.Dr. Mustafa YAMAN

Üye Dr.Öğr. Üyesi Halime UĞUR

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Erhan İÇENER
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Fare Modellerinin Böbreklerde İleri Glikasyon Ürünlerinin 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.

Sena DİNÇOL

ÖN SÖZ

Araştırmadaki her aşamada bana yardımcı olan, böyle bir çalışmanın ortaya çıkmasında yoğun çalışma temposuna rağmen desteğini eksik etmeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER'e, birikimiyle her dâim istifade ettiğimiz ve tez jürimizde yer alarak bizi onurlandıran Doç.Dr. Mustafa YAMAN'a ve Dr. Şermin DURAK'a, ufuk açıcı fikirleri ve teşvikleriyle fakültemizden, alan içinden ve farklı dallardan bütün hocalarımıza; zaman ayırıp çalışmamı okuyan, değerlendiren daha da önemlisi moral desteklerini esirgemeyen başta Sümeyye UÇAK olmak üzere tüm arkadaşlarıma katkılarından dolayı minnettarım.

Eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen; sabır, anlayış ve olumlu yaklaşımlarıyla tez çalışmasının her aşamasında daima destekçim olan anneme, babama ve abime en derin şükranlarımı sunuyorum.

Sena DİNÇOL
İstanbul-2023

ÖZET

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARE MODELLERİNİN BÖBREKLERİNDE İLERİ GLİKASYON ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

Sena DİNÇOL

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Ağustos, 2023 -63 Sayfa

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), protein, lipit ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan glikasyonu sonucu oluşan, obezite ve böbrek hastalıklarının gelişiminde önemli katkısı olan, endojen ve eksojen kaynaklı bileşiklerdir. Eksojen kaynaklı olarak AGE'ler gıdalarca oluşabilmektedir. Çalışmanın amacı, obez fare modelleri ile kontrol fare modellerinin böbrek dokularında oluşan GO ve MGO miktarı arasındaki farkın incelenmesidir. Çalışmada C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Fareler 6 aylık %10 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenen kontrol, %60 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenen (D1) ve 6 ay %60 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenen (D2) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Örneklerin böbrek dokusundaki GO ve MGO düzeylerini analiz etmek üzere Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılmıştır. HPLC sonucunda GO ve MGO değerleri kontrol grubunda, D1 ve D2 grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Elde edilen verilerin anlamlılığı Graphpad programı ile analiz edilmiştir. Gruplar ve dokular arası anlamlılık ise non-parametrik Mann-Whitney U testi ile ölçülmüştür. Sonuç olarak, kontrol grubunun GO ve MGO seviyeleri, D1 ve D2 grubundan yüksek bulunmuştur. Böbrek dokuları ile AGE alımındaki ilişkiyi ortaya koyan araştırmalar sayı olarak çok az olduğu için bu konu üzerinde daha fazla çalışmalar yapılmasına gereksinim duyulmaktadır. Fakat, AGE'lerin besinler ile alımı ve böbrek dokuları bakımından muhtemel bir risk varsayıldığında kişiler ileri glikasyon ürünleri hususunda bilinçlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: AGE, Böbrek Dokusu, Obezite, HPLC

ABSTRACT

EXAMINATION OF ADVANCED GLYCATION PRODUCTS IN KIDNEYS OF MOUSE MODELS FED ON HIGH FAT DIET

Sena DİNÇOL

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Yasemin YILMAZER

August, 2023 - 63 Pages

Advanced glycation end products (AGEs) are endogenous and exogenous compounds formed as a result of non-enzymatic glycation of proteins, lipids and nucleic acids, which contribute significantly to the development of obesity and kidney diseases. AGEs can be formed by foods due to exogenous origin. The aim of the study was to examine the difference between the amount of GO and MGO formed in the kidney tissues of obese mouse models and control mouse models. Thirty 6-week-old female mice of the C57BL/6J strain were used in the study. Mice were divided into three groups: control fed with 10% fat added purified feed for 6 months, 60% fat added purified feed (D1) and 60% fat added purified feed for 6 months (D2). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method was used to analyze GO and MGO levels in the kidney tissue of the samples. As a result of HPLC, GO and MGO values were found to be higher in the control group than in the D1 and D2 groups. The significance of the obtained data was analyzed with the Graphpad program. Significance between groups and tissues was measured with the non-parametric Mann-Whitney U test.

As a result, GO and MGO levels of the control group were found to be higher than those of the D1 and D2 groups. Studies showing the relationship between kidney tissues and AGE intake are not numerous yet, so more studies are needed on this subject. However, considering the possible risks of AGEs in food intake and kidney tissues, individuals should be informed about advanced glycation end products and they should gain healthier eating and cooking habits.

Keywords: AGE, Kidney Tissue, Obesity, HPLC

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖN SÖZ	iii
ÖZET... ..	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xi
SEMBOLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
BİRİNCİ BÖLÜM	1
GİRİŞ.....	1
İKİNCİ BÖLÜM.....	4
GENEL BİLGİLER	4
2.1.Obezite.....	4
2.1.1.Obezitenin Tanımı	4
2.1.2.Obezitenin Sınıflandırılması.....	4
2.1.3.Obezite Epidemiyolojisi	5
2.1.4.Obezitenin Etiyolojisi	6
2.1.5.Obezitenin Hastalıklarla İlişkisi	7
2.2.Böbrek	9
2.2.1.Böbreklerin Anatomisi	9

2.2.2.Böbrek Fonksiyonun İşlevi.....	10
2.2.3. Böbrek Fonksiyon Testleri ve Ölçüm Yöntemleri	10
2.3.İleri Glikasyon Son Ürünler (AGE).....	11
2.3.1.İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) Oluşum Mekanizması	11
Şekil 2. 2: İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşum Basamakları	12
2.3.2. Besinlerde İleri Glikasyon Son Ürünleri	13
2.3.2.1. Besinlerde İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumuna Polifenollerin Etkisi.....	14
2.3.3.İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Hastalıklarla ilişkisi	16
2.3.3.1 İleri Glikasyon Son Ürünler ile Obezite Arasındaki İlişkisi.....	19
2.3.3.2.Böbrek ve İleri Glikasyon Son ürünleri İlişkisi.....	20
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM.....	23
MATERYAL VE METOD.....	23
3.1 Hayvan Deneyi	23
3.1.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	23
3.1.2. Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi	23
3.1.3. Deney Gruplarının Bakımı	25
3.1.4.Numune Toplama	25
3.2. Araştırma Örneklemi	26
3.3.Materyal.....	27
3.3.1.Analizde Yararlanılan Kimyasallar, Cihazlar ve Malzemeler.....	27
3.4.Metot.....	30
3.4.1 GO ve MGO Tayini	30
3.6.İstatiksel Analiz	31
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM.....	32
ARAŞTIRMA BULGULARI.....	32

BEŞİNCİ BÖLÜM.....	36
TARTIŞMA	36
ALTINCI BÖLÜM	39
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKÇA.....	41
EKLER	49
ÖZGEÇMİŞ	51



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1: Yetişkin Bireylerde BKİ'ye Göre Obezite Sınıflandırılması.....	5
Tablo3.1:Standart ve yüksek yağlı purifiye yemin besin içeriği.....	24
Tablo 3. 2:Analizde Kullanılan Kimyasallar.....	27
Tablo 3. 3:Analizde Kullanılan Cihazlar.....	28
Tablo 3. 4:Analizde Kullanılan Malzemeler	28
Tablo 3. 5:HPLC Kullanılan Malzemeler ve HPLC Koşulları	31



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1:Böbreğin Yapısı	10
Şekil 2. 2:İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşum Basamakları	12
Şekil 2. 3:İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Doku ve Organlara Zarar Verebileceği Bölgeler	19
Şekil 3.1:Çalışma Grubunun Barındırılması ve Kullanılan Yem.....	25
Şekil3.2:Servikal Dislokasyon Sonrası Kardiyak Punksiyon İle Kan Alımı..	26
Şekil3. 3:HPLC Aşaması.....	27
Şekil 3. 4:Analizde Kullanılan Bazı Cihazlar.....	29
Şekil 3. 5:Standartların Hazırlanması.....	31
Şekil 4. 1: HPLC Standart Kromotogramı	35
Şekil 4. 2:HPLC Örnek Kromotogramı.....	35

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1: Haftalara Göre Kontrol, D1 ve D2 Gruplarında Doku Ağırlığı Değerlerinin Şekilsel Gösterimi.....	32
Grafik 4.2: GO Seviyelerinin Gruplar Arasındaki Farklılıkların Şekilsel Gösterimi	32
Grafik 4.3: Glioksal Miktarlarının Gruplar Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi	33
Grafik 4.4: MGO Seviyelerinin Gruplar Arasındaki Farklılıkların Şekilsel Gösterimi	34
Grafik 4.5: Metil Glioksal Miktarlarının Gruplar Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi	34

SEMBOLLER LİSTESİ

% :	:	Yüzde
°C	:	Santigrat derece
dk	:	Dakika
g	:	Gram
kkal	:	Kalori
L	:	Litre
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
nm	:	Nanometre
ppm	:	Parts per million (milyonda bir birim)
Rpm	:	Revolutions Per Minute (Dakikadaki devir sayısı)
v	:	Hacim

KISALTMALAR LİSTESİ

3-DGO	: 3-Deoksiglukoz
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
BKI	: Beden Kütle İndeksi
CEL	: N-Karboksietil Lizin
CML	: Karboksimetil-lisin
d-AGE	: Diyet Kaynaklı İleri Glikasyon Son Ürünleri
DM	: Diabetes Mellitus
GO	: Glioksal
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HT	: Hipertansiyon
KBH	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
MGO	: Metilglioksal
MR	: Maillard Reaksiyonu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi, vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması ve vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlamaktadır (De Mello ve ark., 2018). Genetik yatkınlık, sedanter yaşam, yağların vücutta aşırı depolanması, doğum öncesi koşullar, enflamasyona neden olan bakteriler, D vitamini eksikliği, endokrin bozucular, disbiyozis, uyku derinliği obezitenin oluşmasına neden olan faktörlerdir. Günümüzde ise bu durum en çok yanlış beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam olarak karşımıza çıkmaktadır (Eckel ve ark.,2010; Dhurandhar & Keith, 2014; McAllister ve ark., 2009).

Tüm dünyada giderek artan obezite; Dünya Obezite Atlas raporu 2020 yılı çalışmasının sonuçlarına göre %38 bulunmuş olup bu oranın 2035 yılına kadar %50'nin üzerine çıkması beklenmektedir (World Obesity Atlas, 2023). Artan obezite prevalansı beraberinde obeziteye bağlı hastalıkların oluşmasına, bunun sonucunda hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendromun yol açtığı etkilerle böbrek hasarına neden olmaktadır (Kankaya & Karadakoyan, 2017).

İnsan vücudunda çok sayıda yaşamsal fonksiyonun yürütülmesinde görevli olan böbrekler, atık maddelerin uzaklaştırılması, su-elektrolit ve asit baz dengesinin ayarlanması ve metabolizma için elzem olan hormonların salgılanmasında önemli rol oynamaktadır. Böbrek hastalıkları görülmesi durumunda, böbreklerde fonksiyon ve işlev kaybı görülebilirken; Kronik Böbrek Hastalığı'nda (KBH) fonksiyonların tümünde işlevsizlik olabilmektedir (Mercanlıgil, 2018). KBH'nın oluşmasının altında yatan nedenlere bakıldığında fazla kiloluk ve obeziteye yatkınlık önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Hariharan, Vellanki, & Kramer, 2015;Kovesdy ve ark.,2017). Böbreklerde meydana gelen herhangi bir bozukluk veya herhangi bir hasarın oluşmasında ileri glikasyon son ürünlerinin de etkili olduğu gösterilmiştir (Yılmaz & Karabudak, 2016).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs); proteinler, nükleik asitler ve/veya lipitlerde bulunan azotlu grupların nonenzimatik glikasyonu sonucu oluşan ve endojen olarak

üretilen heterojen bileşiklerdir (Byun ve ark., 2017). AGEs vücutta endojen olarak oluşabildiği gibi besinler veya sigara yoluyla ekzojen olarak da oluşabilmektedir (Singh ve ark.,2001;Sharma ve ark.,2015). AGEs oluşum mekanizması birkaç yol ile gerçekleşebilir ve bu yollardan biri Maillard Reaksiyonudur (Ott ve ark., 2014). Maillard Reaksiyonu (MR) oluştuktan sonra saatler/haftalar /aylar içerisinde Glioksal (GO), Metilglioksal (MGO) ve 3-Deoksiglukozon (3-DG) gibi türlü ileri glikasyon son ürünleri oluşur (Zhang ve ark., 2021).

İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu etkileyen doğrudan ve dolaylı olarak pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar inflamasyon, oksidatif stres ve diyet kaynaklı ileri glikasyon (dAGE) son ürünleridir. Pişirme yöntemi, besinlerin temel bileşenleri, sıcaklık, ısı uygulama süresi, nem ve pH AGE oluşumunu etkilemektedir (Sharma ve ark., 2015;Goldberg, ve ark., 2004;Uribarri ve ark., 2005).

AGE'lerin vücutta görülmesi olağan metabolizmanın bir parçası olmasına karşın dolaşımda ve dokularda AGE seviyelerinin artması patojenik bir duruma neden olmaktadır (Sharma ve ark.,2015). Biriken AGE'ler hücre yüzeyi reseptörleri ve vücut proteinleriyle çapraz bağ oluşturarak yapıların işlevini bozar ve pek çok hastalığın prognozu üzerinde olumsuz etkiler gösterir. Bu etkiler sonucunda başta obezite olmak üzere diyabet, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı gibi birçok kronik hastalık oluşturmaktadır (Uribarri, ve ark., 2010).

Böbreklerin AGE metabolizması üzerinde önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. Böbrek sisteminde meydana gelebilecek herhangi bir hasar ya da bozukluk serum AGE konsantrasyonunda anlamlı bir artışa neden olmaktadır. Serum AGE konsantrasyonunda artışın ortaya çıkması da böbrek sistemine zarar vererek kısır döngünün ortaya çıkmasına zemin hazırlayacaktır (Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2015).

Diyete bağlı oluşturulacak C57BL/6J soylu obez fare modellerinin dokularında biriken AGE'lerin beslenme ile olan ilişkisinin belirlenmesi, obezite tedavisinde kullanılacak yeni yolların keşfedilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Bu bilgilerden hareketle, sunulan çalışmada, %60 kcal/ yağ katkılı pürifiye yem ile beslenerek obezite modeli oluşturulan C57BL/6J soyu farelerden elde edilen böbrek doku örneklerinde, Glioksal (GO) ve Metilglioksal (MGO) miktarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Böbrek

dokularındaki GO ve MGO düzeyleri, Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) kullanılarak tespit edilmiştir.



İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1.Obezite

2.1.1.Obezitenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan tanıma göre obezite; vücuda alınan kalorinin, harcanan kaloriden fazla olması ve sağlığı bozabilecek şekilde aşırı yağ birikimi ile karakterize, kronik bir hastalık türü şeklinde tanımlanmaktadır. Aşırı yağ birikimi vücutta adipoz dokuda triaçilgliserol olarak depolanır (De Mello ve ark., 2018). Obezite, başta DM ve Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) olmak üzere insan vücudundaki sistem ve organlarda çeşitli bozukluklara, hatta kişinin ölümüne neden olabilmektedir. DSÖ tarafından 10 riskli hastalıktan biri olarak kabul edilen obezite, kanser ile yakından ilişkili önemli bir sağlık problemidir (Consulation & WHO, 2000).

