

T.C.

İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

DENEYSEL OBEZİTE OLUŞTURULMUŞ FARE
MODELLERİNİN KARACİĞERDE İLERİ GLİKASYON
ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebrar YEŞİLOĞLU

İstanbul

Ağustos-2023

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

DENEYSEL OBEZİTE OLUŞTURULMUŞ FARE
MODELLERİNİN KARACİĞERDE İLERİ GLİKASYON
ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebrar YEŞİLOĞLU

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Eş Danışman

Dr. Şermin DURAK

İstanbul

Ağustos-2023

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 Hilal DEMİRKESEN BIÇAK

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Erhan İÇENER

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Deneyel Obezite Oluşturulmuş Fare Modellerinin Karaciğerde İleri Glikasyon Ürünlerinin İncelenmesi**” 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.

Ebrar YEŞİLOĞLU

ÖN SÖZ

Çalışmamın başından sonuna kadar bilgileri ve yardımlarıyla bana yol gösteren değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER'e

Yüksek lisans eğitimim süresinde bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, desteğini eksik etmeyen ve laboratuvar çalışmalarında da yanımda bulunan Doç. Dr. Mustafa YAMAN'a

Yüksek lisans tez aşamasında her daim yanımda olan ve desteğini hissettiğim canım arkadaşım Dilara KARAKÖSE'ye

Hayatımın her alanında her zaman beni destekleyen ve yanımda olan, benimle birlikte çabalayan canım annem Mukaddes YEŞİLOĞLU'na ve tüm aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ebrar YEŞİLOĞLU

Ağustos/2023

ÖZET
DENEYSEL OBEZİTE OLUŞTURULMUŞ FARE
MODELLERİNİN KARACİĞERDE İLERİ GLİKASYON
ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

Ebrar YEŞİLOĞLU

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Ağustos, 2023- 78 sayfa

Obezite vücutta yağların birikmesi ile karakterize global bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Tüm dünyada obezitenin prevalansı gittikçe artış göstermektedir. Obezitede artan yağ dokusu diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve bazı kanser türlerinin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Karaciğer vücudumuz için oldukça önemli bir organ olarak kabul edilmektedir. Vücutta birçok metabolizmada hayati görev almaktadır. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması için oldukça önemli görevleri bulunmaktadır. Ayrıca safra üretimi, glikojen ve vitaminlerin depolanmasında görev almaktadır. Güncel hayvan deneyi çalışmalarında karaciğer hastalıkları ve ileri glikasyon ürünleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Literatürde AGE miktarındaki artışla birlikte vücutta inflamatuvar karaciğer doku hasarının artmış olduğu gözlemlenmiştir. İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), glikoz, protein ve lipitlerle enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkan heterojen moleküller olarak bilinmektedir. Metilglioksal ve glioksal AGE'nin önemli türevleri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada %60 yağlı pürifiye yem ile beslenmiş olan farelerin karaciğer dokularındaki GO oluşumu ve miktarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sunulan çalışmada C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Çalışma grupları kontrol ve obez olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Çalışma İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi'nde Kasım /2022-Mayıs /2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmada kullanılacak olan dokular İstanbul Üniversitesi Aziz

Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden sağlanmıştır ve laboratuvar çalışmaları İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Helal Gıda Ar- Ge Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deney gruplarından kontrol grubu %10 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenirken, obez gruplar (D1 ve D2) %60 yüksek yağlı pürifiye yem ile beslenmiştir. Karaciğer dokularındaki GO miktarı HPLC kullanılarak analiz edilmiştir.

Analizler sonucunda gruplar arasında GO bakımından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. ($p>0,005$) .Yapılan analizler sonucunda kontrol, D1 ve D2 gruplarındaki GO miktarları sırasıyla 2,52 µg/100g, 2,60 µg/100g ve 2,39 µg/100g şeklinde bulunmuştur. D1 grubundaki GO miktarı en yüksek değere ulaşırken, D2 grubu GO miktarı en düşük değer olarak kaydedilmiştir. D1 grubunda GO miktarının yüksek değerde olmasının nedeni, karaciğer doku ortamında lipit peroksidasyonun gerçekleşmesiyle beraber GO miktarında artış yaşanmasıdır. D2 seviyesinde GO miktarının düşmesi ise uzun dönemle beraber proteinlere kovalent bağ bağlanması sonucunda AGE türevlerinin farklı glikasyon son ürünlerine dönüşmesi şeklinde açıklanabilir. Bu çalışmanın sonucunda GO miktarının bulunduğu doku ortamına göre D1 grubunda artış gösterdiği fakat uzun zaman içerisinde azaldığı sonucuna varılmıştır. Fakat analizler sonucunda bir anlamlılık bulunamamıştır. ($p>0,005$)

Anahtar Kelimeler: Obezite, Gliksal, HPLC, AGE, Beslenme

ABSTRACT
EXAMINATION OF ADVANCED GLICATION PRODUCTS IN
THE LIVER OF EXPERIMENTAL OBESITY- INDUCED
MOUSE MODEL

Ebrar YEŐILOĐLU

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Yasemin YILMAZER

August, 2023 – 78 pages

Obesity is recognized as a global health problem characterized by the accumulation of fat in the body. The prevalence of obesity is increasing all over the world. Increased adipose tissue in obesity plays a role in the pathophysiology of diabetes, cardiovascular diseases, liver diseases and some types of cancer. The liver is considered a very important organ for our body. It plays a vital role in many metabolisms in the body. It has very important tasks for carbohydrate, protein and fat metabolism. It also plays a role in the production of bile and the storage of glycogen and vitamins. Recent animal studies have reported an association between liver disease and enhanced glycation products. In the literature, it has been observed that inflammatory liver tissue damage in the body increases with the increase in the amount of AGE. Advanced glycation end products (AGEs) are known as heterogeneous molecules resulting from non-enzymatic reactions with glucose, protein and lipids. Methylglyoxal and glyoxal (GO) are considered important derivatives of AGE. In this study, it was aimed to determine the formation and amount of GO in the liver tissues of mice fed with 60% oil purified chow.

In this study, 30 6-week-old female mice of strain C57BL/6J were used. Study groups were divided into two groups as control and obese. The study was carried out at Istanbul Sabahattin Zaim University between November / 2022- May / 2023. The tissues to be used in the research were obtained from Istanbul University Aziz Sancar Experimental Medicine Research Institute, and laboratory studies were carried out at

Istanbul Sabahattin Zaim University Halal. Food R&D Laboratory. While the control group from the experimental groups was fed with purified feed containing 10% fat, the obese groups (D1 and D2) were fed with purified feed containing 60% fat. The amount of GO in liver tissues was analyzed using HPLC.

As a result of the analysis, no significant result was obtained in terms of GO between the groups. ($p > 0.005$). As a result of the analysis, GO amounts in the control, D1 and D2 groups were found as 2.52 $\mu\text{g}/100\text{g}$, 2.60 $\mu\text{g}/100\text{g}$ and 2.39 $\mu\text{g}/100\text{g}$, respectively. While GO amount in D1 group reached the highest value, GO amount in D2 group was recorded as the lowest value. The reason for the high amount of GO in the D1 group is the increase in the amount of GO with the occurrence of lipid peroxidation in the liver tissue environment. The decrease in the amount of GO at the D2 level can be explained as the conversion of AGE derivatives into different glycation end products as a result of covalent bonding to the proteins in the long term. However, no significance was found as a result of the analysis. ($p > 0.005$)

Keywords: Obesity, Glyoxal, HPLC, AGE, Nutrition

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖN SÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
BİRİNCİ BÖLÜM	1
GİRİŞ	1
İKİNCİ BÖLÜM	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Obezite Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.2 Epidemiyoloji	4
2.3 Etiyoloji	5
2.4 Obezite ve Hastalıklarla İlişkisi	5
2.4.1 Kardiyovasküler Hastalıklar	6
2.4.2 Diyabet.....	6
2.4.3 Dislipidemi.....	7
2.4.4 Karaciğer Yağlanması.....	7
2.4.5 Kanser	8
2.5 Obezite ve Karaciğer Dokusu İlişkisi.....	8
2.6 Karaciğer Tanımı, Yapı ve Fonksiyonları	9
2.7 Karaciğerin Görev Aldığı Bazı Mekanizmalar.....	10
2.7.1 Glikoz Metabolizması.....	10
2.7.2 Lipit Metabolizması.....	10
2.7.3 Protein Metabolizması	11
2.8 Karaciğer Hastalıkları.....	12