2.1.2.Obezitenin Sınıflandırılması

Obeziteyi tanımlamak için çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılır. Bunlardan en yaygın kullanılan kavram ise beden kitle indeksi olarak karşımıza çıkmaktadır. Beden kitle indeksi (BKİ) kişinin beslenme durumunu göstermede kullanılan bir araçtır. Beden kitle indeksinin belirlenmesinde bireyin kilosunun boyun karesine metre cinsinden bölünmesi formülü kullanılmaktadır. DSÖ'ye tarafından hazırlanan rapora göre, söz konusu değer 30 kg/m² ve üzerinde olması durumunda kişinin obez olduğu kabul edilmektedir DSÖ'ye tarafından uluslararası düzeyde yapılan obezite sınıflandırılması Tablo 2.1'de ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır(Body mass index- BMI).

Tablo 2. 1: Yetişkin Bireylerde BKİ'ye Göre Obezite Sınıflandırılması

Sınıflandırma	Değer Aralığı
Zayıf	<18.50
Normal vücut ağırlığı	18.50-24.99
Hafif şişman	25.00-29.99
Obez	>30.00
Birinci derecede şişman	30.00-34.99
İkinci derecede şişman	35.00-39.99
Üçüncü derecede şişman	>40.00

Obezite tanımlamasının bir başka yolu da bel çevresinin ölçülmesidir. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) tanımına göre bel çevresi parametlerinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üstü bulunması abdominal obezite olarak kabul edilir. Bu değer farklı popülasyonlarda değişiklik göstermektedir (Huang PL, 2009).

“DEXA” (Dual Enerji X-ışını Absorptiometrisi) ya da yaygın olarak kullanılan “Biyoelektrik Empedans Analizi” gibi yöntemlerle ölçülebilen vücut yağ oranı da obeziteyi tanımlamak için kullanılmaktadır. DSÖ obezite için vücut yağ oranını erkeklerde en az %25, kadınlarda ise en az %35 olarak belirlemiştir. (Romero-Corral ve ark. , 2008).

2.1.3.Obezite Epidemiyolojisi

Dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı problemi olarak görülen obezite günümüzde “pandemi” olarak değerlendirilmektedir. Avrupa'nın altı farklı bölgesinde, bunun yanında Afrika ve Asya kıtalarında DSÖ tarafından yürütülen Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi (MONICA) çalışmasında ulaşılan sonuçlara göre obezite yaygınlığının son 10 yıllık zaman diliminde %10-30 oranında daha yaygın hale geldiği belirtilmiştir (Birinci Basamak Sağlık Kurumları için Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi ,2017). Küresel düzeyde yapılan çalışma sonuçlarına göre, 1975-2016 yılları arasında geçen zaman diliminde

obezite yaygınlığının yaklaşık olarak üç kat civarında arttığı bulunmuştur. İlk dönemlerde özellikle yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerin bir sorunu olarak görülen obezitenin günümüzde az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde de yaygınlaşmaya başladığı göze çarpmaktadır (Collaboration, 2017). DSÖ bölgeleri içinde yetişkin obezitesinin en yüksek olduğu bölgelerin başında %29 ile Amerika Bölgesi, %23 ile Avrupa Bölgesi ve %21 ile Doğu Akdeniz Bölgesinin geldiği görülmektedir. Ülkelerdeki gelir düzeyinin artışına bağlı olarak obezite yaygınlığı da artmaktadır. Düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde yaygınlık oranı %7 iken, yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde bu oran %25 düzeyindedir (World Health Organization, 2018).

Türkiye’de yetişkin bireylerde obezite yaygınlığı %30 civarındadır. Erkeklerde obezite yaygınlığı son yıllarda artarken, kadınlarda obezite oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir (TEMB, 2019). DSÖ Avrupa Bölgesi Obezite Raporu 2022’ye göre; Türkiye bu bölgede en yüksek obezite yaygınlığına sahip olan ülke olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye’de yetişkin bireylerin %21.1’i obezi iken, nüfusun %66.8 gibi bir bölümü fazla kiloludur (World Health Organization, 2022). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Sağlık Araştırması bulguları incelendiğinde; 2016 yılında yaşı 15 ve üzerinde olan bireylerde obezite sıklığının %19.6 olduğu, bu oranın 2019 yılında %21.1 düzeyine çıktığı bulunmuştur. 2019 yılında cinsiyete göre obezite yaygınlığı incelendiğinde; erkeklerin %17.3’ünün obez, %39.7’sinin aşırı kilolu olduğu, kadınların ise %24.8’inin obez, %30.4’ünün ise aşırı kilolu olduğu tespit edilmiştir (tuik., 2017).

2.1.4.Obezitenin Etiyolojisi

Türkiye ve dünyada yaygınlık oranı sürekli artma eğiliminde olan obezitenin temel nedenlerinin başında genetik ve çevresel unsurların etkili olduğu görülmektedir. Çevresel unsurların başında fiziksel aktivite yetersizliği ile gıda tüketim alışkanlıkları gelmektedir. Hazır gıda olarak bilinen fast food ürünlerin tüketimi nedeniyle insanlar kısa sürede yüksek kalori almaktadır. Bunun yanında gıda iletişim araçlarının yaygın hale gelmesi, hızlı gıda tüketimi ve insanların tükettikleri porsiyonların büyümesi de beslenme ile ilişkili unsurlar arasındadır. Bunun yanında bazı kültürel yeme alışkanlıkları da aşırı beslenmeye bağlı olarak obeziteyi tetiklemektedir (TEM,2019).

Aşırı düzeyde kalori alımı söz konusu olmasa da yetersiz fiziksel aktivite düzeyi de obezite ile yakından ilişkilidir. Teknolojinin gelişmesine paralel olarak insanlar uyku dışındaki zamanlarını genellikle masa başında geçirmektedir. Ulaşım araçlarının artmasına bağlı olarak insanlar ulaşım sürecinde hareketi minimuma indirmekte, insanlar serbest zamanlarını da genellikle TV ya da internet başında oturarak geçirmektedir (Yıldırım, 2021).

Obezite değerlendirme sürecinde insanları kullandıkları ilaçların sorgulanması gerekmektedir. Bazı antidiyabetikler (tiazolidinedionalar, glinidler, sülfonilüre, insülin), kortikosteroidler, antiretroviral ajanlar, progestin içeren kontraseptifler, beta blokerler, antipsikotikler, (vigabatrin, karbamazepin, valproik asit, gabapentin, pregabalin) ve antidepresanlar (venlafaksin, duloksetin, mirtazapin, nortriptilin, amitriptilin, paroksetin) kilo alımına neden olan ilaçlar arasında yer almaktadır (TEM,2019).

Polikistik over sendromu (PKOS), insülin direnci, hipotiroidi ve Cushing sendromu gibi endokrin bozukluklar; Prader-Willi gibi genetik sağlık sorunları, hipotalamik hasara zemin hazırlayan tümörler ya da travma gibi unsurlar da obeziteye yol açabilmektedir (Yıldırım, 2021).

2.1.5.Obezitenin Hastalıklarla İlişkisi

Obezite, dünya genelinde hem mortalite hem de morbidite de önemli bir artışa neden olmaktadır. Obezite yaygınlığının artması da doğrudan obezite ile yakından ilişkili olan kronik hastalıkların da artmasına neden olmaktadır. Obezite yaygınlığına bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunları aşağıda sıralanmıştır;

- Endokrin Hastalıklar; Prediyabet, DM, Metabolik sendrom, Polikistik over sendromu (PKOS)
- Kardiyovasküler Hastalıklar; HT, atriyal fibrilasyon, dislipidemi, kalp yetmezliği
- Gastrointestinal Hastalıklar; Alkolsüz steatohepatit, gastroezofajial reflü, pankreatit, kolelitiazis
- Böbrek Hastalıkları; Akut/Kronik böbrek yetmezliği, proteinüri, nefrolitiazis

- Kanser Hastalıkları; Kolorektal, endometriyal, meme kanseri
- Kas ve iskelet sistemi Hastalıkları; Bel ağrısı, Osteoartrit
- Bulaşıcı Hastalıklar; Enfeksiyon
- Nörolojik Hastalıklar; İnme, psödötümörserebri, migren
- Pulmoner Hastalıklar; Uyku apnesi, astım
- Psikolojik hastalıklar: Depresyon olarak sıralayabiliriz (Kılıç, 2022).

Obeziteyle, kalp hastalığı ile hipertansiyon (HT) riskini arttırmaktadır. Artmış vazokonstrüksiyon, dolaşımdaki kan hacmindeki artış ve kalp atım hızının artması HT riskini yükseltmektedir. Serbest yağ asitlerinin varlığı vazokonstrüksiyonu arttırmakta, bunun yanında nitrik okside bağlı damar gevşemesi bazı çalışmalarda HT oluşumu ile yakından ilişkili bulunmuştur. Obezite kişilerde HT riskinin yüksek olma nedenlerinin bir diğeri ise hiperinsülinemiye bağlı olarak böbrek sodyum emiliminde artış meydana gelmektedir. Kilosu yüksek olan kişilerde HT varlığı söz konusu olduğu zaman kalp boşluklarının hacmi ve ventrikül duvarındaki kalınlık kalp yetmezliği riskini yükseltmektedir (Kalan, 2010).

İnsülin direnci, insüline bağlı bir biçimde gerçekleşen glikoz düzeyinin hücrelerce alınması, depolanması, oksidasyonu ve glikoz salının inhibisyonu evrelerinde direnç görülmesini ifade etmektedir. İnsüline bağlı olarak glikoz alımı hem glikoz oksidasyonu hem de depolanmasının yapıldığı iskelet kasında gerçekleşmektedir. İnsülin direncinin söz konusu olduğu durumlarda hiperinsülinemi ve beta hücre harabiyeti başlamakta, bu durum tip 2 diyabete (Tip 2 DM) neden olmaktadır. Abdominal obezitenin söz konusu olduğu durumlarda glikoz kullanımı ve depolanmasında meydana gelen uyarıcı etkiler nedeniyle kana yağ asidi salınım inhibisyonunda sorunlara neden olmaktadır. Obeziteden ayrı olarak yağ asidi konsantrasyonunun artması da karaciğerde insülin rezistansına zemin hazırlamaktadır. Bunun yanında yağ dokusu tarafından salgılanan hormonların düzenlenme mekanizmasını bozarak insülin direncini arttırmaktadır. Hayvan modellerinde yağ dokusu tarafından salgılanan ve insülin duyarlılığını arttıran bir unsur olan adiponektinin obezlerde azaldığı rapor edilmiştir (Kalan, 2010). Kilo alımının diyabet

ortaya çıkma riskini yükselttiği bilinmekte olup, diyabet riski obezitenin süresine, derecesine ve abdominal obezite varlığına bağlıdır. Nitekim Tip 2 DM hastalarının %65 gibi bir bölümünün etiolojisinde obezitenin varlığı söz konusudur (Kalan, 2010).

Obezite ile dislipidemi arasındaki ilişkinin de sıklıkla araştırıldığı görülmektedir. Abdominal obezite ve hiperinsülinemi deri altı yağ dokusundan gelen yağ asitlerindeki artışa paralel olarak karaciğerde VLDL (very low density/çok düşük dansiteli lipoprotein) salınım ve sentezini arttırmaktadır. Bunun bir neticesi olarak LDL (low density/ düşük dansiteli lipoprotein) ile trigliserid düzeyi yükselmekte, buna karşılık HDL (high density/yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyinde azalma meydana gelmektedir (Kalan, 2010).

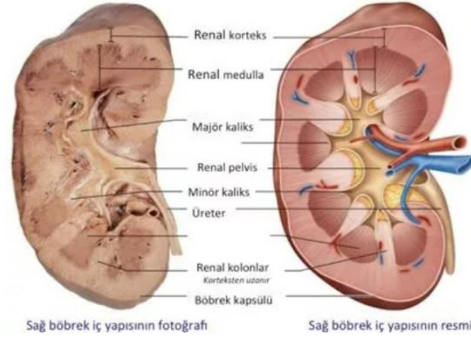
Polikistik over sendromunda (PKOS) ovulatuvar bozukluk (menstrüel siklusun olmaması ve anovulatuvar siklus, düzensiz menstrüel siklus), androjen fazlalığı, overlerde polikistik varlığı ve tüylenme artışı görülebilmektedir. PKOS'u olan kadınlarda obezite yaygınlığının %30-70 aralığında olduğu görülmektedir (Kalan, 2010).

Obezitenin bazı kanser türleriyle de yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Obezite ile kadınlarda meme, safra yolları, yumurtalık ve rahim kanseri arasında ilişki bulunurken, yapılan çalışmalarda obezitenin erkeklerde rektum, prostat ve kolon kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir (Kalan, 2010).

2.2.Böbrek

2.2.1.Böbreklerin Anatomisi

Böbrekler karın boşluğunda peritonun arkasında yer alan, genellikle çift organ olup, üst lümbar ve alt torasik vertebralar düzeyinde, normalde iki adet bulunan, fasulye şeklinde ve yumruk büyüklüğüne sahip olan organlardır. Yetişkinlerde böbrek ağırlığı 125-175 gram olup yaklaşık 11-12x6x2.5-3 cm boyutlarındadır (Mercanlıgil, 2018) (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1: Böbreğin Yapısı

2.2.2. Böbrek Fonksiyonun İşlevi

Vücutta böbreğin birçok işlevi mevcut olup, metabolik artıkların uzaklaştırılması, sıvı-elektrolit homeostazı ve hormonlar üzerinde düzenleyici olarak etkileri bulunmaktadır. Bu fonksiyonlardan birinde bozulma meydana geldiği hallerde vücut artık maddeleri su ve idrar ile atamadığından dolayı kan dolaşımında birikir ve bu durum vücudun çalışma sistemi üzerinde birçok probleme zemin hazırlamaktadır. Diyabet ve yüksek tansiyon, böbrek hastalıklarının görülmesinin altında yatan en sık komplikasyonlardandır (Mercanlıgil, 2018).

2.2.3. Böbrek Fonksiyon Testleri ve Ölçüm Yöntemleri

Üre ve kreatin metabolizmanın azotlu son ürünleridir. Üre miktarında olması gereken aralık 5 ile 20 mg/dl olduğu bilinmekle beraber, hepatik sentez gibi nedenlere bağlı olarak renal üre atılımı daha geniş bir değer aralığına sahiptir (Hosten , 1990).

Enzimatik yöntemden faydalanılarak yapılan ölçümlerde yetişkin erkeklerin kreatin miktarı 0.6 ile 1.2 mg/dl aralığında olmalıdır. Aynı yöntemle yapıldığında kadınların kreatin değeri 0.5 ile 1.1 mg/dl aralığında olaması gerekmektedir. Bunun temelinde erkeklere kıyasla kadınların kas kitlelerinin daha az olması yatar (Hosten,1990; Bauer ve ark.,1982).

Potasyum ve Sodyum mineralleri böbreğin mevcut çalışma fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan ve kan testi ile bakılabilen parametrelerdir. (Maltz & Silanikove, 1996). Plazmada normal Na değerinin 137 -142 mEq/L düzeyinde olması,

K değerinin ise 3.5 – 5.5 mEq/L düzeyinde olması beklenir. Böbreğin temel görevlerinden birisi K mineralinin dengesini sağlamaktır (Clark & Kruse, 1990). Glomerlden serbest olarak szlen potasyum miktarının %90 gibi önemli bir bölümü distal tübülden geri emilir (Wright & Giebisch, 1978). GFR'nin azaldığı ve böbrek yetmezliğinin olduğu durumlarda hiperkalami görülebilir. Normal GFR düzeyine sahip olan bir hastada hiperkaleminin temel nedeni olarak aldosteron mekanizmasındaki bozukluktur (Klpmann, 1992; Zettle ve ark.,1987).

2.3.İleri Glikasyon Son rnler (AGE)

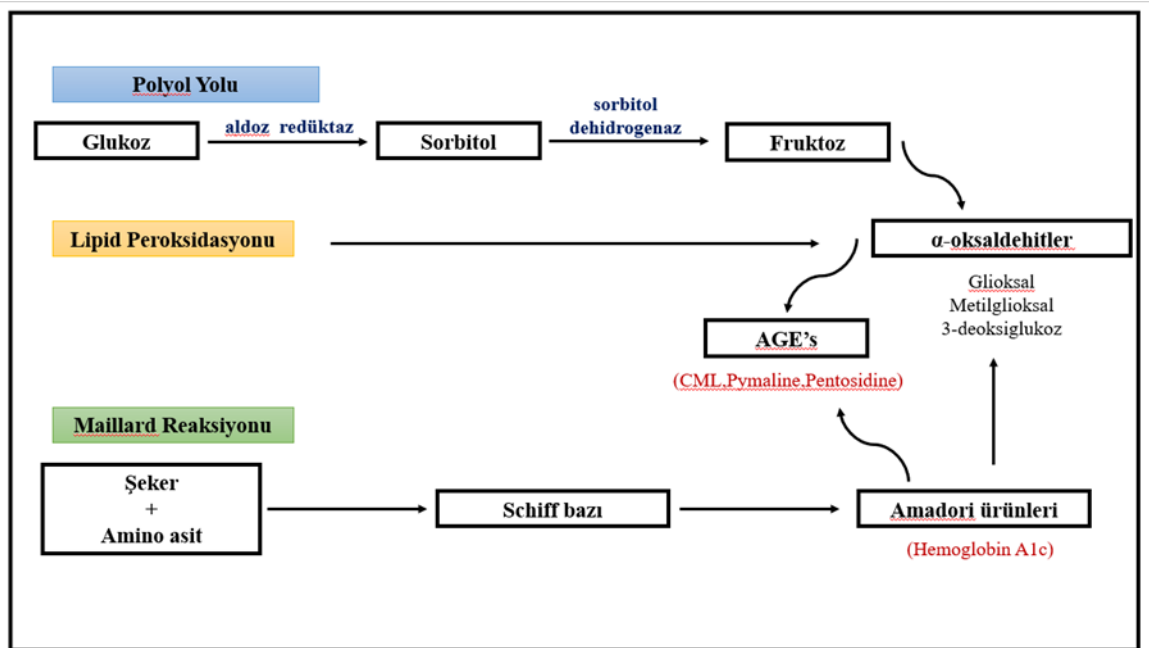
Maillard reaksiyonu, 1912 yılında, glukoz ve glisin arasındaki reaksiyon üzerinde alışan, Fransız kimyager Louis Camille tarafından keşfedilmiş olup gıdalara uygulanan bazı pişirme yöntemleri sonrası ortayakahverengileşme çıktığı belirtilmiştir. Bu süreç gıdaların aromasına, lezzetine ve rengine etki etmektedir. Yine bu durumun ileri glikasyon son rnlerinin (AGE) meydana gelme sürecini başlattığı belirtilmiştir (Nooshkam ve ark.,2020; Tessier, 2010).

AGE'ler indirgeyci şekerlerin karbonil grupları ile proteinler, lipidler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların nonenzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir (Uribarri, ve ark.,2010). Organizmada AGE'lerin oluşması metabolizmanın normali olarak kabul edilir ve AGE birikimi, endojen ve ekzojen kaynaklıdır. Yaşlanma, artmış oksidatif stres gibi durumların varlığı endojen oluşumu; besinlerin pişirilme şekli, AGE bakımından zengin besinlerin tüketilmesi veya sigara kullanımı sırasında oluşan yapılar ise ekzojen oluşum kaynaklarıdır (Vlassara ve ark.,2008).

2.3.1.İleri Glikasyon Son rnleri (AGE) Oluşum Mekanizması

AGE'ler ekzojen olarak oluşmakta olup, fizyolojik bir biçimde meydana gelen AGE'lere kıyasla daha karmaşık bir yapıya sahiptirler ve dolaşıma girdikleri zaman ayırt edilemezler. Bu nedenle organizmada AGE'lerin endojen ya da ekzojen olarak ayırt edilebilmeleri mümkün değildir (Guilbaud, Niquet-Leridon, Boulanger & Tessier, 2016; Uribarri & He, 2015). AGE'ler Maillard reaksiyonu neticesinde de belirli basamaklarda oluşmaları mümkündür. İlk aşamada indirgen şekerlerin karbonil

gruplarıyla protein, lipidler ve nükleik asitler arasında reaksiyon gerçekleşmektedir. Söz konusu reaksiyonun bir sonucu olarak Schiff bazı olarak bilinen kararsız bir bileşik meydana gelmektedir. Diğer aşamada Schiff bazı Amadori ürünleri olarak da bilinen daha kararlı bileşikler hazırlama sürecini başlatmaktadır. Amadori ürünleri, metilglioksal, glioksal ve 3-deoksiglukozon (3-DG) dahil olmak üzere dehidrasyona ve yeniden düzenlemeye (reaktif karbonil türleri meydana getirmek için) uğramaktadır (Nursten, 2005). Zaman ilerledikçe söz konusu dikarbonil bileşikler geri dönüşümü olmayacak şekilde AGE'leri oluşturmaktadır (Lapolla, Traldi, & Fedele, 2005). Maillard reaksiyonunun yanında lipidlerin dikarbonillere peroksidasyonu ya da glikoz otooksidasyonu gibi süreçlerle de AGE'ler oluşabilmektedir (Uribarri & Tuttle, 2006). AGE'lerin ortaya çıkabilmesi için tanımlanmış diğer bir süreç ise polyol yolu olarak karşımıza çıkmaktadır. Glikoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole, devamında ise sorbitol dehidrojenazın etkisiyle fruktoza dönüştürülmektedir. Bir sonraki aşamada fruktoz 3-fosfat olarak da adlandırılan fruktoz metabolitleri α -oksaldehitler olarak da adlandırılan deoksiglukozon, metilglioksal ve glioksal'a dönüştürülerek AGE oluşturmaktadır (Lorenzi, 2007) (Şekil 2.2.). AGE'lerin lipid peroksidasyonu, glikoz oksidasyonu ve Maillard reaksiyonu gibi süreçler üzerinden ortaya çıktığı düşünüldüğünde kimyasal yapılarının oldukça farklı çeşitlilikte olması beklenmektedir (LuevanoContreras & Chapman-Novakofski, 2010).



Şekil 2. 2: İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşum Basamakları

2.3.2. Besinlerde İleri Glikasyon Son Ürünleri

Sigara dumanı ve yüksek AGE içeriğine sahip besinlerin tüketimi ana eksojen AGE'lerin oluşumuna neden olmaktadır (Vlassara ve ark.,2008). Besinler de AGE miktarı tayini, EnzymeLinked Immuno Sorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile N-karboksietil lizin (CML) düzeyi ölçülerek belirlenmektedir. N-karboksietil lizin (CEL)ve Metilglioksal (MGO) CML homoloğu olup lizin reaksiyonu sonucu oluşur (Uribarri, ve ark., 2010; Goldberg, ve ark., 2004).

Hayvansal kaynaklı gıdalar yağ ve protein içeriği yüksek olduğundan AGE açısından zengindir ve pişirme esnasında yeni AGE oluşumu gözlenir (Uribarri ve ark.,2010; Goldberg, ve ark., 2004). Yağların ve proteinlerin daha yüksek AGE içeriğine sahip olması, pişirme işlemi sırasında çeşitli reaksiyonlar (lipo-oksidasyonu) sonucunda yüksek seviyelerde serbest radikal ürünlerin oluşumu ile açıklanmaktadır (Goldberg, ve ark., 2004). Bunlara ilaveten, özellikle kızartılmış yiyecekler gibi kuru ısı işlem yöntemleri kullanılarak pişirilen besinler AGE bakımından daha yüksek yatkinlığa sahiptir (Poulsen, ve ark., 2013).

Karbonhidratlar, yağlar ve proteinlere göre genellikle daha düşük miktarda AGE içeriğine sahiptir. Bunun nedeni ise, karbonhidratların yüksek su içeriğine sahip olması, antioksidan ve vitamin bakımından zengin olmasıdır. Ayrıca karbonhidratların çoğu polisakkarit yapıya sahip olduğu için indirgeyici şeker olmayan şekerler oluşur ve bu durum yeni AGE oluşumunun az olmasına ve daha düşük AGE'lere sahip olmalarına neden olabilmektedir (Uribarri, ve ark.,2010).

AGE içeriklerini karşılaştırmak için farklı türde gıda maddelerinin içerikleri araştırılmış ve çeşitli çalışmalara yer verilmiştir yapılmıştır (Scheijen, ve ark., 2016; Uribarri, ve ark.,2010; Goldberg, ve ark., 2004; Hull ve ark.,2012; Assar ve ark.,2009), 549 yiyecek türünde CML düzeylerini araştıran Uribarri ve ark. (2010) en yüksek CML içeriğine genellikle yüksek yağ düzeyine sahip hayvansal gıdaların sahip olduğunu, en düşük CML içeriğine ise süt, tahıl, meyve ve sebze gibi karbonhidrat içeriği bakımından zengin olan gıdaların sahip olduğunu bulmuşlardır (Uribarri ve ark.,2010).Buna benzer yapılan başka bir çalışmada ise, 190 gıda ürününün -ornitin (MG-H1), CEL, CML ve N(δ)-(5-hidro-5-metil-4- imidazolon-2-il) içeriklerini incelemiş ve en yüksek CML değerlerinin kuru yemiş ve tahıllarda; en düşük CML değerlerinin kahve, tereyağı, sebze ve meyve olduğu görülmüştür (Scheijen ve ark., 2016).

Cengiz ve ark. (2020), gıdaların GO ve MGO içeriklerini belirlediği bir çalışmada yüksek ısı işlem görmüş ve yağ içeriği yüksek olan cips ve kraker gibi atıştırmalık ürünlerin daha AGE öncülleri içerdikleri; kahvaltılık tahılların ise düşük düzeyde yağ içeriğine sahip oldukları için daha düşük miktarda AGE öncülü içeriklerine sahip oldukları rapor edilmiştir.

2.3.2.1. Besinlerde İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumuna Polifenollerin Etkisi

Diyetle AGE alımını azaltmak, insan vücudunda AGE'lerin birikimini önlemektedir (Liang ve ark.,2020). Bundan dolayı son yıllarda AGE içeriğini minimum düzeyde tutmaya yönelik araştırmaların artış gösterdiği belirtilmektedir (Li ve ark., 2018; Yu, ve ark., 2020).

İleri glikasyon son ürünleri inhibitörleri, glikoksidasyonu, oksidatif stresi ve proteinlere şeker eklenmesini engelmekte, buna paralel olarak AGE oluşum riskini azaltmaktadır (Inan-Eroğlu ve ark.,2020). İki tür AGE inhibitörünün olduğu görülmekte olup, bu inhibitörler doğal ve yapay bileşenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapay inhibitörler; GO ve MGO gibi tehlikeli reaktif karbonil öncüllere sahip olmayan ürünlere dönüşmektedir. yapay AGE inhibitörlerin başında kalsiyum antagonistleri, karnosin, aspirin, irbesartan, metformin ve alagebrium klorür gelmektedir (Khan ve ark.,2020). Yapay AGE inhibitörlerinin yaygın olarak kullanılması baş dönmesi, baş ağrısı, gastrointestinal, anemi, kusma ve karaciğer hasarı gibi semptomlara zemin hazırlamaktadır (Zhou ve ark., 2020; Khan ve ark.,2020). Bundan dolayı literatürde yer alan araştırmalarda yapay inhibitörlere kıyasla doğal inhibitörlerin yan etkilerinin ve maliyetlerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla AGE oluşum riskini azaltmak için doğal inhibitörlerden faydalanılması gerekmektedir (Uribarri ve ark.,2015; Peng, ve ark.,2010).

E vitamini, terpenler, kurkumin, flavonoidler ve lipoik asit gibi vitaminler gibi fitokimyasallar doğal AGE inhibitörleri olarak değerlendirilmektedir (Inan-Eroğlu ve ark.,2020). AGE oluşumunu en aza indiren unsurların başında gelen biyoaktif bileşenler AGE detoksifikasyonunu arttırmakta ve glikasyonu düşük düzeyde tutmaktadır (Rowan ve ark., 2018).

Polifenollerin, hem insan hem de bitkilerin sağlıklı olmasında önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmekle beraber, AGE oluşumunu önleyen temel bileşiklerdir (Anwar ve ark., 2021; Uribarri ve ark., 2015). Söz konusu bileşikler; genen olarak bitkilerde bulunan, fenolik yapı itibariyle içerisinde en az bir karboksil grup bulunduran aromatik ikincil metabolit olarak karşımıza çıkmaktadır. Polifenoller; glukozidazın inhibisyonu, antioksidan, α -amilaz ve antiglikasyon, anti-apoptotik aktiviteler ile anti-inflamatuar aktivitesi olmak üzere birtakım biyolojik aktivitelere sahiptirler (Khan ve ark.,2020).

Polifenoller, sahip oldukları yapı gereği antioksidan özelliğe sahiptir. Bu nedenle serbest radikallerin yok edilmesine katkı sağlamakta ve metalleri bağlayarak oksidasyonu önlemektedir. Polifenoller bakımından zengin olan besin maddelerinin başında elma, çilek, üzüm, soğan, lahana ve brokoli gibi sebze ve meyvelerin geldiği görülmektedir. Bunun yanında tahıllar, içecekler, çikolatalar ve kurubaklagiller de polifenol içeriğine sahiptir. Kimyasal içeriklerine göre polifenoller kurkuminoidler, kumarinler, lignanlar ve stilbenler olarak sınıflandırılmaktadır (Anwar ve ark., 2021).

Üzüm, böğürtlen ve nar gibi tüketilen yaş meyveler ile domates ve bamyaya gibi sebzeler, bunun yanında çaylarda ve baharatlarda yer alan polifenoller ile flavonoidler AGE oluşumunu azaltmaktadır. Diyet polifenollerinin büyük bir bölümünü meydana getiren flavonoidler yaygın olarak çiçek ve tohumlarda, yapısında C6 –C3 –C6 barındıran kök ve yapraklarda bulunmaktadır. GO ve MGO iki önemli AGE öncüsü olarak değerlendirilmekte olup, lizin ve arjininin AGE'ye dönüştüğü görülmektedir. Polifenoller, lizin ile arjininden daha aktif bir yapıya sahip olup, GO ve MGO'yu tutmak suretiyle AGE'ye dönüşüme engel olmaktadır (Khan ve ark., 2020). Bunun yanında lipid oksidasyonu polifenoller tarafından önlenmekte olup, bu durum glioksal oluşma riskini en aza indirmektedir (Abate ve ark.,2017). Bundan dolayı flavonoidler, C vitamini, E vitamini, fenolik asit ve aktif bileşenleri içerisinde barındıran bitki ekstraktları AGE oluşumunun önlenmesinde sıklıkla faydalanılmaktadır (Khan ve ark.,2020).

Besinlere polifenoller eklenmekte olup, bu durum antioksidan aktivitesine paralel olarak glikasyon ürünlerin meydana gelmesine zemin hazırlamaktadır. Bunun yanında bazı gıda türlerinde pişirme ve hazırlama süreçlerine paralel olarak polifenollerin antioksidan aktivitelerini etkilediği görülmektedir (Zhang ve ark.,2014). Bu alanda yürütülen bir çalışmada düşük konsantrasyonlarda eklenen kafeik asit, kuarsetin ve

kateşinin yüksek konsantrasyonlar ile karşılaştırıldığı zaman besinlerde CML oluşumunu azalttığı ifade edilmiştir (Fujiwara, ve ark., 2011). Buna karşılık, yüksek düzeyde polifenollerin hidrojen peroksit düzeyini arttırabildiği görülmektedir. Fenton reaksiyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerini meydana çıkararak amadori ürünleri üzerinden CML oluşumunu arttırmaktadır (Zhou ve ark., 2020; Fujiwara, ve ark., 2011).