2.8.1 Akut Viral Hepatit	13
2.8.2 Kronik Hepatit	13
2.8.3 Alkolik Karaciğer Hastalığı	13
2.8.4 Karaciğer Yağlanması.....	15
2.8.5 Siroz.....	15
2.9 İleri Glikasyon Ürünleri (AGE)	16
2.10 İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Oluşum Mekanizmaları	17
2.11 Gliksal Oluşumu.....	18
2.12 Metilgliksal Oluşumu	19
2.13 İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Metabolizması	20
2.14 İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Analizi	21
2.15 İleri Glikasyon Ürünleri ve Obezite	21
2.16 İleri Glikasyon Ürünleri ve Karaciğer Hastalıkları	22
2.17 İleri Glikasyon Ürünlerinin Hastalıklarla İlişkisi	23
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	24
GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Araştırmanın Amacı	24
3.2 Araştırma Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi	24
3.3 Araştırmanın Genel Planı	24
3.4 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul	25
3.5 Kullanılan Kimyasal Malzemeler	25
3.6 Gerekli Cihaz ve Malzemeler	25
3.7 Hayvan Deneyi	25
3.7.1 Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi.....	25
3.7.2 Deney Gruplarının Bakımı.....	26
3.7.3 Numune Toplamı	27
3.8 Gliksal Tayini	28
3.8.1 Standart Hazırlama	28
3.8.2 Gliksal Analizi	28
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	32
BULGULAR	32

BEŞİNCİ BÖLÜM	36
TARTIŞMA	36
SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKÇA	40
EKLER	62
ÖZGEÇMİŞ	64



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2. 1 BKİ'ye göre obezite sınıflaması.	3
Tablo 2. 2 Karaciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması	12
Tablo 4. 1 Dokuların Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları	33
Tablo 4. 2 GO miktarlarının Kontrol&D1&D2 grupları arasındaki karşılaştırması..	33
Tablo 4. 3GO miktarlarının Kontrol& D1 arasındaki karşılaştırılması	34
Tablo 4. 4 GO miktarlarının Kontrol&D2 arasındaki karşılaştırma	34
Tablo 4. 5 GO miktarlarının D1&D2 arasındaki karşılaştırılması.....	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1 AGE havuzuna katkı sağlayanlar	17
Şekil 2. 2 Glioksal Oluşum Reaksiyonları	19
Şekil 2. 3 MGO Oluşum Reaksiyonları	20
Şekil 3. 1 Çalışma grubunun barındırılması ve kullanılan yem.....	26
Şekil 3. 2 Servikal dislokasyon sonrası dokuların alınması işlemi	27
Şekil 3. 3 Karaciğer dokusunun kriyotüplere alınması	28
Şekil 3. 4 Karaciğer Dokusu	29
Şekil 3. 5 Doku parçalama aşaması.....	30
Şekil 3. 6 Su banyosu örneği.....	30
Şekil 3. 7 GO ve MGO standart HPLC kromatogramı (Figure 1. HPLC chromatogram of GO and MGO standards).....	31
Şekil 3. 8 GO ve örnek HPLC kromatogram (Figure 2. HPLC chromatogram of GO and MGO in sample	31
Şekil 4. 1 Farelerin Tartım Sonuçları	32

KISALTMALAR LİSTESİ

AH: Alkolik Hepatit

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri

apoA-I: Apolipoprotein AI

ARP: Amadori Yeniden Düzenleme Ürünleri

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CEL: Karboksietil-Lisin

CML: Karboksimetil – Lisin

CRP: C- Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GO: Glioksal

HDF: Yüksek Yağlı Diyet

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

IDL: Orta Yoğunluklu Lipoprotein

IL-6: İnterlökin 6

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MGO: Metilglioksal

MR: Maillard Tepkimesi

MS: Kütle Spektrometrisi

NASH: Non- Alkolik Speatohepatit

NAYKH: Non- Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

RAGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SIRS: Yoğun Sistemik İnflamasyon Yanıt

ŞM: Şilomikron

TG: Trigliserit

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

3-DG: 3- deoksiglukozon



BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Obezite, vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucu ortaya çıkan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine göre daha fazla artış göstermesiyle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu araştırmaları göre obezite, en riskli 10 hastalıktan biri olarak görülmektedir ve tüm dünyada gittikçe artış göstermesi sebebiyle global bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (WHO, 2000).

Obezite vücutta birçok doku, organ ve sistemi etkileyerek vücutta çeşitli bozukluklara yol açmaktadır. Obezite tedavi edilmediğinde Tip2 DM, kanser, kardiyovasküler hastalık, karaciğer hastalıkları vb. gibi sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir (Satman ve ark., 2013).

Obezitenin ortaya çıkmasıyla beraber karaciğerin yapı ve dokusunda bozulmalar meydana gelmektedir. Karaciğer vücut için oldukça önemli ve hayati bir organ olarak kabul edilmektedir. Karaciğer vücutta, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizması, safra üretimi, glikojen ve vitaminlerin depolanması, kan pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesi gibi birçok yaşamsal faaliyette görev almaktadır. Ayrıca toksik maddelerin kandan uzaklaştırılmasında ve kan hacminin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Karaciğer fonksiyonlarında eksiklik olması veya fonksiyonların tamamen bozulması kişinin ölümü ile sonuçlanmaktadır (Ozougwu, 2017).

AGE'ler lipit, protein ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan tepkimeler sonucunda hücre içinde oluşan heterojen bileşik grubu olarak tanımlanmaktadır (Goldberg, vd., 2004). AGE'lerin en önemli iki türevi gliksal ve metilgliksaldır. İleri glikasyon ürünlerinin vücutta üretilmesi normal metabolizmanın bir parçası olarak görülse de doku ve dolaşımda yüksek oranda AGE olması durumu sağlık açısından birçok problem oluşturmaktadır (Ulrich ve Cerami, 2001).

İleri glikasyon ürünlerinin Alzheimer, kanser, böbrek hastalığı, diyabet ve karaciğer hastalığı gibi hastalıklarla ilişkisi olduğu görülmüştür. İleri glikasyon son ürünlerinin birikmesi yaşla beraber artış göstermektedir fakat böbrek rahatsızlıkları, kardiyovasküler hastalıkları, diyabet gibi rahatsızlıklarda AGE birikimi çok daha

yüksek oranda olmaktadır (Stirban ve ark., 2013). Vücutta ileri glikasyon ürünlerinin azaltılması için diyetel kaynaklı alımın normal düzeyleri getirilmesi gerekmektedir. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazanmak, doğru pişirme yöntemleri ile besinleri pişirmek, egzersiz yapmak ve sigara tüketimini azaltmak veya bırakmak vücutta AGE oluşumunu azaltmaktadır (Erim, 2019).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda karaciğer hastalıklarının ileri glikasyon ürünleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bundan dolayı bu hayvan modelleme çalışmasında yüksek yağlı diyet ile obez haline getirilmiş deney farelerinin karaciğer dokularındaki glioksal (GO) oluşumunun incelenmesi ve miktarlarının belirlenmesi amaçlanmaktadır.



İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite, vücutta yağ birikiminin artması ile karakterize ciddi bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Muscogiuri ve ark., 2019; Çatak ve ark.,2021). Obezite tarihsel süreç boyunca sağlığın ve zenginliğin göstergesiyken günümüzde varlığıyla birçok hastalığa da sebebiyet olan tedavi edilmesi gereken bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Beden kitle indeksi obezitenin tanımlanması ve derecelendirilmesi için kullanılan bir ölçektir. Aynı zamanda bel çevresi ölçümü obezite tanımlamasında kullanılan basit ve kullanışlı bir yöntem olarak bilinmektedir. Bel çevresinin erkeklerde 100 cm'den kadınlarda ise 90 cm'den fazla olması karın çevresinde yağlanma olduğunu göstermektedir. Karın çevresi yağlanması bir diğer adıyla abdominal obezite, birçok hastalığın gelişiminde risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (TEMĐ, 2018).

Tablo 2. 1 BKİ'ye göre obezite sınıflaması (TEMĐ, 2018).

SINIFLAMA	BKİ(KG/M2)
Zayıf	<18,5
Normal kilolu	18.5-24.9
Fazla kilolu	25.-29.9
Obezite Derece1	30.-34.9
Obezite Derece2	35.-39.9
Morbid Obezite Derece 3	40.-49.99
Süper Obez	>50

Bireylerin beden kitle indeksinin 30 kg/m² 'den yüksek olması kişinin obez sınıfında olduğunu göstermektedir. Beden kitle indeksinin 25 ve üzerinde olması, kronik hastalıkların ortaya çıkmasında ve gelişim göstermesinde risk faktörüdür (Hiel ve ark., 2020).

2017 yılında 2 milyara yakına bireyin fazla kilolu olduğu sonucuna varılırken, 600 milyondan fazla obez birey bulunduğu bildirilmiştir (Hu ve ark, 2020; Faintuch ve ark., 2019). Bulunan sonuçlara göre obezite görülme sıklığının son yirmi yılda gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde hızlı bir şekilde artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (Wang ve ark, 2020; Lin ve ark, 2016). Obezitenin görülme sıklığında gözlemlenen hızlı artışlar sebebiyle sağlık açısından birçok olumsuz gelişmeler de ortaya çıkmaktadır. Obezite birden fazla doku ve organı etkilediği için bazı hastalıkların da ortaya çıkmasına ve ilerlemesine sebebiyet vermektedir. (Biyong ve ark., 2020; Luck ve ark., 2019; Gizlici ve ark., 2019; Dong ve ark, 2016).