2.3.3.İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Hastalıklarla ilişkisi

DSÖ kronik hastalıkların önlenmesinde diyetle alınan basit karbonhidrat, doymuş yağ ve tuz alımının kısıtlanmasını önermekte olup; süt veya tahıllar gibi ısıl işleme maruz kalmış AGE bakımından zengin gıdaların tüketimi hakkında herhangi bir öneri de bulunmamıştır. Ancak yüksek AGE tüketiminin hastalıkların gelişimini ve ilerlemesini etkileyip etkilemediğini belirlenmesi yetişkinlerde beslenme tavsiyelerinde bulunma açısından elzemdir (Who & Consultation, 2003; Clarke ve ark.,2016).

Mevcut AGEs veri tabanları incelendiği zaman; azaltılmış AGE alımının sağlanması için tüketilmesi gereken besinlerin başında sebze, meyve, az yağlı süt ürünleri, tam tahıl ürünleri, balık ve baklagiller gelmektedir. Tüketiminin azaltılması gereken ürünlerin başında ise yağlı et ve tahıllar, katı yağlar, yüksek düzeyde işlenmiş gıdalar ile yağlı süt ürünleri gelmektedir. Bu konuda literatürde yer alan çalışmada sonuçları ve açıklanan kılavuzlarda yer alan bilgiler genel olarak Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Diyabet Derneği gibi kuruluşlar tarafından açıklanan raporlar ile tutarlıdır. Bu alandaki yeni kanıtlar hem hastalıkların önlenmesinde hem de beslenmenin tedavi sürecine entegre edilmesinde büyük bir öneme sahiptir (Yılmaz & Karabudak, 2016).

Balık, kurubaklagiller, tam tahıllar, meyveler, sebzeler ve az yağlı süt ürünlerini tüketmek; yüksek düzeyde işlenmiş olan gıdalar, yağlı et ve tahıl, yağlı süt ürünleri, katı yağ alımını azaltmak AGEs veri tabanlarına göre AGE tüketimini anlamlı ölçüde azaltabileceğini göstermiştir (Scheijen, ve ark, 2016; Uribarri, ve ark., 2010; Goldberg, ve ark, 2004). Bu kılavuzlar Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Diyabet Derneği gibi dünya genelinde görüşleri kabul edilen kuruluşların öneriyle paralel olup, yeni kanıtların hastalıkların engellenmesine ilişkin mevcut klavuzlara ve tıbbi beslenme tedavisiyle de bütünleştirilmelidir (Uribarri, ve ark., 2010; Lichtenstein, ve ark., 2006).

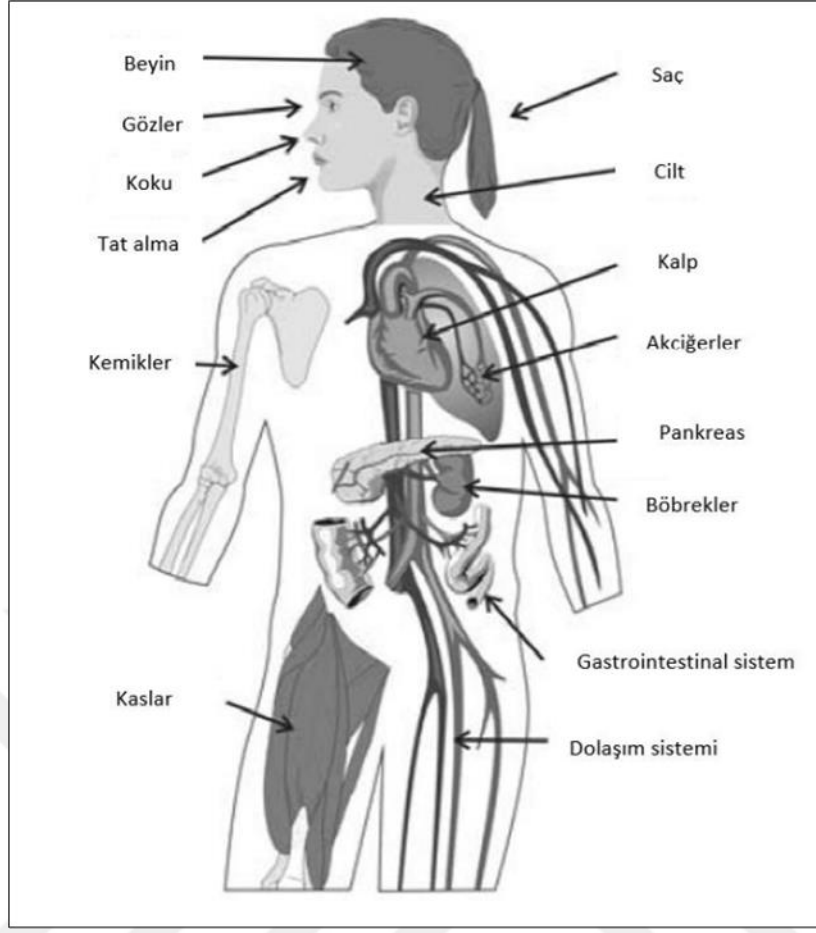
Diyetle yüksek AGE alımı, vücutta birikebilir ve bu birikim sonucu hücre yüzeyleri ya da dokularda bulunan vücut protein reseptörlerine bağımsız çapraz bağlar oluşturarak inflamasyon ve oksidatif strese maruziyeti artırır ve birçok hastalığın oluşmasına neden olur (Cooke, 2017). Bunlar; alkolsüz steatohepatit, tip II diyabet, tip I diyabet, alerji, KVK, nörodejeneratif hastalıklar, böbrek hastalıkları ve kanserler gibi inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar oluşur (Vlassara & Uribarri, 2014; Yubero-Serrano & Pérez-Martínez, 2020; Kellow & Coughlan, 2015). Çapraz bağ ile vücut proteinin yapısı ve fonksiyonel özelliklerinde değişimler görülebildiği gibi doku yapısını ve işlevini de etkileyebileceği görülmüştür (Sims ve ark.,1996; Monnier ve ark.,1996; Gautieri, ve ark., 2017). Bunlara ilaveten vücut proteinlerinden bağımsız damar duvarında yer alan AGE birikimi, nitrik oksit yardımıyla vazodilatasyonu doğrudan etki ederek inaktif hale getirebilir (Bucala ve ark.,1991).

DM, vücutta pankreasta salgılanan ve kan şekerinin regülasyonundan sorumlu olan insülin sekresyonunun bozulması veya insülin etkinliğinin bozulmasına ya da her iki durumunda birden görülmesi sonucunda ortaya çıkan ve yaygın olarak karşılaşılan kronik bir hastalık türüdür (Kerner & Brückel, 2014; Bozkurt & Yıldız , 2018). Vücutta AGE oluşumu ve birikimi insülin direncinin indüklenmesine veya pankreas beta hücresinde hasarına neden olarak diyabet gelişimine ve sürecin hızlanmasına neden olmaktadır (Yamagishi, Matsui, & Nakamura, 2008; Sergi ve ark., 2021). Diyabet oluşumunun temelini oksidatif stres oluşturur. Ayrıca AGEs ya da glikotoksinler de oksidatif stres oluşumuna neden olurlar (Vlassara & Striker, 2007). Bunu destekleyen çalışmalara bakıldığında; diyetle yüksek AGE alımı, serum AGE düzeyinin artmasına bununla birlikte inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direncinin artışına neden olmaktadır. Diyetle AGE alımının azaltıldığında ise tip 2 diabetes mellitus (T2DM) riskini azalttığı görülmüştür (De Courten ve ark.,2015; De Courten, ve ark., 2016; Clarke ve ark.,2016). AGE üzerinde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında ise, Mark ve ark. (2014), Goudarzi ve ark. (2020) ve Sohoulı ve ark. (2021) yaptıkları çalışmalarda AGE alımının kısıtlanması, sağlıklı pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi plazma serum insülin, %HbA1c HOMA-IR ve LDL kolesterol düzeylerinin anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir.

Kardiyovasküler sistem hastalıklarının oluşmasında elzem rol oynayan; endotel disfonksiyonu, arteriyel sertliğe, miyokardiyal değişikliklere, bağıışıklık sistemi düzensizliğine ve ateroskleroz ilerlemesine neden olan bir diğer etken vücutta oldukça

fazla ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesidir (Kerner & Brückel, 2014).AGE birikimi nitrik oksit aktivitesini azaltır, arter duvarından özellikle elastik membran ve hücre dışı matriks proteinleri yeteri miktarda nitrik oksit bulunmaması kan damarlarının esnekliğin azalmasına, damar sertliğin oluşmasına bunun sonucunda ise yüksek kan basıncının oluşmasına neden olur. Ayrıca bu durum kan damarlarında pıhtı oluşturarak inme ve kalp kriziyle de sonuçlanabilir. (Hegab ve ark., 2012; Stirban & Tschöpe, 2015). Semba ve ark. (2009) İtalya’da 65 yaş üstü ve kadın/erkek 1013 kişinin dahil ettiği bir çalışmada; yüksek plazma CML düzeylerine sahip olan bireylerin kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölme riskinin daha fazla olduğunu bildirmiştir.

Nörodejeneratif hastalıklar özellikle Alzheimer hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde ileri glikasyon son ürünleri kritik rol oynadığı, hastalığın patogenezinde elzem bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Akbulut , 2018), AGE oluşumu beyin bariyerine zarar vererek beyin damarlarının içerisine girer ve beyne özgü olan beta-amiloid veya tau proteinleri ile bağ oluşturarak insan beynine zarar veren amiloid plakların ve nörofibriler yumakların oluşmasına neden olur (Abate, Marziano, Rungratanawanich, Memo, & Uberti, 2017). Aynı yaş kategorisine sahip alzheimer hastaları ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında; alzheimer hastalığına sahip beyin dokusunda daha yüksek AGE ve RAGE’ya sahip olduğu; amiloid peptitleri kan-beyin bariyerinde taşınmasında RAGE’lerin aracılık ettiği görülmüştür (Salim, 2017).



Şekil 2. 3:İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Doku ve Organlara Zarar Verebileceği Bölgeler

2.3.3.1 İleri Glikasyon Son Ürünler ile Obezite Arasındaki İlişkisi

Obezite, dışarıdan alınan enerjinin fazla olması ve düzenli olarak kalori dengesinin sağlanamaması durumunda vücutta yağ olarak depolanması sonucu ortaya çıkan bulaşıcı olmayan bir hastalık türüdür. Obeziteye neden olan kalori fazlalığının yanı sıra fiziksel aktivite azlığı, genetik faktörler, tip 2 diyabet, kanser, böbrek hastalığı gibi çeşitli hastalıklar, yüksek oksidatif stres ve inflamasyon neden olmaktadır (Akbulut , 2018).

İleri glikasyon son ürünlerinin serumda artışı birçok olumsuz etkilere neden olmaktadır. Örneğin, AGE'ler insülinin taşınmasında küçük köprülere saldırarak, hücrelerin glikozu metabolize edilememesine ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının ve vücut yağ içeriğinin artışına neden olmaktadır (Sayej , vd., 2016). Sirtuin 1 (SIRT1)

geni memelerde yağ oluşumunda ve birikiminde önemli bir göreve sahiptir. AGE'ler SIRT1, glikoksalaz, antioksidanlar ve Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR γ) gibi vücut için elzem olan mekanizmalarda ciddi bozukluklara neden olabilir (Yoshikawa ve ark.,2009).

İleri glikasyon son ürünler ile obezite ilişkisi üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek serum AGE düzeyine sahip olan metabolik sendromlu obez bireylerin aynı zamanda insülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyona da sahip oldukları tespit edilmiştir (Kellow & Savige, 2013). Bu çalışmaya aykırı yapılan başka bir çalışmada ise obez ve zayıf çocukların serum AGE düzeyleri karşılaştırılmış ve obez çocukların zayıf çocuklara oranla daha düşük serum AGE düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir (Sebekova ve ark.,2009).

Kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile CML seviyelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 62 sağlıklı yetişkine buharda pişirme yöntemi ile hazırlanan diyet ile yüksek maillard reaksiyonuna maruz bırakılmış diyet modelinin rastgele tüketilmesi istenilmiş ve yüksek miktarda Maillard reaksiyon ürünleri içeren diyetin trigliserit ve kolesterolde artış gözlenmiş ve aralarında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Birlouez-Aragon ve ark.,2010).

2.3.3.2.Böbrek ve İleri Glikasyon Son ürünleri İlişkisi

Böbreklerin AGE metabolizması içerisinde önemli bir yere sahip olduğu belirtilmektedir. AGE, proksimal tübül hücreleri vasıtasıyla glomerüler filtrattan emilmekte olup, proksimal tübül hücreler vasıtasıyla katabolize edilmektedir (Peppas ve ark, 2003). Böbreklerde görülen hasar veya bozukluk serum AGE konsantrasyonunun yükselmesine zemin hazırlamaktadır. Serum AGE konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak böbrek hasarı meydana gelmekte ve artış ile böbrek hasarı arasında bir kısır döngü oluşmaktadır (Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2015).

AGE ile ilişkili en önemli komplikasyonların başında diyabete bağlı böbrek yetmezliği gelmektedir (Wendt, ve ark., 2003). Böbrek hasarı; diyabet hastası olan bireylerde oksidatif stres, yüksek glisemi ve glikooksidasyon bağlı olarak gelişim göstermektedir.

AGE düzeyinde meydana gelen artış söz konusu hasta grubunda hem dokularda hem de serumda görülmektedir (Kanauchi ve ark.,2001).

Böbrek yetmezliği olan hastalar için günlük diyet AGE alımının 12.000-18.000 kU olduğu hesaplanmıştır (Uribarri, ve ark.,2003). Başka bir çalışmada ise kronik böbrek hastalığı olan hastalar için günlük diyet AGE alımı 13.000 kU ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan KBH hastaları içinse 12.000 kU olarak bildirmiştir (Vlassara ve ark.,2009).

Üriner CML ölçümü AGE absorpsiyonunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü böbrek fonksiyonları sağlıklı bir biçimde çalışan kişilerde besinsel AGE alımında kısa vadeli değişikliklere hızlı bir biçimde cevap verir (Tessier, 2010). 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, diyabeti olmayan erkek ve kadınlarda serum CML seviyesindeki artışın kronik böbrek hastalığı ve glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. CML'nin, kardiyovasküler ve böbrek hastalığı riski için umut verici bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Semba ve ark., 2010). Yapılan başka bir çalışmada ise, 26-93 yaşları arasındaki erkek ve kadınlarda kronik böbrek hastalığı ile artmış CML seviyelerinin bağlantılı olduğu bulunmuştur (Semba ve ark., 2010).

Birkaç çalışma, yüksek miktarda AGE'nin sürekli alımının, gelişmiş glikolize edilmiş son ürün reseptörü 1'i baskılama, oksidatif stres ve inflamatuvar tepkileri indüklemeye aracılığıyla, diabetes mellitus yokluğunda böbreği kronik hasara yatkın hale getirebileceğini göstermektedir (Uribarri ve ark., 2007; Vlassari ve ark., 2009). Kronik böbrek hastalarında (KBH) gözlenen AGE birikimi iltihaplanma, oksidatif stres ve diyetten kaynaklanmaktadır. AGE'ler, KBH hastalarında endotel disfonksiyonunun ve kardiyovasküler hastalığın yüksek prevalansında etkili proinflamatuvar ve prooksidatif bileşiklerdir (Stinghen ve ark., 2016).

Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun birçok mekanizma aracılığıyla AGE oluşumunda etkili olabileceği görülmektedir. Böbrek fonksiyonları azaldıkça dolaşımdaki AGE konsantrasyonları artmaktadır. İleri böbrek yetmezliğinde AGE düzeyleri sürekli olarak artmaktadır. Söz konusu artışa paralel olarak böbrek fonksiyonlarında zayıflama görülmektedir (Demirel ve Yıldırım, 2018).

Bu çalışmanın amacı %60 kcal/ yağ katkılı pürifiye yem ile beslenen obez fare modellerinde yaygın olarak faydalanılan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) öncülleri olan MGO ve GO böbrek dokuları üzerine etkisi belirlenmesi hedeflenmiştir.



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE METOD

3.1 Hayvan Deneyi

3.1.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Bu çalışmada kullanılan fare modelleri İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan fareler, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No: 2021/18).

3.1.2. Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi

Çalışmamızda ağırlığı 15-20 gram olan C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Fareler kontrol, 3 aylık yüksek yağlı beslenen (D1) ve 6 aylık yüksek yağlı beslenen (D2) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Farelerin yem özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir (TD Purified Diet Spec Sheet-DIO DIETS MAR 2017 NEW, 2023; TD Purified Diet Spec Sheet-DIO DIETS 5 forms-10kg footnote 2, 2023). %10 yağlı purifiye yem (Purina TestDiet® F.No:#58Y2) besin örüntüsü %67.4 karbonhidrat, %16.9 protein ve %4.3 yağ iken %60 purifiye yem (Purina TestDiet® F.No:#58Y1) besin örüntüsü %25.9 karbonhidrat, %23.1 protein ve %34.9 yağ içerecek şekilde ayarlanmıştır (Şekil 3-1). Her üç grupta bulunan farelere çalışmanın sonuna kadar aynı diyet protokolü uygulanmıştır.

Tablo 3.1. Standart ve yüksek yağlı purifiye yemin besin içeriği

Yem İçeriği	%10 Yağ Katkılı Pürifiye Yem	%60 Yüksek Yağlı Pürifiye Yem
Protein	%16.9	%23.1
Arjinin	%0.66	%0.90
Histidin	%0.49	%0.67
Lizin	%1.38	%1.88
Sistein		%0.48
Yağ	%4.3	%34.9
Kolesterol,ppm	18	301
Linoleik Asit	%1.39	%4.70
Linolenik Asit	%0.19	%0.39
Araşidonik Asit	%0	%0.06
Omega-3 Yağ Asidi	%0.19	%0.39
Doymuş Yağ Asitleri	%1.14	%13.68
Tekli Doymamış Yağ Asitleri	%1.30	%14.0
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	%1.59	%5.15
Lif	%4.7	%6.5
Karbonhidrat	%67.4	%25.9
Enerji(kcal/g)²	%3.76	%5.10

3.1.3. Deney Gruplarının Bakımı

Çalışmamızda kullanılan fareler, yiyecek ve suya serbest erişimi olan, $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ de oda sıcaklığında, %50 bağıl nemde, 12 saat aydınlık/ karanlık döngüsünde, 40 lüks ışık yoğunluğunda, düşük bir gürültü seviyesi ortamında barındırılmıştır. Her bir kafeste 5 adet dişi fare olacak şekilde hayvanlar kafeslere yerleştirilmiştir. Deney gruplarının bulunduğu kafesler 4 günde bir temizlenmiş, su ve yemleri günlük olarak kontrol edilmiştir. Yem seçimi yaparken, lezzetli olmasına, deney grubunun günlük ihtiyaçlarını ve ihtiyaç olunan besin değerlerini karşılamasına, toksik, zararlı maddelerden ve mikroorganizmalardan tamamen izole olmasına dikkat edilmiştir. Her bir çalışma grubunda bulunan farenin ağırlığı (g) iki haftada bir ölçülmüştür.



Şekil 3. 1:Çalışma Grubunun Barındırılması ve Kullanılan Yem

3.1.4.Numune Toplama

Çalışmanın 24. haftasında deneysel hayvan modellemesi tamamlanmış olup servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi işlemi gerçekleştirilmiştir. Cerrahi işlemin yapılacağı alan aseptik ve strelite şartlarına uygun hale getirilmiştir. Servikal dislokasyon sonrası farelerin bacak, karın ve göğüs bölgeleri tıraş edildikten sonra antiseptik ile temizlenerek cerrahi işlem için uygun duruma getirilmiştir. Her fareden 10 cc'lik enjektörler yardımıyla kardiyak punksiyon ile kan alımı sağlanmış ve totalde 5 cc kan alınmıştır (Şekil 3-2). Kardiyak punksiyon yolu ile toplanan kanlar $+4^{\circ}\text{C}$ 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hettich Universal 320 Benchtop) edilmiştir. Santrifüj

sonrası ayrılan serum mikropipet yardımı ile dikkatlice ependorf tüpüne aktarılmış ve -80°C derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklanmıştır. Kan alımı tamamlandıktan sonra üç grupta bulunan farelerin böbrek dokuları kriyotüplere alınmış, sıvı nitrojenle dondurulduktan sonra -80°C 'de derin dondurucuda çalışmanın başlanacağı zamana kadar saklanmıştır.



Şekil 3. 2: Servikal Dislokasyon Sonrası Kardiyak Punksiyon İle Kan Alımı

3.2. Araştırma Örneklemi

Araştırma, Nisan 2023'te İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sabri Ülker Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında 30 adet C57BL/6J soyu farelerin böbrek dokuları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden alınmıştır. Taşıma esnasında hava geçişi olmayan paketlerde -80°C / -18°C saklanılmasına, nem ve sıcaklık farkından etkilenilmemesine dikkat edilmiştir. Örneklerin böbrek dokusundaki AGE düzeyleri Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile analiz edilmiştir.



Şekil 3.3: HPLC Aşaması

3.3. Materyal

3.3.1. Analizde Yararlanılan Kimyasallar, Cihazlar ve Malzemeler

Çalışmada kapsamında faydalanılan kimyasallara ait bilgiler Tablo 3.1 ve Tablo 3.2’de açıklanırken, araştırma kapsamından faydalanılan ekipmanlar Tablo 3.3 ve Şekil3.3.’te sunulmuştur.

Tablo 3. 2: Analizde Kullanılan Kimyasallar

Kimyasallar
Glioksal (GO)
Metilglioksal (MGO)
Hidroklorik Asit
Asetonitril
Sodyum Hidroksit
4-nitro-1,2-Fenilendiamin
Triklorasetik Asit (TCAA)
Sodyum Asetat ($C_2H_3NaO_2$)
Metanol (CH_3OH)
Asetik asit (CH_3COOH)
Saf su

Tablo 3. 3:Analizde Kullanılan Cihazlar

Cihaz ve Malzeme	Marka
Yüksek Performansa sahip Sıvı Kromatografisi (HPLC)	UFLC-Shimadzu, LC 20 AT
HPLC vialleri	Isolab
Analitik ters fazlı kolon	Agilent,Eclipse XCD-C18,5 µm,4,6x150mm)
Analitik Terazı (±0,0001 g hassasiyette)	Radwag – AS 220.R2
Manyetik karıştırıcı	Isolab
Etüv (130±3°C'ye ayarlanabilen)	Memmert
Ultra turrax	IKA T 18)
Santrifüj	Hitachi CR22N
Ultrasonik su banyosu	Selecta ultrasons H-D
Otoklav	Selecta Presoclave – II
Otomatik Pipet	Axypet- autoclavable
Analiz şişeleri (50 ml'lik ağzı kapaklı)	Isolab
Vortekx Mixer	Volteks mxer velp zx3
0, 45 µm CA filtre	Chromafil CA-45/25
Süzme sistemi ve 0,22 µm filtre	Isolab

Tablo 3. 4:Analizde Kullanılan Malzemeler

Deney tüpleri	Mezür
Plastik pipet	Erlanmayer
Balon joje	Beher
Falkon tüp	Tüp sporları (portüp)
Tartı kabı	Spatül



Analitik Terazi



Ultra Turrax



Otoklav



Ultrasonik Su Banyosu



Analiz şişeleri (50 ml'lik ağızkapaklı)

Şekil 3. 4: Analizde Kullanılan Bazı Cihazlar

3.4. Metot

3.4.1 GO ve MGO Tayini

3.4.1.1. Çözeltilerin Hazırlanması

Böbrek dokularında GO ve MGO miktarlarının tayini için Mahar vd. (2010) tarafından belirlenen yöntem kullanılmış olup, bu çalışmada bazı değişiklikler yapılmıştır.

Sodyum Asetat Tampon (0,5 M): Analitik terazi yardımı ile 41.01 gram olarak tayin edilen sodyum asetat, balon jöje içerisine alınarak 1L'lik hacme deiyonize su ile tamamlanmıştır. Son olarak Asetik asit kullanılarak ve pH metre yardımı ile pH'ı 3'e ayarlanmıştır.

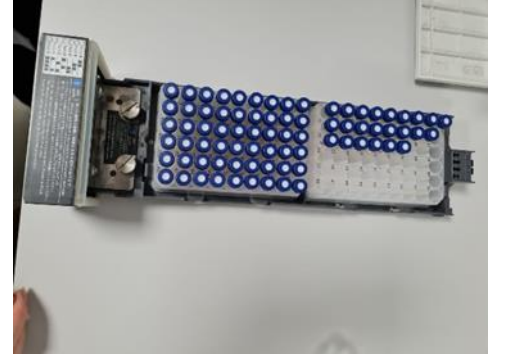
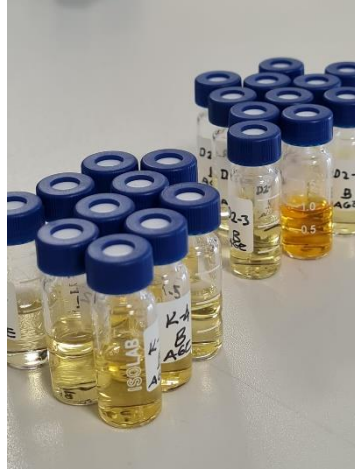
4-Nitro-1,2-Fenildiamin Çözeltisi: 50 mg 1,2- Fenildiamin tartılıp balonjöje içerisine alınarak 100 mL metanol ile çözdürülmüştür.

Hidroklorik Asit Çözeltisi (0,1 N): 8,28 ml olarak belirlenen hidroklorik asit 1 litrelik olan balon jöje içerisine alınarak saf su ile tamamlanmıştır

Triklorasetik asit (TCAA) Çözeltisi (%10): 100 gram TCAA deiyonize su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır.

3.4.1.2. Standartın Hazırlanması

Cerrahi işlemler sonucunda farelerden alınmış olan böbrek dokuları hassas terazide tartıldı, sonuçları not edildi ve 50 ml falkon tüplerine alındı. Falkon tüplerine 7,5ml'yi tamamlayacak şekilde TCAA çözeltisi ilave edildi. Tüplere alınan dokular turrax kullanılarak homojen duruma getirildi. 2 dakika süre ile parçalandı. Daha sonra santrifüj işlemi uygulandı ve bu işlemden sonra dokular süzülerek 15 ml'lik plastik santrifüj tüplerine alındı. Örnekler 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan doku örneğinden 0,5 ml alınarak cam tüplere aktarıldı ve üzerlerine 2 ml sodyum asetat çözeltisi ilave edildi. Örnekler 70 °C 20 dakika su banyosunda bekletildi. 0.45 mikronluk selüloz asetat filtreden geçirilerek ve HPLC'ye verildi.



Şekil 3. 5:Standartların Hazırlanması

3.4.1.3.HPLC Koşulları

Ürünlerin HPLC kullanılarak MGO ve GO analizlerinin yapılabilmesi için; Mahar ve diğerleri (2010) tarafından açıklanmış olan HPLC koşulları farklı değişkenlere tabi tutulduktan sonra kullanılmıştır.

Tablo 3. 5:HPLC Kullanılan Malzemeler ve HPLC Koşulları

Kolon	Zorbax C-18 (4.6mm x 150 mm)
Kolon Sıcaklığı	30 ° C
Mobil Faz	Metanol: Su: Asetonitril (42: 56: 2, v / v / v)
Dedektör	HPLC-UV
Dalga Boyu	255 nm
Enjeksiyon Hacmi	10 µl
Akış Hızı	1ml/dakika

3.6.İstatiksel Analiz

Veriler, anlamlılık açısından Graphpad 6.2 paket programı ile analiz edilmiştir. Gruplar ve dokular arası anlamlılık non-parametrik Mann-Whitney U testi ile ölçülmüştür. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiş olup tüm sonuçlar, ortalama \pm standart sapma (SS) olarak sunulmuştur.

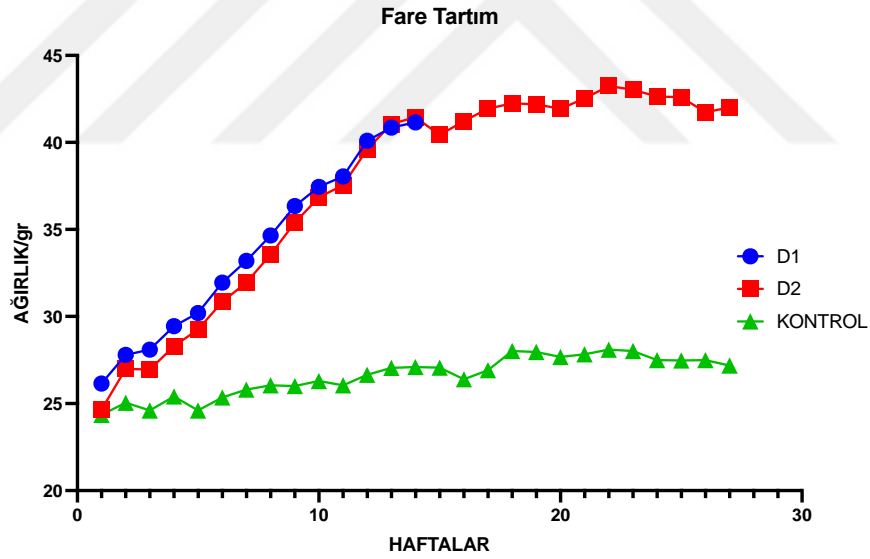
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışma kapsamında C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi farelerin böbrek dokularında AGE öncülleri olan GO ve MGO bileşenleri analiz edilmiştir.

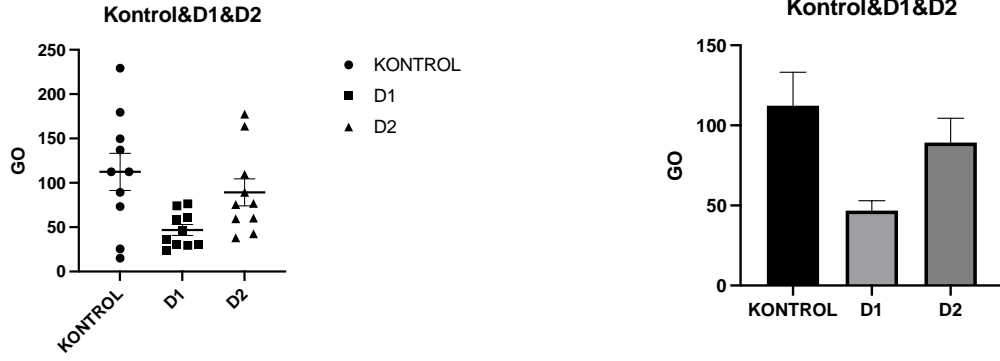
Bulgular, üç farklı biyokimyasal parametrenin ölçümünü içerir Gliksal (GO), Metilgliksal (MGO), Doku Ağırlığı. Veriler, her biri farklı deney koşullarına tabi tutulan Kontrol, Deney Grubu 1 (D1) ve Deney Grubu 2 (D2) gruplarından toplanmıştır.