2.2 Epidemiyoloji

Obezite, gelişmiş ülkelerde ve ekonomik açıdan iyi olan ülkelerde daha sık görülmekteyken zaman içerisinde her ekonomik düzeydeki ülkelerde görülmeye başlanmıştır. Bundan dolayı yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Blüher, 2019). Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamış olduğu verilere göre dünyada obezite tanısı konmuş kişilerin sayısı yaklaşık 350 milyon olarak açıklanmaktadır (WHO, 2015).

Obezite prevalansındaki bu hızlı artış genellikle ABD'de göz önünde olmaktadır. Son yıllarda her 3 kişiden birinde obezite tanısı bulunmaktadır (Rosenthal, vd, 2017). Dünya Sağlık Örgütü tarafından Afrika, Asya ve Avrupa'nın 6 değişik bölgesinde gerçekleştirilen ve 10 yıldan fazla süre boyunca devam eden MONICA adlı araştırmada obezite oranında son 12 yılda %15-35 arasında bir artış gözlenmiştir (The World Health Organization, 1988). Türkiye'deki obezite sıklığına bakıldığında batılı ülkelerden çok da farklı bir sonuçla görülmemektedir (Ural, ve ark., 2018). Obezite yaygınlığı özellikle erişkin toplumun kadın kısmında %25-35 gibi yüksek yüzdelere ulaşmıştır. Hacettepe Üniversitesi ve Sağlık Bakanlığı'nın beraber yaptığı Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'na göre Türkiye'de obezite sıklığının; kadınlarda %40, erkeklerde %25 olarak, toplamda ise %35 olduğu sonucuna varılmıştır (Kurt,

2019). Yaş dağılımı olarak inceleme yapıldığında obezite sıklığının 25-30'lu yaşlardaki bireylerde artmış olduğu ve 40-65 yaşları arasında ise en üst seviyeye ulaştığı gözlemlenmiştir.

2.3 Etiyoloji

Obezite gelişimi, çevresel, biyokimyasal, sosyo-kültürel, genetik ve psikolojik birçok farklı etmen sonucunda gerçekleşmektedir (Kurt, 2019). Obezitenin ana sebebi; alınan ve harcanan enerji arasında oluşan dengesizlik olarak kabul edilmektedir (Li ve ark., 2017; Kim ve ark., 2017; Çatak ve ark., 2021a; Miyamoto ve ark., 2019; Çatak ve ark., 2019). Ortaya çıkan dengesizlik sonucunda, adipositler alınan fazla enerjiyi trigliserit olarak depolamaktadır ve bunun sonucunda vücutta yağ birikimi olmaya başlamaktadır. (Miyamoto ve ark., 2019; Mishra ve ark., 2016).

Obezitenin ortaya çıkmasında yetersiz fiziksel aktivite, besin tüketim sıklıkları ve beslenme alışkanlıkları, uykusuzluk, bazı genetik faktörler, ilaç kullanımına bağlı kilo artışı, sigara-alkol kullanımı, endokrin rahatsızlıklar, gebelik yaşında meydana gelen artış, enfeksiyonel rahatsızlıklar, çevresel faktörler ve psikolojik etmenler gibi birçok değişken mevcuttur. (Wright ve ark., 2012).

Ayaküstü ve hızlı bir biçimde tüketilen, karbonhidrat ve rafine şeker açısından zengin fakat lif açısından fakir besinlerle beslenme şekli obeziteye neden olan faktörler arasında gösterilebilir. Aynı zamanda, ileri teknoloji ürünlerinin (cep telefonu, televizyon, bilgisayar vb.) kullanımının gittikçe artması da fiziksel aktivitenin azalmasına neden olmaktadır. Bu durum obezitenin artış göstermesine önemli ölçü de sebep olmaktadır (TEMD, 2018).

2.4 Obezite ve Hastalıklarla İlişkisi

Obezite başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, bazı kanser türleri, gastrointestinal sistem hastalıkları, polikistik over ve uyku apnesi gibi bazı hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkilemekle beraber tüm dünyada prevalansı gittikçe artış gösteren yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olan bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Weiss ve ark., 2013).

2.4.1 Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite tüm dünyada pandemik bir seviyeye ulaşan ve birçok kronik hastalıkla beraber gözlenen bir sağlık problemidir. (Elagizi ve ark., 2018).

Obezite diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler hastalık mortalitesinin gelişmesine yol açar. Güncel veriler, beden kitle indeksinden bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak bel çevresi tarafından belirlenen abdominal obeziteyi vurgulamaktadır (Powell-Wiley ve ark., 2021). Obez kişilerde en fazla görülen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olarak bildirilmiştir. Bunun sebebi obez kişilerde kardiyovasküler hastalıklarının risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi rahatsızlıkların sıklıkla gözlemlenmesidir. Bundan dolayı obezite başlı başına kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü tanımlamasındadır (King ve ark., 2017).

2.4.2 Diyabet

Dünya çapında obezite ve tip 2 diyabet salgını, ikili olarak bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu salgın, her ülkede toplumun tüm düzeylerini kapsayan yavaş ilerleyen bir felakettir ve hiçbir ülke, herhangi bir yaş grubundaki obezite salgınına tersine çevirmeyi başaramamıştır (Trend in Adult Body-mass Index in 200 Countries From 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-based Measurement Studies With 19.2 Million Participants, 2016).

Artmış insülin direnci ve tip2 diyabetin risk faktörlerinin içinden en önce gelen risk faktörü obezitedir ve Tip 2 diyabet hastalarının %85-90'ının obez olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda karaciğer yağlanması obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Bundan dolayı karaciğer yağlanması diyabet için de risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezite, trigliserit depolarındaki artış ve karaciğer yağlanması, glikoneogenezde artışa sebep olmaktadır. Glikoneogenezde artış olmasından dolayı glikojen sentezi azalmakta ve insülin sinyali uyarılmaktadır. Birbirleriyle ilişki içinde olan metabolik anormallikler sonucunda multifaktöriyel bir rahatsızlık olan tip2 diyabet meydana gelmektedir (Kılınçarslan ve ark., 2019).

2.4.3 Dislipidemi

Dislipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)>130 mg/dL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) <40 veya TG >200 mg/dL parametrelerinin yalnızca birinin ya da birden fazlasının gözlemlenmesi olarak bilinmektedir (VA/DoD, 2014). Kardiyovasküler hastalıkların birden fazla risk faktörü bulursa da sigara, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite tanımlanan riskin %75'ini oluşturmaktadır (Jellinger ve ark., 2017).

Obezitenin proaterojenik etkilerinden biri dislipidemi ile bağlantılı bulunabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, HDL-C, apoA-I ve obezite arasında güçlü bir ters korelasyon olduğunu göstermiştir. Obezitede dislipideminin ayırt edici özelliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve kolesterol (HDL-C) seviyeleridir (Zhang ve ark., 2019).

2.4.4 Karaciğer Yağlanması

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), en sık görülen karaciğer hastalıklarının başında gelmektedir. Obezitenin dünya çapında artışıyla beraber karaciğer yağlanmasında da doğru orantılı bir artış görülmektedir. Basit bir karaciğer yağlanması hastalığının ilerleyişi ile steato-hepatite, fibroz ve siroza dönüşebilmektedir. Oksidatif stres, insülin direnci, genetik yatkınlıklar, beslenme durumu gibi bazı faktörlerle ilişki içinde bulunan kompleks mekanizmalar sonucunda NAYKH'ın başladığı ve ilerlediği yapılan araştırmalar sonucunda ortaya konulmuştur (Acay, 2015; Seylam ve ark., 2021).

Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir hayvan modelleme çalışmasında fruktoz içeriği yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda bazı kan değerlerinin değişkenlik gösterdiği sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda deney farelerinde kan basıncı yüksekliği, artmış trigliserit seviyeleri ve yüksek düzeyde karaciğer yağlanması olduğu bildirilmiştir (Ackerman ve ark., 2005; Rocio Ibarra-Reynoso ve ark., 2017).

Karaciğer yağlanmasının tedavi sürecinde reçete edilen ilaçların kullanımına dikkat edilmeli ve hastalığa yönelik hazırlanmış sağlıklı beslenme programına tam olarak uyulması gerekmektedir. Özellikle doymuş yağ oranı ve basit şeker oranı yüksek olan besinlerin fazla tüketiminden kaynaklı olarak ortaya çıkan obezite, insülin direnci ve metabolik sendromu NAYKH için önemli risk faktörleri arasındadır. Batı tarzı

beslenmenin, fast-food tüketiminin artmasıyla günümüzde besin endüstrisinin ortaya çıkarmış olduğu işlenmiş besin, yüksek yağ içeren hazır paketli gıdalarla beraber çoğu kronik hastalığın ortaya çıkması ve artış göstermesi genel bir sorun teşkil etmektedir. Bundan dolayı beslenme tarzının önemli bir faktör olduğu yapılan çoğu araştırma ile kanıtlanmıştır (Schattenberg ve ark., 2019).

2.4.5 Kanser

Son yıllarda, obezite ve kanser arasındaki ilişki oldukça önemli bir hale gelmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda obezitenin meme, kolon, böbrek, karaciğer, pankreatik, gastrik, lösemi gibi birçok kanser türü ile bağlantılı olduğu gösterilmektedir. Obezite varlığında kansere ilişkin ölüm riskinin arttığı ve kişilerin tedavilere verdikleri cevabı azalttığı yönünde sonuçlar bulunmaktadır (Yiğit ve ark., 2019).

Obezite ve kanser arasındaki güçlü ilişki göz önünde bulundurulduğunda, kilo vermenin kanser riskini azaltma konusunda geçerli bir önlem olabileceği varsayılmaktadır. 34 araştırmayı içeren sistematik bir gözden geçirme çalışmasında, bu çalışmalardan 16'sının kilo kaybı yaşayan bireylerde kanser riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiştir (Birks ve ark., 2012).

2.5 Obezite ve Karaciğer Dokusu İlişkisi

Karaciğer fonksiyonları bireyin yaşamını devam ettirebilmesi için oldukça önem teşkil etmektedir. Karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası, vücutta insülin metabolizmasında görev almaktadır bundan dolayı doku ve organlardaki anormallikler insülin direnci oluşumuna sebep olabilmektedir. (DeFronzo ve ark., 1981; Petersen ve ark., 2002).

Besinlerin içeriğindeki lipitlerin birçoğu doğrudan veya dolaylı olarak karaciğere gelmekte ve karaciğerde işlendikten sonra vücut metabolizmasına katılmaktadır. Bireylerin yüksek kalorili diyetlerle beslenmeleri sonucunda gelen lipit miktarındaki artış, karaciğerde lipit birikimine sebep olmaktadır. Bazı metabolik hastalıklar sonucunda da vücutta lipit miktarında artışlar ve protein profilinde değişiklikler gözlemlenmektedir. Bu durum karaciğerde direkt olarak bazı değişikliklere ve anormalliklere yol açmaktadır (Ezer Özer, 2022). Obez kişilerde meydana gelen

karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaların, kişilerin vücutlarında oluşturduğu etkiler ve diğer parametrelerle ilişkileri birden fazla çalışmanın konusu olmuştur (Machado ve ark., 2012). Serum karaciğer enzimlerinde meydana gelen artışın vücutta yağ birikimine sebep olması ortaya çıkan problemlerin gözlemlenmesinde elde edilen önemli bulgular arasındadır (Chung ve ark., 2015).

Karaciğer dokusunda lipit ve protein metabolizmasında rol oynayan birçok enzim sentezlenmektedir. Bundan dolayı vücutta lipit miktarındaki artışın sebep olabileceği enzimler de dahil olmak üzere protein bozukluklarının gözlemlenebilmesi için karaciğer önemli bir doku haline gelmektedir (Schmid ve ark., 2004; Inoue ve ark., 2005; Motomura ve ark., 2006).

2.6 Karaciğer Tanımı, Yapı ve Fonksiyonları

Karaciğer vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır ve deriden sonra vücudun en büyük organı olarak kabul edilmektedir.

Karaciğer vücutta safra üretiminde, protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında, glikojen ve vitaminlerin depolanmasında, kan pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesinde, toksik maddelerin kandan uzaklaştırılmasında ve kan hacminin düzenlenmesinde görev almaktadır. Karaciğer vücuttaki işleyiş açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir eğer karaciğer fonksiyonlarının tamamı kaybedilirse bireyin dakikalar içerisinde ölümü gerçekleşebilir (Ozougwu, 2017).

Karaciğer, vücutta metabolik homeostazın merkez organı olarak kabul edilmektedir. Başlıca görevleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Protein, karbonhidrat ve lipitlerin sentezlenmesi
2. Safranin vücuttan atılması
3. Enerji metabolizmasının düzenlenmesi
4. Besin maddelerinin bağırsaktan alınıp, işlenmesi
5. Endokrin fonksiyonları, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak
6. İmmünolojik işlev
7. Sıvı dengesinin kontrol edilip, düzenlenmesi
8. İlaç metabolizması (Ezer Özer, 2022).

2.7 Karaciğerin Görev Aldığı Bazı Mekanizmalar

2.7.1 Glikoz Metabolizması

Karaciğerin glikozu depolama, sentezleme, metabolize etme, salma yeteneği organizmanın yaşamı boyunca korunmaktadır. Kişilerde tokluk durumu sağlandıktan sonra, karaciğer net çıktı modundan net alım moduna geçmektedir. Bu durum, glukagona düşüş ve insülin seviyelerinde de bir artış gerektirir ve glikojen depolarından ve glukoneogenezden glikoz çıkışında azalmalara sebep olmaktadır. Karaciğerin parankim hücresi olan hepatositlerde glikoz ve glikojen birikimi artmaya başlar ve bu durum hepatik glukoz alımına yol açmaktadır. Organizma açlık durumdayken insülin azalmakta, glukagon artmaktadır. Bu durum karaciğerde glikojen parçalanmasına ve glukoneogenezi içeren glikoz çıkışına neden olmaktadır. Glikoz çıkışıyla beraber vücuttaki beyin, iskelet kası ve bağışıklık sisteminin enerji ihtiyacına karşılık vermektedir (Ezer Özer, 2022).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan patolojik sorunlardan biri, kişilerin aşırı beslenmesine karşılık olarak vücudun verdiği hepatik yanıtıdır. Bu patolojik duruma verilen yanıtın önemli bir bileşeni, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olan karaciğerde ortaya çıkan insülin direncidir. Hepatik insülin direnci, insülin hormonunun karaciğerden net glikoz çıkışını azaltmaya bağlı olarak gözlemlenen bir sağlık problemidir. Bu durum kişilerin kan şekerinin artmasına sebep olmaktadır. İnsülin hormonunun hepatik glukoz çıkışı üzerindeki etkisi inhibitör etki kaybolmaktadır ve bundan dolayı insülinin yağ oluşumu üzerindeki uyarıcı etkisi ortaya çıkmaktadır. Bu durum karşısında bir seçici insülin direnci ve oluşan insülin direncine bağlı olarak bir dizi patolojik durum meydana gelmektedir (Ezer Özer, 2022).

2.7.2 Lipit Metabolizması

Karaciğer, lipitlerin ve lipoproteinlerin alımı, sentezi, paketlenmesi ve salgılanmasında rol oynamaktadır. Karaciğer sentezlediği ve salgıladığı safra sayesinde lipitlerin sindirildikten sonra vücutta emilmesini sağlamaktadır. Lipoprotein, lipitlerin çözünür hale gelip hücre içine taşınmasını sağlayan molekül olarak tanımlanmaktadır. Lipoproteinler yoğunluk farklarına göre 5 alt sınıfta incelenmektedir; şilomikronlar (ŞM), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL),

orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) (Karaciğer fizyolojisi ve biyokimyası, 2013). Şilomikronlar, dolaşıma verilmeden önce bağırsakta lipoproteinlerden ve sindirilmiş lipitlerden meydana gelmektedir. Yağ asitleri, karaciğerde lipoprotein lipaz enzimi ile şilomikron kalıntılarında ayrıştırılmaktadır. Ekstrakte edilen yağ asitleri daha sonra bir dizi taşıma protein yoluyla hepatositlere gönderilmektedir. Karaciğer, yağ asitlerini oksidatif yollar sayesinde iç enerji kaynağı olarak kullanabilmektedir fakat ketojenik ürünlerden (asetoasetat ve beta hidroksibutirat) diğer doku ve organlar için de enerji sağlayabilmektedir. Karaciğerden ketonların salınması durumunda, trikarboksilik asit döngüsü ara ürünlerinin aşırı oluşumu önlenmektedir ve bu sayede oksidatif durum korunmaktadır. Beslenme durumunda karaciğer, vücut için gerekli olan lipit substratlarını sağlamaktadır. Karaciğer yağ asitlerini ve gliserolü, hepatositlerden kan dolaşımına geçişini sağlamak için VLDL parçacıkları ile paketlenen trigliseritlerde toplamaktadır. Bunlar sonrasında depolanmak ve enerji kaynağı olarak kullanılmak için diğer organlara da ulaştırılmaktadır. Karaciğerin lipit metabolizmasındaki bu görevi, yağda çözünen vitaminlerin emilimini sağlamak için de oldukça büyük bir öneme sahiptir (Ezer Özer, 2022).

Karaciğer, aynı zamanda vücuttaki kolesterol düzeyini dengede tutma konusunda da önemli bir role sahiptir. Kolesterol bağırsaklardan emildiği gibi karaciğerde tekrardan da sentezlenebilir. Kolesterol vücutta membran akışkanlığının korunmasını sağlamak için önemli bir moleküldür. Kolesterolün vücutta eksik veya fazla olma durumu sağlık açısından sorun teşkil edebilir (Ezer Özer, 2022).