Doku ağırlıkları bakımından, D2 ve D1 gruplarının doku ağırlıkları Kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Kontrol, D1 ve D2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) bulunmuştur.



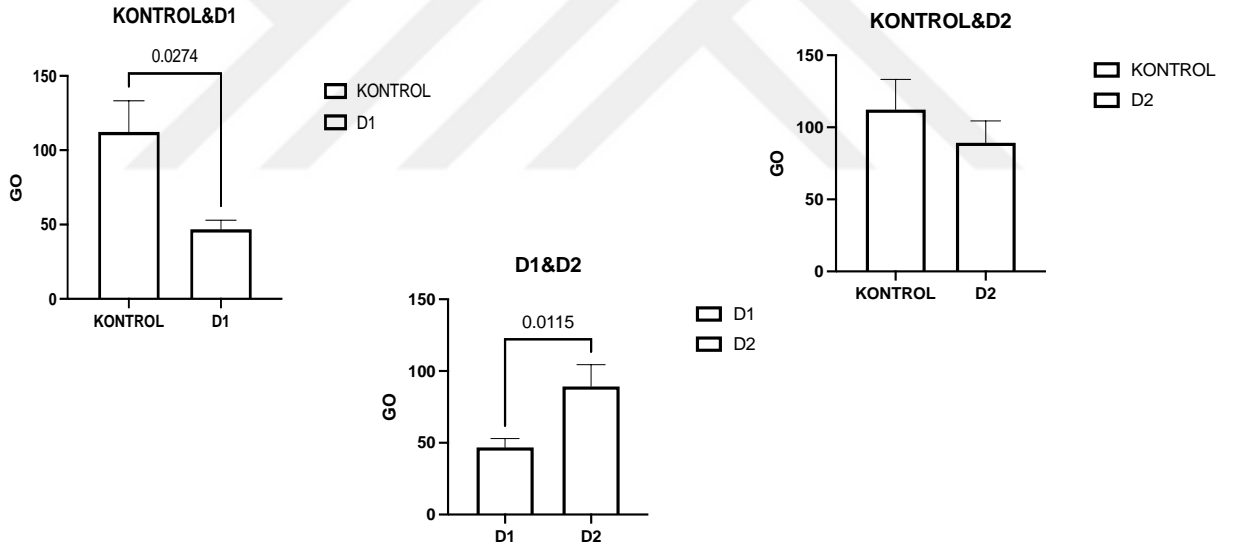
Grafik 4.1: Haftalara Göre Kontrol, D1 ve D2 Gruplarında Doku Ağırlığı Değerlerinin Şekilsel Gösterimi

Dokuların gliksal değerleri incelendiğinde, Kontrol grubunun, D1 ve D2 gruplarına oranla daha yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,069$) bulunmamıştır.



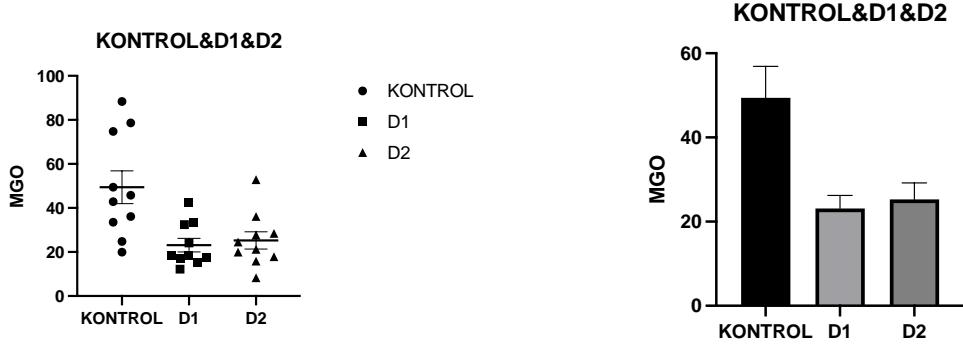
Grafik 4. 2:GO Seviyelerinin Gruplar Arasındaki Farklılıkların Şekilsel Gösterimi

Glioksal miktarlarının gruplar arası anlamlılık non-parametrik Mann-Whitney U testi ile ölçülmüş olup, kat farkları ortalama değeri \pm standart hata ($X \pm SEM$) olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ 'tir. Kontrol-D1 ($p=0,0274$) ve D1-D2 ($p=0,0115$) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



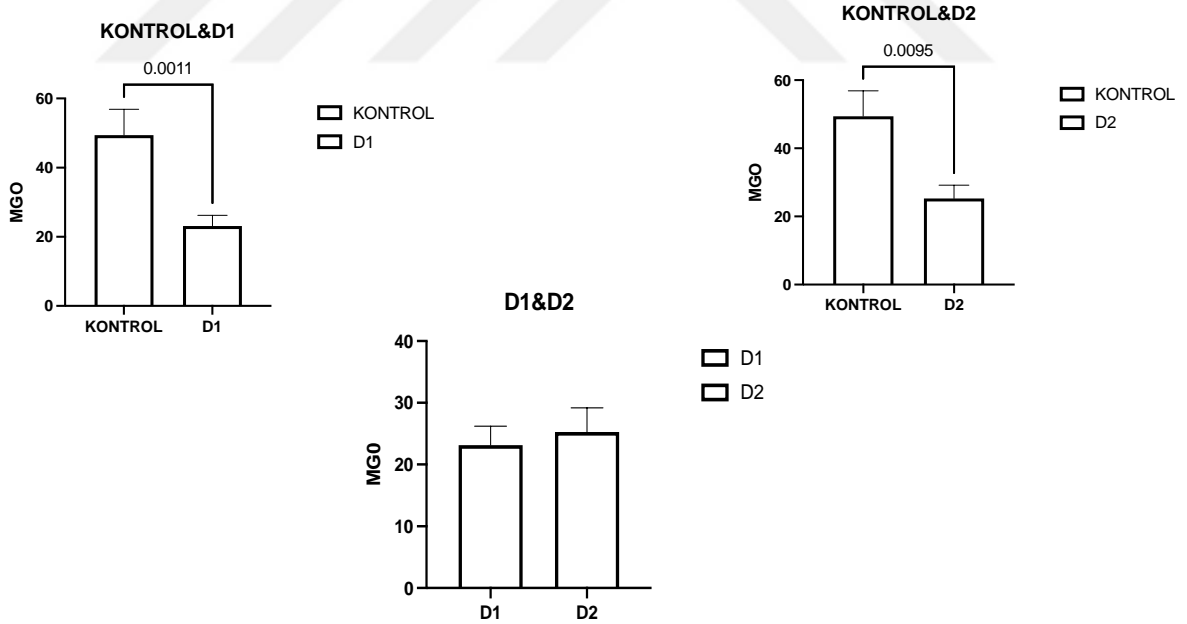
Grafik 4. 3: Glioksal Miktarların Gruplar Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi

Dokuların metilglioksal değerleri incelendiğinde ise, Kontrol grubunun D1 ve D2 gruplarına oranla daha yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,007$) bulunmuştur.



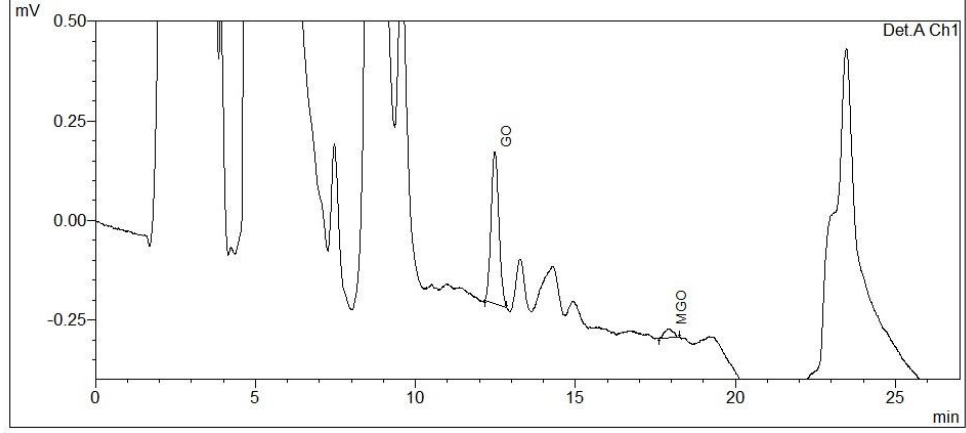
Grafik 4.4.MGO Seviyelerin Gruplar Arasındaki Farklılıkların Şekilsel Gösterimi

Metilgliksal miktarlarının gruplar arası anlamlılık non-parametrik Mann-Whitney U testi ile ölçülmüş olup, kat farkları ortalama değeri \pm standart hata ($X \pm SEM$) olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ 'tir. Kontrol-D1 ($p = 0,0011$) ve Kontrol-D2 ($p = 0,0095$) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

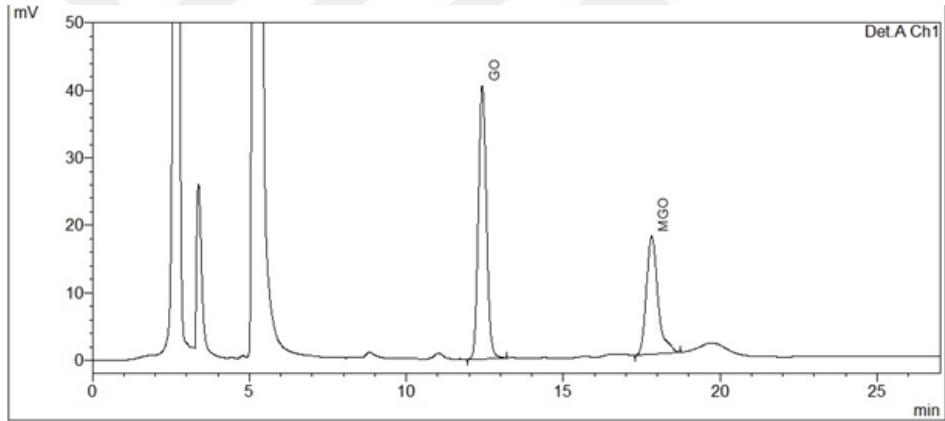


Grafik 4. 5: Metilgliksal Miktarların Gruplar Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi

HPLC standart kromatogramı Şekil 4.1’ de; HPLC örnek kromatogramı Şekil 4.2’ de verilmiştir.



Şekil 4.1: HPLC Standart Kromatogramı



Şekil 4.2: HPLC Örnek Kromatogramı

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu çalışmada, yüksek yağlı beslenme türünün C57BL/6J soyundan 30 adet dişi farelerin biyolojik parametrelerindeki, glioksal (GO), metilglioksal (MGO) ve doku ağırlığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonuçları, diyetin farelerde bu parametreler üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir.

Hayvan deneyleri üzerinde gerçekleşen bilimsel çalışmalar insanda hem patolojik hem de fizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında önemli katkı sağladıkları için hastalık ve/veya ilaçla alakalı etkilerin çalışmasında yararlı model olarak kullanılmaktadır (Nissen-Meyer, ve diğerleri, 2008). Örneğin immün sistem fonksiyonu bakımından sürdürülen bilimsel çalışmalarda insana fizyolojik ve patolojik olarak en yakın olan fare modelleri kullanılmaktadır (Hotamisligil,2005; Hotamisligil,2003; Gedik, 2003). Nissen-Meyer ve ark. (2008)'ın hayvan modelleri üzerinde yapmış oldukları çalışmalarda, C57BL/6J soylu farelerin, yüksek yağ veya sükröz içeren diyetlere maruz bırakıldığında obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hiperglisemi geliştirdikleri için insanlarda yüksek oranda görülen obezite modellerine en yakın hayvan modeli oldukları saptanmıştır (Kozu , ve diğerleri, 2006). Bu nedenle bu çalışmada da kullanılan hayvan modeli olarak fareler tercih edilmiştir.

İnsanlarda böbrek ve vasküler AGE birikiminin hemen hemen tüm sistemlerde AGE birikimini tetiklediği ve böylece komplikasyonların gelişmesine neden olduğu bilinmektedir (Van Dijk, Jager, Stengel, Gronhagen-Riska, & Briggs, 2005). Bu durum, özellikle diyabet hastalarında, böbrek hasarına yol açabilir (Kanauchi, Nishioka, & Dohi, 2001). Bu nedenle, böbrek hastalarının diyetlerinin AGE açısından düşük olması ve böbreklerin AGE yükünü azaltmak için gereken önlemlerin alınması önemlidir. Bu tür stratejiler, böbrek hastalığı olan kişilerde yaşam kalitesini artırabilir ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatabilir (Wendt, et al., 2003). Bu bilgilere paralel olarak bu çalışmada farelerde yüksek yağlı diyetle beslenmenin sonucunda böbrek doku örneklerinde GO ve MGO miktarları incelenmesi amaçlanmıştır.

Kemirgen hayvan modellerine uygulanan yüksek yağlı beslenme protokolleri doku ağırlığı artışı gibi farklılıklara neden olmaktadır (Later & Yeh, 2008). Bu durum,

Doucet ve ark. (2003) tarafından belirtildiği gibi, yüksek kalorili diyetlerin enerji alımını ve dolayısıyla doku büyümesini ve ağırlığını artırabileceğini göstermektedir. Doku ağırlığı ise, bir organizmanın genel sağlık ve beslenme durumunun bir yansıması olarak kabul edilir (Later & Yeh, 2008). Bu çalışmada ağırlık değişim farkı her 3 grupta (Kontrol, D1 ve D2) başlangıca göre 18 ve 24 haftanın sonunda artmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). En fazla ağırlık artışı D2 grubunda gözlenmiştir (Grafik 4.1.). Bu sonuçlar, daha önce yapılan bir dizi çalışmayla tutarlı bulunmuştur. De La Serre ve ark. (2010), Lieber ve ark. (2004), Ezer (2022) ve Liang ve ark. (2019) fareler ve sıçanlar üzerinde uygulanan yüksek yağlı beslenme programları 8,12 veya 24 süreyle yaptıkları çalışmada, gruplar arasında başlangıç ve bitiş vücut ağırlıklarında önemli derecede artış olduğu görülmüştür.

Leung & Nieto (2013) yapmış oldukları çalışmada yüksek yağlı diyetlerin lipid peroksidasyonunu artırarak GO ve MGO seviyelerini artırdığını bildirmiştir. Zhao ve ark. (2019) yapmış oldukları başka bir çalışmada ise, C57BL/6J soyunda 15 erkek farenin 15 hafta boyunca 3 farklı diyet (%10 kcal/yağ-LF; %60 kcal/yağ-VHF; %0,25 genistein-VHF-G) modeliyle beslenmesinin etkileri araştırılmıştır. 15 haftanın sonunda farelerin plazma, karaciğer ve böbrekleri incelenmiştir. VHF farelerin böbreklerinde AGE konsantrasyonlarının LF ve VHF-G beslenenlere göre 2,29 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç yüksek yağ içeren bir diyetin böbreklerde AGE birikimini arttırabileceğini göstermektedir. AGE'lerin oluşum mekanizması oldukça karmaşık bir yapıya sahip olup birkaç yolla oluşabilmektedir. Bu yollardan biri, lipidlerin oksidasyonu neticesinde ara ürün olarak reaktivitesi yüksek 3-deoksiglukoz, glioksal ve metilglioksal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerin oluşumu olarak ortaya çıkmaktadır. Dikarbonil bileşikler yüksek kimyasal aktiviteye sahip olup, çok küçük konsantrasyonlarda bile doğrudan olarak lizin, arjinin, histidin ve sistein aminoasitleri ile reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir (Parmaksiz, 2011). Ayrıca lipid peroksidasyonu sonucunda üretilen reaktif aldehytlar arasında Malondialdehit(MDA), akrolein, 4-Hidroksinonenal (4HNE) ve F2-izoprostan gibi bileşenler de oluşabilmektedir (Nam, 2011). Bu bilgiler yapmış olduğumuz çalışmayla tutarlı bulunmamış olup %10 yağlı pürifiye yem ile beslenen kontrol grubunun, %60 yağlı pürifiye yem ile beslenen D1 ve D2 gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu birkaç nedenle açıklanabilir. Bunlarda ilki D1 ve D2 gruplarının diyetlerindeki yağ oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek

olması ve kısa süre içerisinde GO ve MGO reaktiflerini oluşturmaları, sonrasında daha kararlı yapı olan AGE'lere dönüşmesi olabilir. Diğer bir neden ise D1 ve D2 gruplarının yağ oranlarının yüksek olması yanı sıra çalışma süresinin uzun olması ve bu süre içerisinde diğer aldehit ketonların oluşması düşünülebilir. 24.haftanın sonunda ise dokular incelendiğinde kontrol grubunda daha yüksek GO ve MGO bulunmuş olabilir. Ancak bu bir varsayım olup daha net sonuçlar elde edilebilmesi için farelerin farklı zaman dilimlerinde, aynı miktarda yağlı beslenmeye maruz bırakılması gerekmektedir.