2.7.3 Protein Metabolizması

Proteinlerin sentezi ve parçalanması hücre ve organların işlevlerini yerine getirebilmesi için oldukça önemli bir durumdur. Karaciğer, dolaşımdaki protein hacminin %80-90'ından sorumlu bir organdır. Albümin, salgılanan proteinler içerisinde sayıca en çok olandır ve ortalama olarak toplam plazma proteininin %50'sine katkıda bulunmaktadır. Bu protein, kan hacminin korunmasını sağlama konusunda ve lipitler ve hormonlar gibi bir dizi molekülün taşınmasında görevlidir. Karaciğer albümin haricinde akut faz proteinlerini, büyüme faktörlerini ve sistemik düzenlemede görevli olan pek çok peptidi de salgılamaktadır (Ezer Özer, 2022).

Karaciğerin bir diğer görevi de amino asit metabolizmasında, amino asitlerin deaminasyonu ve transferaz reaksiyonları sonucunda oluşan ve vücut için toksik olduğu bilinen amonyağı üreye dönüştürerek kan pH'nın kontrol altında tutulmasını sağlamaktadır. Üreye çevrilemeyen amonyak vücut için oldukça tehlikelidir. Amonyak krebs döngüsünde bulunan α -ketoglutaratı, glutamata dönüştürerek, üreye çevrimi önler ve beyinde solunumun inhibisyonuna neden olmaktadır (Karaciğer fiziyojisi ve biyokimyası, 2013).

2.8 Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer hastalıkları akut, kronik, kalıtsal ve akiz olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer hastalıkları birçok farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması Tablo 2.2 de gösterilmektedir.

Tablo 2. 2 Karaciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması (Alphan, 2022)

<u>Klasifikasyonu</u> Akut- Kronik
<u>Patofiziyojisi</u> Hepatoselüler- Kolestatik
<u>Evre</u> Son dönem KC yetmezliği Siroz
<u>Etiyoloji</u> Viral Alkol Toksin Otoimmün

2.8.1 Akut Viral Hepatit

Akut viral hepatit, hepatositlerin inflamasyonu ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hepatit virüsleri A, B, C, D ve E virüslerinden kaynaklanmaktadır ve bu virüslerin arasında hepatit A ve E virüsleri bulaşıcı olanlardır ve ağız- dışkı yoluyla yayılmaktadırlar. Geri kalan hepatit B, C ve D virüsleri serum halde olanlardır ve genelde kan ve vücut sıvıları aracılığı ile yayılım göstermektedirler. Herpes simplex, rubella gibi virüsler ve parasetamol gibi bazı ilaçlar, alkol ve bazı bitkisel karışımlar gibi dış etkenler de akut hepatite sebep olabilmektedir (Alphan, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), viral hepatitlere bağlı dünya çapındaki ölümlerin yılda yaklaşık 1,5 milyon olduğunu tespit etmiştir. Hepatit B, C ve D virüslerinin önlenmesi ve tedavisi edilmesi konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir (Torre ve ark., 2021).

2.8.2 Kronik Hepatit

Bir bireyin kronik hepatit tanısı alabilmesi için yaklaşık olarak en az 6 aylık bir hepatit geçmişine sahip olması veya karaciğer hastalığı olduğuna dair biyokimyasal ve klinik verilerle beraber hepatik inflamasyona sahip olduğuna dair biyopsi sonuçlarının olması gerekmektedir.

Kronik hepatit otoimmün, viral, metabolik veya ilaç, toksin gibi birçok sebepten dolayı ortaya çıkabilmektedir. Kronik hepatitin en sık rastlanan sebepleri hepatit B, hepatit C ve otoimmün hepatit olarak gözlemlenmiştir (Alphan, 2022).

2.8.3 Alkolik Karaciğer Hastalığı

Alkolik karaciğer hastalığı; yağlı karaciğer, alkolik hepatit ve siroz olmak üzere 3 aşamada ilerleme gösteren ve komplikasyonlarını içeren klinik bir sorundur. AKH kronik karaciğer hastalığının başlıca sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir ve ABD'deki siroza bağlı ölümlerin yaklaşık olarak %50'sini kapsadığı bildirilmiştir (WHO, 2014).

Alkol metabolizmasının toksik yan ürünü olarak bilinen asetaldehit, mitokondriyal membrana, mitokondrinin yağısına ve fonksiyonuna zarar vermektedir. Bireylerin alkolik karaciğer hastalığına yatkın hale gelmesinde genetik, cinsiyet, birden fazla

farklı ilaç kullanımı, hepatotropik virüs enfeksiyonları, immünolojik etkenler ve kişinin kötü beslenmesi gibi çeşitli değişkenler etkili olabilmektedir (Alphan, 2022).

Hepatik steatozis; heparik yağ asit sentezinde artış, yağ asidi oksidasyonunda azalış, TG üretiminde artış ve karaciğerde trigliseritlerin tutulumu ile meydana gelmektedir. Kısa sürede fazla miktarda alkol tüketilmesi durumunda ağır karaciğer yağlanması sebep olmaktadır. Günde ortalama 60 gramdan fazla alkol tüketen bireylerin %90-95'inde karaciğer yağlanması gözlenebilmektedir. Hepatik steatozis genellikle belirti vermez ancak kan testlerindeki anormalliklerin tespit edilmesiyle ve ultrason yardımıyla tanı konulabilmektedir. Genelde kişilerin alkol kullanımını bırakması ile geri döndürülebilir fakat alkol kullanımı devam ederse hastalık siroza dönüşebilmektedir (Gökcan & Yılmaz, 2021).

Alkolik hepatit hastalığı genellikle hepatomegali, fibrozis, serum bilirubin konsantrasyonlarında artış, yoğun sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS), multiorgan yetmezliği ve yüksek mortalite ile karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır (Stickel ve ark., 2017; Mathurin ve ark., 2015). Hasta bireylerde genelde abdominal ağrı, anoreksiya, bulantı, kusma, halsizlik, ishal ve kilo kaybı gibi semptomlar da görülmektedir. Karaciğer hastalığının erken döneminde alkol kullanımı kesilirse iyileşme gözlemlenmektedir. Siroz gelişen bireylerde de alkol kullanımı kesildiği zaman karaciğer fonksiyonlarında düzelme ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlamalar söz konusudur (Alphan, 2022).

Alkolün devamlı ve uzun süreli kullanımına bağlı olarak karaciğer dokusunda sertleşme yani fibrozis ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde de siroz gelişmektedir. Alkolü çok fazla tüketen kişilerin yaklaşık olarak %15'inde sirozun gelişim gösterdiği bildirilmiştir (Gökcan & Yılmaz, 2021). Hastalığın semptomları alkolik hepatit ile benzerlik gösterebilmektedir fakat bu semptomlar haricinde gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati veya karaciğerde kan akışının engellenmesi durumunda portal venöz sistemde ortaya çıkan yüksek kan basıncı yani portal hipertansiyon durumu gözlenebilir. Alkol bırakıldığında süreç biraz yavaşlar ve/veya kötüleşme azalabilir, ancak tam bir iyileşme mümkün değildir (Alphan, 2022).

2.8.4 Karaciğer Yağlanması

Dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın sebeplerinden biri alkole bağımlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak bilinmektedir. Tanı koymada yaşanan zorluklar, hastalığın patogenezinin karmaşık olması, net bir tedavi yönteminin olmaması bu hastalığı oldukça önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir (Idalsoaga ve ark., 2020).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı karaciğerde aşırı yağ birikimi ile karakterize bir hastalıktır ve basit yağlanma ve non alkolik steatohepatit (NASH) olmak üzere iki alt başlıkta incelenmektedir. Basit yağlanmada hepatosellüler hasar ve fibröz durumu bulunmamaktadır. NASH de ise inflamasyon varlığında oluşan fibrozis durumu ile karşılaşılabılır. Aynı zamanda hastalığın daha da ilerlemesiyle siroz ve hepatosellüler karsinomaya sebep olabilir (European Association for the Study of the L. 2016; Oseini ve ark., 2017).

Alkole bağımlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı; hazır, basit karbonhidrat ve yüksek yağ içeren besinlerin tüketimindeki evrensel artış, gelir düzeyindeki artış, yetersiz fiziksel aktivite ve gittikçe artan kilo artışı, beden kitle indeksi ile ilişkilendirilmektedir. NAYKH genellikle obezite, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıklarla beraber gelişme gösterebilmektedir (Mitra ve ark., 2020; Ullah ve ark., 2019). Yapılan çalışmalar sonucunda tip 2 diyabete sahip bireylerin %76'sından fazlasında NAYKH tanısı olduğu gözlemlenmiştir (Younossi ve ark., 2016).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı ile ilgili veriler değişiklik göstermekle birlikte 2020 yılında yapılmış bir çalışmada dünya genelinde prevalans %25.4 olarak belirtilmiştir. Bu oranların farklı popülasyonlardaki farklı genetik faktörlerden etkilendiği görülmektedir. En yüksek oranlar (yaklaşık %30) Orta Doğu ve Güney Amerika ülkelerinden bildirilirken, Afrika'da yapılmış çalışma çok daha düşük (%13) prevalans bildirmektedir (Mitra ve ark., 2020). Türkiye'de ise genel prevalansın %48.3 olduğu ve en çok 50 yaş üstü bireylerde rastlandığı rapor edilmiştir (Younossi, 2019).