Sonuçları etkileyebilecek diğer bir faktör ise sakrifiye süresidir. Hayvan deneylerinde sakrifiye süresinin biyokimyasal ve fizyolojik sonuçları etkilediği birçok çalışmayla desteklenmektedir. Örneğin De Vries ve ark. (2016), hayvanın deney süresince maruz kaldığı stres, diyetin etkileri ve hatta belirli bir molekülün (örneğin AGE) birikim süresi gibi faktörleri etkileyebileceğini belirtmiştir (De Vries RBM, 2015).

Sonuç olarak, yüksek yağlı diyet ve sakrifiye süresi dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin, GO ve MGO gibi biyokimyasal parametrelerin düzeylerini nasıl etkilediğini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, AGE öncülleri olan GO ve MGO'nun yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin böbrek dokusundaki miktarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Böbrek dokusu ağırlığı bakımından, kontrol grubunun ortalama ağırlığı en düşük bulunurken, D1 ve D2 gruplarının daha yüksek bulunmuştur. D1 ile D2 grupları kendi aralarında kıyaslandığında ise D2 grubunun doku ağırlığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, literatürdeki birçok çalışmayla benzer niteliktedir.

GO seviyeleri bakımından incelendiğinde, kontrol grubunun ortalama GO düzeyleri D1 ve D2 gruplarının ortalama GO seviyelerinden daha yüksek bulunmuş olup, en düşük GO seviyesi D1 grubunda bulunmuştur. Bu duruma benzer olarak MGO seviyeleri incelendiğinde, kontrol grubunun ortalama MGO düzeyleri D1 ve D2 gruplarının ortalama MGO seviyelerinden daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni ise örneklem büyüklüğü, diyetteki yağ asidi miktarı, sarkifiye zamanı ve çevresel faktörler ilişkilendirilebilir.

AGE alım düzeyini azaltmanın en başarılı yöntemlerinden biri sağlıklı pişirme tekniklerini tercih etmektir. Kızartılmış besinlerin ve yüksek derece işlem görmüş pişirme teknikleri daha yüksek seviyede AGE içermektedir. Hayvansal kaynaklı ürünlerin de AGE içerikleri daha yüksek olma eğilimi göstermektedir. Bunların arasında bazı peynir çeşitleri, margarin, tereyağı, mayonez, fındık ve yağlar yer almaktadır. Söz konusu yiyeceklerin tüketimini azaltmak AGE alımını minimum düzeye indirmek adına önem arz etmektedir.

Doğal antioksidanlar, özellikle C vitamini ve quercetin gibi bileşenler, AGE'lerin oluşumunu engellediği görülmüştür Bu nedenle, sebze ve meyveler, zencefil, zerdeçal gibi baharatlarla dolu bir diyet, AGE'lerin vücut üzerindeki zararlı etkilerine karşı korunmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir

Bu çalışmada yer alan sonuçlar ile alakalı kesin önerilerin yapılabilmesi ve gelecekteki alan yazına ışık tutabilmesi için söz konusu alandaki çalışmalara destek verilmesi

gerektiği ve sayısının daha geniş tutularak, insanlarda beslenme türünün biyolojik ölçümleri üzerindeki etkilerini tam olarak anlaşılabilmesi için benzer çalışmaların insan popülasyonları üzerinde tekrarlanması konunun daha iyi tartışılabilmesine olanak sağlayabilir.



KAYNAKÇA

- (TEMB), T. E. (2019). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara.
- Abate, G., Marziano, M., Rungratanawanich, W., Memo, M., & Uberti, D. (2017). Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Abate, G., Marziano, M., Rungratanawanich, W., Memo, M., & Uberti, D. (2017). Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Akbulut, G. (2018). *Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar*. Ankara: Nobel Kitapevi.
- Almeida, F. (2013). Effects of the Maillard reactions on chemical composition and amino acid digestibility of feed ingredients and on pig growth performance. *PhD Thesis, University of Illinois*,.
- Anwar, S., Khan, S., Almatroudi, A., Khan, A., Alsahli, M., Almatroodi, S., & Rahmani, A. (2021). A review on mechanism of inhibition of advanced glycation end products formation by plant derived polyphenolic compounds. *Molecular Biology Reports*, 48, 787-805.
- (tarih yok). *Birinci Basamak Sağlık Kurumları için Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi*, 2017. Ankara: TC.Sağlık Bakanlığı Yayın No:1070.
- Birlouez-Aragon, I., Saavedra, G., Tessier, F., Galinier, A., Ait-Ameur, L., Lactose, F., & Lecerf, J. (2010). A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1220-1226.
- Body mass index- BMI*. (tarih yok). <https://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> adresinden alındı
- Bozkurt , N., & Yıldız , E. (2018). Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi. .. A. v. Baysal içinde, *Diyet El Kitabı*, (s. 257-296). Ankara:: Hatiboğlu Yayınevi.
- Bucala, R., Tracey, K., & Cerami, A. (1991). Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 87(2), 432-438.
- Cengiz, S., Kişimiroğlu, C., Cebi, N., Çatak, J., & 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. *Microchem*, 158, 105170.

- Chaudhuri, J., Bains, Y., Guha, S., Kahn, A., Hall, D., Bose, N., . . . Kapahi, P. (2018). The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell metabolism*, 28(3), 337-352.
- Clarke, R., Dordevic, A., Tan, S., Ryan, L., & Coughlan, M. (2016). Dietary advanced glycation end products and risk factors for chronic disease: a systematic review of randomised controlled trials. *Nutrients*, 8(3), 125.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. (1998). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report.
- Collaboration, N. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 populationbased measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 390, 2627-42.
- Consulation, & WHO. (2000). Obesity; preventing and managing the global epidemic. *World Health Organization technical series*, 894, 1-253.
- Cooke, J. (2017). Dietary reduction of advanced glycation end products: an opportunity for improved nutrition care. *Journal of Renal Nutrition*, 27(4), 23-26.
- De Courten , B., De Courten , M., Schalkwijk, C., Walker, K., & Forbes, J. (2015). Dietary advanced glycation end products consumption as a direct modulator of insulin sensitivity in overweight humans: a study protocol for a double-blind, randomized, two period cross-over trial. *JMIR research protocols*, 4(3), 4552.
- De Courten, B., De Courten, M., Soldatos, G., Dougherty, S., Straznicki, N., Schlaich, M., & Forbes, J. (2016).). Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*, 1426-1433.
- Demirel, Y., & Yıldırım, H. (2018). İleri glikasyon son ürünleri ve böbrek hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 210-217.
- Dhurandhar, E., & Keith, S. (2014). The aetiology of obesity beyond eating more and exercising less. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 533-544.
- Eckel , R., Alberti, K., Grundy , S., & Zimmet, P. (2010). The metabolic syndrome. *The Lancet*, 375(9710), 181-183.
- Ezer Özer, N. (2022). Farklı diyetlerin karaciğer dokusu üzerindeki etkisi: Bir ATR-FTIR çalışması. *Master's thesis, Altınbaş Üniversitesi/Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*.

- Fujiwara, Y., Kiyota, N., Tsurushima, K., Yoshitomi, M., Mera, K., Sakashita, N., & Nagai, R. (2011). Natural compounds containing a catechol group enhance the formation of N ϵ -(carboxymethyl) lysine of the Maillard reaction. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(7), 883-891.
- Gautieri, A., Passini, F., Silvan, U., Guizar-Sicairos, M., Carimati, G., Volpi, P., & Snedeker, J. (2017). Advanced glycation end-products: Mechanics of aged collagen from molecule to tissue. *Matrix Biology*, 59, 95-108.
- Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2004). Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(8), 1287-1291.
- Goudarzi, R., Sedaghat, M., Hedayati, M., Hekmatdoost, A., & Sohrab, G. (2020). Low advanced Glycation end product diet improves the central obesity, insulin resistance and inflammatory profiles in Iranian patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19, 1129-1138.
- Guilbaud, A., Niquet-Leridon, C., Boulanger, E., & Tessier, F. (2016). How can diet affect the accumulation of advanced glycation end-products in the human body? *Foods*, 5(4), 84.
- Hegab, Z., Gibbons, S., Neyses, L., & Mamas, M. (2012). Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World journal of cardiology*, 4(4), 90-102.
- Huang PL, A. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 231, 5-6.
- Hull, G., Woodside, J., Ames, J., & Cuskelly, G. (2012). N ϵ -(carboxymethyl) lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. *Food Chemistry*, 131(1), 170-174.
- Inan-Eroğlu, E., Ayaz, A., & Buyuktuncer, Z. (2020). Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: a comprehensive review of experimental studies. *Nutrition research reviews*, 33(1), 77-89.
- Kalan, I. (2010). Obezite ile İlişkili Kronik Hastalıklar. *Diyabet ve Obezite*, 78.
- Kanauchi, M., Nishioka, H., & Dohi, K. (2001). Serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Nephron*, 89(2), 228-230.
- Kankaya, H., & Karadakoyan, A. (2017). Obezite ve böbrek hastalıkları. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 12(2), 91-96.
- Kellow, N., & Coughlan, M. (2015). Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. *Nutrition Reviews*, 73(11), 737-759.

- Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 122(7), 384-386.
- Khan, M., Liu, H., Wang, J., & Sun, B. (2020). Inhibitory effect of phenolic compounds and plant extracts on the formation of advance glycation end products: A comprehensive review. *Food Research International*, 130, 108933.
- Kılıç, M. (2022). Metabolik sağlıklı obezitesi olan bireylerle metabolik sağlıksız obezitesi olan bireylerin karaciğer yağlanması kardiyovasküler hastalık risk skorları açısından karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*, 70s.
- La Serre, C., Ellis, C., Lee, J., Hartman, A., Rutledge, J., & Raybould, H. (2010). Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*.
- Lapolla, A., Traldi, P., & Fedele, D. (2005). Importance of measuring products of nonenzymatic glycation of proteins. *Clinical biochemistry*, 38(2), 103-115.
- Later, C., & Yeh, M. (2008). Animal models of NASH: getting both pathology and metabolic context right. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23(11), 1635-1648.
- Li, J., Tan, Y., Leong, L., & Zhou, W. (2018). Steamed bread enriched with quercetin as an antiglycative food product: Its quality attributes and antioxidant properties. *Food & function*, 9(6), 3398-3407.
- Liang, Y., Liang, S., Zhang, Y., Deng, Y., He, Y., Chen, Y., & Yang, Q. (2019). Oral administration of compound probiotics ameliorates HFD-induced gut microbe dysbiosis and chronic metabolic inflammation via the G protein-coupled receptor 43 in non-alcoholic fatty liver disease rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11, 175-185.
- Liang, Z., Chen, X., Li, L., Li, B., & Yang, Z. (2020). The fate of dietary advanced glycation end products in the body: From oral intake to excretion. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(20), 3475-3491.
- Lichtenstein, A., Appel, L., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H., & Wylie-Roselt, J. (2006). Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(10), 2186-2191.
- Lieber, C., Leo, M., Mak, K., Xu, Y., Cao, Q., Ren, C., & DeCaril, L. (2004). Model of nonalcoholic steatohepatitis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(3), 502-509.
- Lorenzi, M. (2007). The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Experimental diabetes research*.

- Luevano-Contreras, C., & Chapman-Novakofski, K. (2010). Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*, 2(12), 1247-1265.
- Mark, A., Poulsen, M., Andersen, S., Andersen, J., Bak, M., Ritz, C., & Bügel, S. (2014). Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes care*, 37(1), 88-95.
- McAllister, E., Dhurandhar, N., Keith, S., Aronne, L., Barger, J., Baskin, M., & Alilison, D. (2009). Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Critical reviews in food science and nutrition*, 49(10), 868-913.
- Mercanlıgil, S. (2018). Böbrek Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. A. Baysal içinde, *Diyet El kitabı* (s. 215-257). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.
- Monnier, V., Glomb, M., Elgawish, A., & Sell, D. (1996). The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes*, 45(3), 67-72.
- Nam, T. (2011). Lipid peroxidation and its toxicological implications. *Toxicological*, 27(1), 1-6.
- Nursten, H. (2005). The Maillard reaction: chemistry, biochemistry and implications. *Royal Society of Chemistry*.
- Organization, W. H. (2018). *Noncommunicable Diseases Country Profiles*. Geneva.
- Organization, W. H. (2022). *WHO European Regional Obesity Report 2022*. Geneva.
- Parmaksız, İ. (2011). Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Medical Journal*, 24(3).
- Peng, X., Ma, J., Cheng, K., Jiang, Y., Chen, F., & Wang, M. (2010). The effects of grape seed extract fortification on the antioxidant activity and quality attributes of bread. *Food chemistry*, 119(1), 49-53.
- Peppas, M., Brem, H., Ehrlich, P., Zhang, J., Cai, W., Li, Z., & Vlassara, H. (2003). Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes*, 52(11), 2805-2813.
- Poulsen, M., Hedegaard, R., Andersen, J., De Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., & Dragsted, L. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10-37.
- Romero-Corral, A., Somers, V., & Sierra-Johns, J. (2008). Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*, 6, 959-966.
- Rowan, S., Bejarano, E., & Taylor, A. (2018). Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1864(12), 3631-3643.
- Sadowska-Bartosz, L., & Bartosz, G. (2015). Prevention of protein glycation by natural compounds. *Molecules*, 20(2), 3309-3334.

- Salim, S. (2017). Oxidative stress and the central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360(1), 201-205.
- Scheijen, J., Clevers, E., Engelen, L., Dagnelie, P., Brouns, F., Stehouwer, C., & Schalkwijk, C. (2016). Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food chemistry*, 190, 1145-1150.
- Sebekova, K., Somoza, V., Jarčušková, M., Heidland, A., & Podracká, L. (2009). Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *International Journal of Pediatric Obesity*, 4(2), 112-118.
- Semba, R., Fink, J., Sun, K., Windham, B., & Ferrucci, L. (2010). Serum carboxymethyl-lysine, a dominant advanced glycation end product, is associated with chronic kidney disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *Journal of renal nutrition*, 20(2), 74-81.
- Sergi, D., Boulestin, H., Campbell, F., & Williams, L. (2021). The role of dietary advanced glycation end products in metabolic dysfunction. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(1), 1900934.
- Sharma, C. K. (2015). Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *Journal of food science and technology*, 52(12), 7561-7576.
- Sims, T., Rasmussen, L., Oxlund, H., & Bailey, A. (1996). The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia*, 39, 946-951.
- Singh, R. B. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44(2), 129-146.
- Stinghen, A., Massy, Z., Vlassara, H., Striker, G., & Boullier, A. (2016). Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(2), 354-370.
- Stirban, A., & Tschöpe, D. (2015). Vascular effects of dietary advanced glycation end products. *International journal of endocrinology*, 2015.
- TD Purified Diet Spec Sheet-DIO DIETS 5 forms-10kg footnote 2.* (2023, 09 15). DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat - Blue: <https://www.labdiet.com/getmedia/49bd2cc8-7eee-44f0-927c-b97c746dea07/58Y1.pdf?ext=.pdf> adresinden alındı
- TD Purified Diet Spec Sheet-DIO DIETS MAR 2017 NEW.* (2023, 09 15). DIO Rodent Purified Diet w/10% Energy From Fat - Yellow-58Y2: <https://www.labdiet.com/getmedia/d01e1f56-cfb4-4c24-aa20-ba6954cd8546/58Y2.pdf?ext=.pdf> adresinden alındı
- Tessier, F. (2010). The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathologie Biologie*, 58(3), 214-219.