2.8.5 Siroz

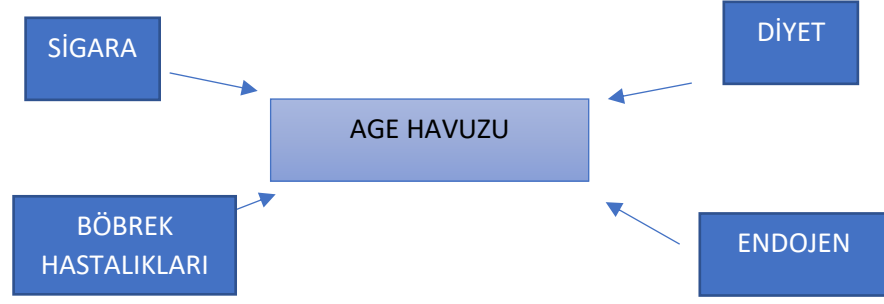
Karaciğer hastalıklarının son evresi karaciğer sirozu olarak bilinmektedir ve klinik olarak kompanse ve dekompanse siroz olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir (Acar 1994, Büyükkaya ve Fesci, 2010). Kişiler, hastalığı komplikasyonların ortaya çıkması

ve ilerlemesiyle fark edebilmektedir fakat hastalık bu dönemde dekompanse siroz dönemine geçmiş olmaktadır. (Anand , 2001). Kompanse siroz evresinde hiçbir klinik semptomla rastlanılmamaktadır fakat dekompanse siroz döneminde kişilerde asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması gibi semptomlar gözlemlenmektedir. Karaciğer rahatsızlığında, sirozun başlama ve ilerleme süreci kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Bazı kişilerde siroz uzun süren kronik hastalıktan sonra ortaya çıkabilirken bazı kişilerde ise dekompanse döneme geçtikten sonra tanımlanabilmektedir (Augustina ve ark., 2011).

2.9 İleri Glikasyon Ürünleri (AGE)

AGE'lerin gıdalarda oluşması ilk olarak 1912 senesinde Louis-Camille Maillard tarafından bazı gıdaların pişirilmesi sonucu esmerleşme reaksiyonunun oluşmasıyla tanımlanmıştır. Maillard Reaksiyonu (MR), tepkimeyi tanımlayan kişinin adına ithaf edilmiştir (Tessier, 2010).

AGE'ler, glikoz, protein ve lipitlerle enzimatik olmayan reaksiyon ürünlerinden türetilen heterojen moleküller olarak tanımlanmaktadır (Semba ve ark., 2010). Sigara dumanı, yüksek rafine şekeri ve basit karbonhidrat içeren diyetler, yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları, yüksek ısıda pişirilen besinler ve hareketsiz yaşam tarzı gibi çeşitli çevresel faktörler, vücutta AGE üretimini indüklemektedir. AGE artışına bağlı olarak hücre lipit ve proteinleri zarar görmektedir (Semba ve ark., 2010; Uribarri ve ark.,2007).



Şekil 2. 1 AGE havuzuna katkı sağlayanlar (Uribarri ve ark., 2006)

İleri glikasyon son ürünlerinin vücutta üretilmesi ve bulunması insan metabolizması için oldukça normal bir durum olarak kabul edilmektedir ancak dokularda ve dolaşımında AGE miktarının yükselmesi ve aşırı birikmesi sonucunda bazı kronik hastalıkların oluşumu söz konusu olabilir (Ulrich ve Cerami, 2001). Bu durum karşısında vücut, antioksidanlar sayesinde bu zararlı bileşiklerin atılımını sağlamaktadır (Wu ve ark., 2003). Fakat bireylerin aşırı AGE tüketimi veya metabolizmada fazla AGE üretilmesi sonucunda bu AGE'ler yok edilemez ve birikim oluşmaya başlar. AGE'lerin birikmesi sonucunda yüksek oranda oksidatif stres ve inflamasyon oluşumu gözlemlenmektedir (Uribarri, vd., 2007). Vücutta oksidatif stresin artması diyabet, böbrek hastalıkları, kanser, KVH gibi birçok işlevin bozulmasına sebep olur (Dariya ve ark., 2020).

Vücutta metabolizma sonucu oluşan AGE'ler haricinde bazı besinlerde AGE içermektedir. Besinlerin tüketilmesi ile vücuda alınan ileri glikasyon ürünleri uzun yıllar boyunca dikkate alınmamıştır fakat güncel çalışmalarda besinlerle alınan AGE'lerin vücut AGE havuzuna katkı sağladıkları bildirilmiştir (Uribarri ve ark., 2006).

2.10 İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Oluşum Mekanizmaları

AGE'ler sigara, besinlerin içeriği ve pişirme tekniği açısından ekzojen kaynaklı olarak meydana gelebilmektedir. Ekzojen kaynaklı oluşan AGE'ler fizyolojik olarak oluşan AGE'ler ile kıyaslandığında daha karmaşık bir yapıya sahip olmakla beraber dolaşımında birbirlerinden ayırt edilemezler (Guilbaud ve ark., 2016; Uribarri & He, 2015).

Besinlere uygulanan ısı işlemler sonucunda oluşan AGE'ler oldukça önem arz etmektedir (Sharma, vd, 2015). Kavurma, kızartma gibi yüksek ısı işleme maruz kalan yüksek yağlı et ürünlerinin AGE içeriği, uzun süre kaynatma işlemi uygulanmış karbonhidrat içeren besinlere göre oldukça yüksek bulunmuştur (Goldberg ve ark., 2004; Uribarri ve ark., 2005). Bu besinler, üretim aşamasında özellikle ısı işlem gördükleri zaman Maillard reaksiyonuna maruz kalmaktadır ve bu kahverengileşme reaksiyonları depolama süreci boyunca devam etmektedir.

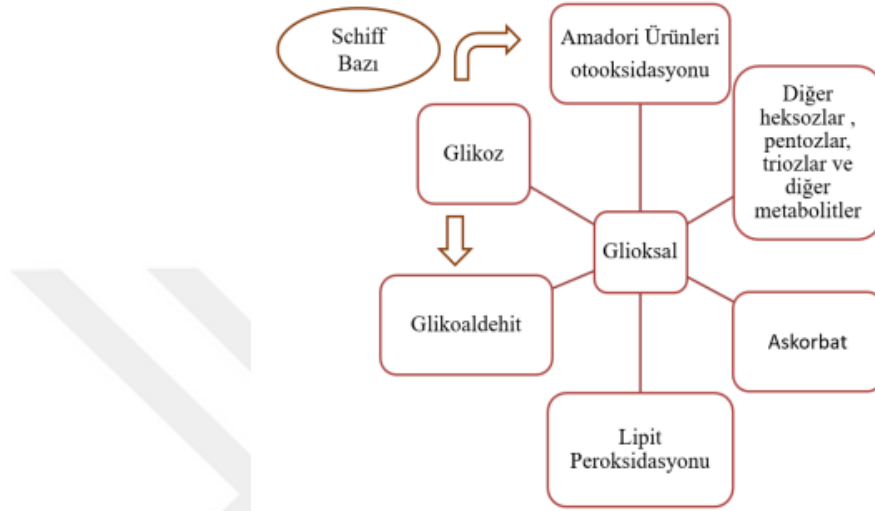
AGE'lerin MR ile oluşumu birçok basamaktan sonra gerçekleşmektedir. Öncelikle indirgen şekerlerdeki karbonil gruplarının proteini ile lipid ve nükleik asitlerin üzerindeki amin grupları reaksiyona girmektedir. Reaksiyon sonucunda kararsız bir bileşik olan Schiff bazı ortaya çıkmaktadır. Sonrasında ise Schiff bazı, daha kararlı bileşik olan Amadori ürünlerini oluşturmak amacıyla yeniden düzenlemeye girmektedir. Amadori ürünleri, GO ve MGO gibi ileri glikasyon türevlerini oluşturmak amacıyla dehidrasyona ve ardından düzenlemeye girmektedir (Gerrard, 2005). Zamanla bu bileşikler geri dönüşümsüz biçimde ileri gliasyon ürünlerini oluşturmaktadır (Lapolla ve ark., 2005). MR haricinde glikoz otooksidasyonu, lipid peroksidasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla AGE'ler oluşabilir (Uribarri & Tuttle, 2006).

Polyol yolu da AGE oluşumu için bilinen bir başka mekanizmadır. Glikoz, aldoz redüktaz enzimiyle ilk önce sorbitole ve daha sonrasında sorbitol dehidrojenaz enzimi sayesinde fruktoza dönüştürülür. Ardından fruktoz metabolitleri GO, MGO ve 3-deoksiglukozon'a dönüştürülerek AGE'lerin oluşumunu gerçekleştirebilir (Lorenzi, 2007).