- tuik.gov.tr. (2017). Türkiye İstatistik Kurumu:
<https://data.tuik.gov.tr/bulten/index?p=turkiye-saglikarastirmasi-2016-24573#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Boy%20ve%20kilo%20de%C4%9Ferleri%20kullan%C4%B1larak,ise%20obez%20%C3%B6ncesi%20oldu%C4%9Fu%20g%C3%B6r%C3%BCld%C3%BC. adresinden alındı>
- Uribarri, J., & He, J. (2015). The low AGE diet: a neglected aspect of clinical nephrology practice? *Nephron*, 130(1), 48-53.
- Uribarri, J., & Tuttle, K. (2006). Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(6), 1293-1299.
- Uribarri, J., Cai, W., Sandu, O., Peppas, M., Goldberg, T., & 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(1), 461-466.
- Uribarri, J., del Castillo, M., de la Maza, M., Filip, R., Gugliucci, A., Luevano-Contreras, C., & Garay-Sevilla, M. (2015). Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Advances in nutrition*, 6(4), 461-473.
- 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.
- Vlassara, H., & Striker, G. (2007). Glycotoxins in the diet promote diabetes and diabetic complications. *Current diabetes reports*, 7(3), 235-241.
- Vlassara, H., & Uribarri, J. (2014). Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both?. *Current diabetes reports*, 14, 1-10.
- Vlassara, H., Uribarri, J., Cai, W., & Striker, G. (2008). Advanced glycation end product homeostasis: exogenous oxidants and innate defenses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1126(1), 46-52.
- Who, J., & Consultation, F. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 916, 1-149.
- Yamagishi, S., Matsui, T., & Nakamura, K. (2008). Possible link of food-derived advanced glycation end products (AGEs) to the development of diabetes. *Medical hypotheses*, 71(6), 876-878.
- Yıldırım, Y. (2021). Obezite Tanısı Alan Kadın Hastalıkların Obezitede Sağlık İnanç Modeli Ölçeği İle Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağımlar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi*, 43.

- Yılmaz, B., & Karabudak, E. (2016). Besinlerdeki ileri glikasyon son ürünleri ve azaltma yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(3), 280-288.
- Yoshikawa, T., Miyazaki, A., & Fujimoto, S. (2009). Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 15(6), 65-73.
- Yu, H., Zhong, Q., Guo, Y., Xie, Y., Cheng, Y., & Yao, W. (2020). Potential of resveratrol in mitigating advanced glycation end-products formed in baked milk and baked yogurt. *Food Research International*, 133, 109191.
- Yubero-Serrano, E., & Pérez-Martínez, P. (2020). Advanced glycation end products and their involvement in cardiovascular disease. *Angiology*, 698-700.
- Zhang, H., Troise, A., Zhang, H., & Fogliano, V. (2021). Cocoa melanoidins reduce the formation of dietary advanced glycation end-products in dairy mimicking system. *Food Chemistry*, 345, 128827.
- Zhao, Y., Wang, P., & Sang, S. (2019). Dietary Genistein Inhibits Methylglyoxal-Induced Advanced Glycation End Product Formation in Mice Fed a High-Fat Diet. *Journal of Nutrition*, 149(5), 776-787.
- Zhou, Q., Cheng, K., Xiao, J., & Wang, M. (2020). The multifunctional roles of flavonoids against the formation of advanced glycation end products (AGEs) and AGEs-induced harmful effects. *Trends in Food Science & Technology*, 103, 333-347.

EKLER

EK 1: %10 Yağlı Pürifiye Yem İçeriği

DIO Rodent Purified Diet w/10% Energy From Fat - Yellow

58Y2

DESCRIPTION

Diet Induced Obesity Rodent Purified Diet with 10% Energy From Fat, Dyed Yellow is based on AIN-76A Semi-Purified Diet, Rat or Mouse 5800-B. See Van Heek et al., J. Clin. Invest. 99:385-390, 1997, for initial use of lower-fat versions of this formula. Originally manufactured as "D12450B".

Intended for rodents in a laboratory setting.

CAUTION: Contains a new animal drug for investigational use only in laboratory research animals or for tests in vitro. Not for use in humans.

Storage conditions are particularly critical to TestDiet® products, due to the absence of antioxidants or preservative agents. To provide maximum protection against possible changes during storage, store in a dry, cool location. Storage under refrigeration (2° C) is recommended. Maximum shelf life is six months. (If long term studies are involved, storing the diet at -20° C or colder may prolong shelf life.) Be certain to keep in air tight containers.

Product Forms Available*	Catalog #
1/2" Pellet	58124
1/2" Pellet, Irradiated	0056834
Meal	1810727
Meal, Irradiated	1810728

*Other Forms Available On Request

INGREDIENTS (%)

Sucrose	33.1290
Dextrin	29.8560
Casein - Vitamin Tested	18.9560
Powdered Cellulose	4.7390
Maltodextrin	3.3170
Soybean Oil	2.3700
Lard	1.8960
Potassium Citrate, Tribasic Monohydrate	1.5640
Calcium Phosphate	1.2320
DIO Mineral Mix	0.9480
AIN-76A Vitamin Mix	0.9480
Calcium Carbonate	0.5210
L-Cystine	0.2840
Choline Bitartrate	0.1900
FD&C Yellow No. 5	0.0500

*See page 2 for Expanded Ingredient Listings

Part of the TestDiet® "Blue-Red-Yellow" DIO Series ("van Heek" Series)

DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat - Blue
 1/2" Pellet - Catalog # 58126 (58Y1)
 1/2" Pellet, Irradiated - Catalog # 56833 (58Y1)
 Meal - Catalog # 1810473 (58Y1)

DIO Rodent Purified Diet w/45% Energy From Fat - Red

1/2" Pellet - Catalog # 58125 (58V8)
 1/2" Pellet, Irradiated - Catalog # 55629 (58V8)
 Meal - Catalog # 1810729 (58V8)
 Meal, Irradiated - Catalog # 1810730 (58V8)

FEEDING DIRECTIONS

Feed ad libitum. Plenty of fresh, clean water should be available at all times.

CAUTION:

Perishable - store properly upon receipt.
 For laboratory animal use only; NOT for human consumption.

6/25/2021

NUTRITIONAL PROFILE ¹

Protein, %	16.9	Minerals	
Arginine, %	0.66	Calcium, %	0.58
Histidine, %	0.49	Phosphorus, %	0.44
Isoleucine, %	0.91	Potassium, %	0.57
Leucine, %	1.64	Magnesium, %	0.05
Lysine, %	1.38	Sodium, %	0.12
Methionine, %	0.49	Chloride, %	0.21
Cystine, %	0.35	Fluorine, ppm	0.9
Phenylalanine, %	0.91	Iron, ppm	48
Tyrosine, %	0.96	Zinc, ppm	34
Threonine, %	0.73	Manganese, ppm	55
Tryptophan, %	0.21	Copper, ppm	5.7
Valine, %	1.08	Cobalt, ppm	0.0
Alanine, %	0.52	Iodine, ppm	0.20
Aspartic Acid, %	1.22	Chromium (added), ppm	1.9
Glutamic Acid, %	3.87	Molybdenum, ppm	1.55
Glycine, %	0.37	Selenium, ppm	0.22
Proline, %	2.23		
Serine, %	1.05	Vitamins	
Taurine, %	0.00	Vitamin A, IU/g	3.8
		Vitamin D-3 (added), IU/g	0.9
Fat, %	4.3	Vitamin E, IU/kg	49.3
Cholesterol, ppm	18	Vitamin K, ppm	0.48
Linoleic Acid, %	1.39	Thiamin, ppm	4.5
Linolenic Acid, %	0.19	Riboflavin, ppm	6.4
Arachidonic Acid, %	0.00	Niacin, ppm	28
Omega-3 Fatty Acids, %	0.19	Pantothenic Acid, ppm	15
Total Saturated Fatty A	1.14	Folic Acid, ppm	2.0
Total Monounsaturated		Pyridoxine, ppm	5.5
Fatty Acids, %	1.30	Biotin, ppm	0.2
Polyunsaturated Fatty Acids, %	1.59	Vitamin B-12, mcg/kg	13
		Choline Chloride, ppm	950
Fiber (max), %	4.7	Ascorbic Acid, ppm	0.0
Carbohydrates, %	67.4		
Energy (kcal/g) ²	3.76		
From:	kcal	%	
Protein	0.678	18.0	
Fat (ether extract)	0.384	10.2	
Carbohydrates	2.697	71.8	

1. Formulation based on calculated values from the latest ingredient analysis information. Since nutrient composition of natural ingredients varies and some nutrient loss will occur due to manufacturing processes, analysis will differ accordingly. Nutrients expressed as percent of ration on an As-Fed basis except where otherwise indicated.
 2. Energy (kcal/gm) - Sum of decimal fractions of protein, fat and carbohydrate x 4,9,4 kcal/gm respectively.

NOTE: When assayed, actual levels may vary from calculated values.

TestDiet
 www.testdiet.com

EK 2: %60 Yağlı Pürifiye Yem İçeriği

DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat - Blue

58Y1

DESCRIPTION

Diet Induced Obesity Rodent Purified Diet with 60% Energy From Fat - Dyed Blue is based on AIN-76A Semi-Purified Diet, Rat or Mouse 5800-B. See Van Heek et al., J. Clin. Invest. 99:385-390, 1997, for initial use of this formula. Originally manufactured as "D12492".

Intended for rodents in a laboratory setting.

CAUTION: Contains a new animal drug for investigational use only in laboratory research animals or for tests in vitro. Not for use in humans.

Storage conditions are particularly critical to TestDiet® products, due to the absence of antioxidants or preservative agents. To provide maximum protection against possible changes during storage, store in a dry, cool location. Storage under refrigeration (2° C) is recommended. Maximum shelf life is six months. (If long term studies are involved, storing the diet at -20° C or colder may prolong shelf life.) Be certain to keep in air tight containers.

Product Forms Available* Catalog

1/2" Pellet	0058126
1/2" Pellet, Irradiated	1816507-286
1/2" Pellet, Irradiated, Stocked †	0056833
Meal	1810473
Meal, Irradiated	1810742

† Available in 10 kg increments. All other forms made to order.

*Other Forms Available On Request

INGREDIENTS (%)

Lard	31.6600
Casein - Vitamin Tested	25.8450
Maltodextrin	16.1530
Sucrose	8.8470
Powdered Cellulose	6.4610
Soybean Oil	3.2310
Potassium Citrate, Tribasic Monohydrate	2.1320
Calcium Phosphate	1.6800
DIO Mineral Mix	1.2920
AIN-76A Vitamin Mix	1.2920
Calcium Carbonate	0.7110
L-Cystine	0.3880
Choline Bitartrate	0.2580
FD&C Blue No. 1	0.0500

*See page 2 for Expanded Ingredient Listings

Part of the TestDiet® "Blue-Red-Yellow" DIO Series ("van Heek" Series)

DIO Rodent Purified Diet w/10% Energy From Fat - Yellow

1/2" Pellet - Catalog # 58124 (58Y2)
Meal - Catalog # 56834 (58Y2)

DIO Rodent Purified Diet w/45% Energy From Fat - Red

1/2" Pellet - Catalog # 58125 (58V8)
1/2" Pellet, Irradiated - Catalog # 55629 (58V8)
Meal - Catalog # 1810729 (58V8)
Meal, Irradiated - Catalog # 1810730 (58V8)

FEEDING DIRECTIONS

Feed ad libitum. Plenty of fresh, clean water should be available at all times.

CAUTION:

Perishable - store properly upon receipt.
For laboratory animal use only; NOT for human consumption.

6/25/2021

NUTRITIONAL PROFILE ¹

Protein, %	23.1	Minerals	
Arginine, %	0.90	Calcium, %	0.79
Histidine, %	0.67	Phosphorus, %	0.59
Isoleucine, %	1.24	Potassium, %	0.77
Leucine, %	2.24	Magnesium, %	0.07
Lysine, %	1.88	Sodium, %	0.15
Methionine, %	0.67	Chloride, %	0.25
Cystine, %	0.48	Fluorine, ppm	1.2
Phenylalanine, %	1.24	Iron, ppm	64
Tyrosine, %	1.31	Zinc, ppm	46
Threonine, %	1.00	Manganese, ppm	76
Tryptophan, %	0.29	Copper, ppm	7.8
Valine, %	1.47	Cobalt, ppm	0.0
Alanine, %	0.71	Iodine, ppm	0.27
Aspartic Acid, %	1.66	Chromium (added), ppm	2.6
Glutamic Acid, %	5.28	Molybdenum, ppm	2.11
Glycine, %	0.50	Selenium, ppm	0.29
Proline, %	3.04		
Serine, %	1.43	Vitamins	
Taurine, %	0.00	Vitamin A, IU/g	5.2
		Vitamin D-3 (added), IU/g	1.3
		Vitamin E, IU/kg	67.2
		Vitamin K, ppm	0.65
		Thiamin, ppm	6.2
		Riboflavin, ppm	8.7
		Niacin, ppm	39
		Pantothenic Acid, ppm	21
		Folic Acid, ppm	2.8
		Pyridoxine, ppm	7.5
		Biotin, ppm	0.3
		Vitamin B-12, mcg/kg	17
		Choline Chloride, ppm	1,290
		Ascorbic Acid, ppm	0.0

Fat, %	34.9
Cholesterol, ppm	301
Linoleic Acid, %	4.70
Linolenic Acid, %	0.39
Arachidonic Acid, %	0.06
Omega-3 Fatty Acids, %	0.39
Total Saturated Fatty A	13.68
Total Monounsaturated Fatty Acids, %	14.00
Polyunsaturated Fatty Acids, %	5.15

Fiber (max), %	6.5
-----------------------	------------

Carbohydrates, %	25.9	
Energy (kcal/g) ²	5.10	
From:	kcal	%
Protein	0.924	18.1
Fat (ether extract)	3.140	61.6
Carbohydrates	1.036	20.3

1. Formulation based on calculated values from the latest ingredient analysis information. Since nutrient composition of natural ingredients varies and some nutrient loss will occur due to manufacturing processes, analysis will differ accordingly. Nutrients expressed as percent of ration on an As-Fed basis except where otherwise indicated.
2. Energy (kcal/gm) - Sum of decimal fractions of protein, fat and carbohydrate x 4,9,4 kcal/gm respectively.

NOTE: When assayed, actual levels may vary from calculated values.

TestDiet
www.testdiet.com

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyadı: Sena DİNÇOL

A. EĞİTİM

Yüksek Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2023, İstanbul

Lisans: İstanbul Medipol Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2020, İstanbul

B. MESLEKİ DENEYİM

2023: Nun Okulları, Diyetisyen

C. PROJELERİ

- 1-İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri- Meyve Kabuklarının Besinsel, Duyusal ve Mikrobiyolojik Özelliklerin İncelenmesi,2022
- 2- İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri- Glutensiz Beslenen Bireylere Yönelik Alternatif Ürün Geliştirilmesi,2022