2.11 Glioksal Oluşumu

Glioksal, sarı renkli bir sıvı şeklinde görünen, sulu çözeltilerde hidratlar oluşturan bir dialdehit olarak bilinmektedir (Vistoli ve ark., 2013). Eksojen kaynaklı glioksal oluşumu, besinlerin ısı işleme maruz kalmasından dolayı oluşabilmektedir aynı zamanda yangın ve sigara dumanından kaynaklı da oluşum gösterebilir (Degen ve ark., 2012). Endojen oluşum mekanizmalarında ise Maillard Reaksiyonu gerçekleştikten sonra saat, hafta veya aylar içerisinde GO ve MGO gibi ürünlerin oluştuğu gözlenmektedir (Zhang ve ark., 2021).

Glioksal Şekil 2.2’de gösterildiği gibi çeşitli yollarla oluşmaktadır. Glioksal oluşumu glikozun retroaldol yoğunlaşması sonucu meydana gelirken, glikoz yoğunlaşmasıyla ile meydana gelen glikoaldehitin de demir, bakır iyonlarının ve fosfat tamponunun bulunmasıyla da ortaya çıkabilir (Manini ve ark., 2006).



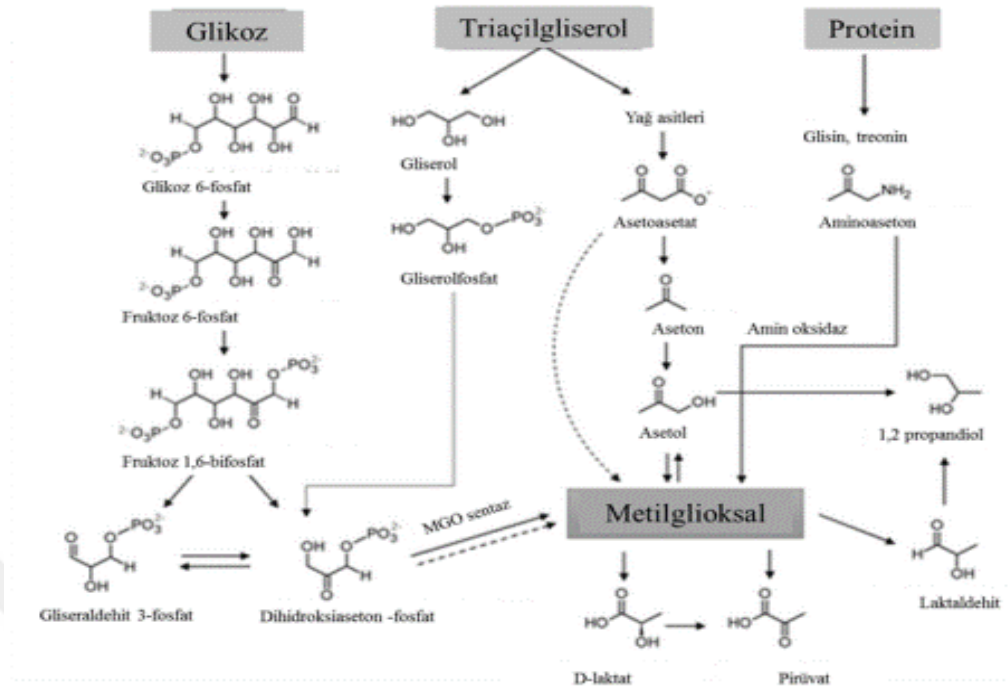
Şekil 2. 2 Glioksal Oluşum Reaksiyonları (Lange ve ark., 2012)

2.12 Metilglioksal Oluşumu

MGO keskin kokulu sarı renkli sıvı olarak bilinmektedir (Erdoğan, 2021). Eksojen kaynaklarına is, duman, sigara gibi çevresel etmenler örnek verilebilir. Aynı zamanda gıdaların pişirilmesi, fermentasyonu ve uzun süreli saklanması gibi birçok işleme maruz kalması durumu da MGO miktarında artışa sebep olmaktadır (Nemet & Varga-Defterdarović, 2007).

MGO, trioz fosfat bileşiklerinin enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonları sonucunda oluşur fakat metilglioksal oluşumuna neden olan ana yol glikoliz evresi olarak bilinmektedir (Kuntz ve ark., 2009).

Şekil 2.3’teki gibi lipidlerin ısıtılması veya fotodegradasyona uğraması sonucunda bozulmalar meydana gelmektedir ve aseton metabolizmasıyla metilglioksal oluşumu gerçekleşir (Hollnagel ve ark., 1998). Protein metabolizmasında yan ürün olarak metilglioksal açığa çıkmaktadır (Allaman ve ark., 2015).



Şekil 2. 3 MGO Oluşum Reaksiyonları (Vistoli ve ark., 2013)

2.13 İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Metabolizması

Besinlerle alınan ileri glikasyon ürünlerinin metabolizmadaki süreçleri hakkında literatürde çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalarda besinlerle alınan ileri glikasyon ürünlerinin, dolaşımdaki ileri glikasyon ürünleri açısından önemli bir kaynak olduğu ve vücut AGE havuzuna katkı sağladığı sonucuna varılmıştır (Koschinsky ve ark., 1997; Uribarri ve ark., 2003; Helou ve ark., 2016). Protein sindirimindeki ilk basamak proteolitik sindirim olarak bilinmektedir. Fakat AGE'lerin proteinlerin modifikasyonuna sebep olmasından dolayı, proteinlerin emilimi ve sindirimi engellenmektedir (Hellwig ve ark., 2014; Snelson & Coughlan, 2019).

Sistem dışı vücuda alınan ileri glikasyon ürünlerinin %15-25'i dolaşıma katılmadan önce bağırsakta emilmektedir. İleri glikasyon ürünlerinin diyetel kaynakları arasında emilim oranı yüksek olanlar pırralin ve pentosidin olarak bilinmektedir (Koschinsky ve ark., 1997; Münch ve ark., 1999).

Serbest aminoasitler, düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler emilen ileri glikasyon ürünlerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Snelson & Coughlan, 2019). İleri glikasyon ürünlerinin absorbe edilme oranlarının moleküler ağırlıklarına göre

değişiklik gösterdiği bilinmektedir ve yüksek moleküler ağırlığa sahip AGE'lerin emilimi düşük moleküler ağırlıklı AGE'lere göre çok daha yavaş olmaktadır. Yüksek moleküler ağırlığına sahip AGE'ler yetersiz parçalanmadan kaynaklı olarak çok daha yavaş emilmektedirler (Chen ve ark., 2018).

2.14 İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Analizi

Son zamanlarda dokuların, biyolojik sıvıların ve besinlerin içeriğindeki AGE'leri belirlemek amacıyla farklı yöntemler kullanılmaktadır. ELISA hızlı ve ucuz olmasından dolayı tercih edilen bir yöntemdir fakat önceden kullanılan sonuçların doğruluğu tam olarak belirlenememiştir ve bu sebepten dolayı ELISA yöntemiyle bulunan AGE seviyelerinin doğruluğu kesin olmamakla beraber güvenilirlik açısından sorgulanmaktadır (Kellow ve Coughlan, 2015).

HPLC yöntemi ise son zamanlarda daha sık kullanılmaktadır. Kromatografik tekniklerle ilgili dezavantaj ise asit hidroliz aşamasında piridin ve hidroimidazon gibi asitlere karşı hassas ileri glikasyon ürünlerinin yok olmasıdır (Ames, 2008; Assar ve ark., 2009).

Genel olarak, ileri glikasyon ürünleri şu şekillerde ölçülebilmektedir:

1. Fluorometri: AGE'lerin floresans özelliklerinden yararlanır.
2. ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi.
3. MS (Mass spectrometry) .
4. HPLC (High-performance liquid chromatography) (Poulsen ve ark., 2013)

2.15 İleri Glikasyon Ürünleri ve Obezite

Obezite, vücuttaki savunma mekanizmalarındaki dengesizlik sonucu oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) fazlalığı olarak bilinmektedir (Vlassara ve Stricker, 2011). Obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom birbirleriyle ilişkili olarak gelişebilmektedir. Aynı zamanda bu rahatsızlıklar yüksek oksidatif strese ve inflamasyon durumuna da bağlı olarak gözlenebilir. Hiperlipidemi, hiperglisemi ve yüksek oksidatif stresin varlığı obezitenin oluşumunda ve gelişimde önemli bir rol oynamaktadır. Bunlar vücut AGE havuzunun da artmasına sebep olmaktadır. Vücut

ağırlığının ve yağ içeriğinin azalmasına bağlı olarak vücut AGE havuzunda da azalmalar görülmektedir. (Yoshikawa ve ark., 2009).

Metabolik sendroma sahip olan obez kişilerin, inflamasyon ve oksidatif stres ile bir bağı olduğunu ortaya koyan bir araştırma yapılmıştır. Bu durumda yaygın olarak kullanılan serum AGE seviyelerinin yüksekliği özellikle tip II diyabete yatkınlığı olan obez çocuklarda böbrek fonksiyonlar dahil olmak üzere ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır (Kellow ve Savige, 2013). Bununla birlikte, zayıf ve obez çocuklar arasındaki farkların araştırılması amacıyla CRP, interlökin-6 (IL-6) ve böbrek fonksiyon seviyeleri değerlendirildiğinde, obez çocukların serum AGE seviyeleri zayıf çocuklara göre çok daha düşük bulunmuştur. Bu durum renal hiper filtrasyona bağlanarak açıklandığında telafi edici mekanizma olabileceği de öngörülmüştür (Sebekova ve ark., 2009).

2.16 İleri Glikasyon Ürünleri ve Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer bilindiği gibi vücuttaki diğer organlar için gerekli olan temel moleküllerin ve proteinlerin metabolizmasında ve sentezinde görev almaktadır. Dolaşımdaki AGE'lerin yıkımında ve eliminasyonunda karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri ve Kupffer hücreleri rol oynamaktadır. Her bir bireyin yaşlanma sürecinde ve çeşitli karaciğer hastalıkları oluşumunda, karaciğerin bu görevinde azalmalar gözlemlenmektedir. Bundan dolayı vücutta AGE veya AGE kümelerinin birikimi söz konusu olmaktadır (Sebekova ve ark., 2002; Fernando ve ark., 2019).

Hepatik steatoz, hepatik inflamasyon, fibroz ve siroz gibi diğer ilerlemiş karaciğer hastalıklarının hayvan modellerinde gözlenmesinin arkasındaki mekanizma, çoğunlukla hücre içi ileri glikasyon son ürünleriyle bağlantılıdır. Hepatositlerde biriken AGE'ler apoptozu ve enflamasyona yol açarak hücreSEL işlev bozukluklarına neden olabilir (Fernando ve ark., 2019). Endojen ve eksojen faktörlere dayalı olan bu patoloji alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olarak bilinmektedir. Diyet kaynakları olan fruktoz ya da sükröz ile zenginleştirilmiş beslenme alışımında artan AGE tüketimi de endojen AGE tüketiminden daha ciddi seviyelerdeki fibroza neden olabilmektedir. Bu durumda prensip olarak insan vücudunda da benzer mekanizmalara rastlanabilmektedir; bu sayede hepatik steatohepatit tanısı alacak kişilerde uygulanan tedavi protokolleri geliştirilebilmektedir (Rungratanawanich ve ark., 2021)

2.17 İleri Glikasyon Ürünlerinin Hastalıklarla İlişkisi

Vücuttaki ileri glikasyon ürünlerinin birikimi ile kronik rahatsızlıkların ilişkili olduğu, artmış olan ileri glikasyon ürünlerinin miktarının kronik rahatsızlıkların gelişimini etkilediği yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur (Clarke ve ark., 2016).

Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan bireylerde idrar yoluyla AGE atılımının azalması sonucunda vücuttaki AGE birikiminin artış göstermesi söz konusu olabilir. (Schwenger ve ark., 2006; Vlassara ve ark., 2008; Coughlan ve ark., 2011).

AGE'ler; RAGE yoluyla oksidatif stres yolaklarını etkin hale getirerek zararlı etkilerini ortaya çıkarmaktadırlar (Basta ve ark., 2002). İleri glikasyon ürünlerine devamlı yüksek oranda maruz kalınması sonucunda diyabet, karaciğer hastalıkları, böbrek rahatsızlıkları gibi kronik hastalıklar gelişim gösterebilmektedir veya ortaya çıkabilmektedir (Kellow & Coughlan, 2015).

İleri glikasyon ürünleri kalp, böbrek gibi organlarda hasara yol açmaktadır (Chaudhuri ve ark., 2018). İleri glikasyon ürünleri diyabet hastalarında hiperglisemi durumunda ortaya çıkabildiği gibi oksidatif stres fazlalığının olduğu rahatsızlıklara sahip kişilerde de ortaya çıkabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde, ileri glikasyon ürünlerinin oluşumunun artmasına ve azalmış böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak dolaşımdaki AGE seviyeleri gittikçe yükselir ve birikime yol açar (Stinghen ve ark, 2016).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Amacı

Yapılan çalışmada, %60 kcal/ yağ katkılı pürifiye yem ile beslenerek obezite modeli oluşturulan C57BL/6J soyu farelerden elde edilecek karaciğer doku örneklerinde AGE oluşumu ve miktarlarının incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın tipi deneyseldir.

3.2 Araştırma Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi

Araştırma İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi'nde Kasım /2022-Mayıs /2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

Hayvan modelleme çalışması, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde tamamlanmış olup, AGE tayini ise İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Helal Gıda Ar- Ge Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmada diyetle teşvik edilen obezite modeli olarak tercih edilen C57BL/6J soyuna ait 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır.

3.3 Araştırmanın Genel Planı

Çalışmanın ilk 3 aylık sürecinde konuyla ilgili genel bir literatür taraması yapılmıştır. Yapılan literatür analizleri yazıya dökülüp kaydedilmiştir. Daha sonrasında çalışmada kullanılan farelerin karaciğer dokuları hazırlanmıştır ve AGE miktar tayini yapmak üzere laboratuvar çalışmalarına başlanmıştır. Laboratuvarda dokularla yapılan işlemler sonucunda ortaya çıkan verilerin analizi için HPLC cihazı kullanılmıştır. Cihazdan elde edilen veriler sonucunda AGE miktar tayini elde edilmiştir.

Son olarak literatür taramasının yazıya dökülmüş hali ile laboratuvardan elde edilen verilerin analiz sonuçları bir araya getirilerek tezin son hali oluşturulmuştur. Danışman hocayla beraber tezin eksik veya hatalı kısımları düzeltilerek tezin en doğru hali ortaya çıkmıştır.

3.4 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul

Yaptığımız hayvansal deneyi çalışması İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No: 2021/18). Yüksek Lisans çalışmaları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü /Laboratuvar Hayvanları Bilimi ile Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.5 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler glyoxal, HCl, asetonitril, sodyum hidroksit, 4-nitro-1,2-Feniladiamin, sodyum asetat, metanol, saf su , asetik asit şeklinde sıralanabilir.

3.6 Gerekli Cihaz ve Malzemeler

Çalışmada kullanılan cihaz ve malzemeler HPLC, analitik ters fazlı kolon, santrifüj, analitik terazi, karıştırıcı, adi filtre kağıdı, su banyosu, cam tüp, falkon tüp, doku parçalayıcı, balon joje, hassas pipet, manyetik karıştırıcı, otoklav, beher, erlenmayer, dereceli silindir, deney tüpü, huni, rak (tüp sporu), alüminyum folyo şeklindedir.

3.7 Hayvan Deneyi

3.7.1 Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi

Yüksek lisans çalışmamızda C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır ve kontrol ve obez olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Kontrol grubu %10 kcal/yağ katkılı pürifiye yem (Purina TestDiet® F.No:#58Y2) ile beslenirken, obez grubundaki fareler %60 kcal/ yüksek yağlı (HFD) pürifiye yem (Purina TestDiet® F.No:#58Y1) ile beslenmiştir (Şekil 3.1). Her iki gruptaki farelere de çalışma bitene kadar aynı diyet protokolü uygulanmıştır.



Şekil 3. 1 Çalışma grubunun barındırılması ve kullanılan yem.

3.7.2 Deney Gruplarının Bakımı

Modelleme için ağırlığı yaklaşık olarak 10-20 gram olan C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Çalışma süresinde fareler, yiyecek ve suya her zaman erişebildikleri, $21 \pm 1^\circ\text{C}$ de oda sıcaklığında, %50 bağıl nemde, 12 saat aydınlık/karanlık döngüde, 40 lüks ışık yoğunluğunda, düşük bir gürültü seviyesi ortamında barındırılmıştır. Her kafese 5 adet dişi fare gelecek şekilde yerleşim sağlanmıştır. Bu süreçte farelerin bulunduğu kafesler 4 günde bir temizlenmiş, su ve yemleri günlük olarak kontrol edilmiş ve yenilenmiştir. Yem seçimi yaparken, deney grubunun günlük ihtiyaçlarını ve ihtiyaç olunan besin değerlerini karşılamasına, lezzetli bir içeriğe sahip olmasına toksik, zararlı maddelerden ve mikroorganizmalardan tamamen izole olmasına dikkat edilmiştir. Her iki haftada bir deney grubunda bulunan farelerin ağırlığı (g) ölçülmüştür.

3.7.3 Numune Toplamı

Çalışmanın 6. ayında deneysel hayvan modellemesi tamamlanmış olup ötenazi işlemi servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Ötenazi işleminin yapılacağı alan steril ve mikroplardan arındırılarak uygun hale getirilmiştir. İşlem sonrası farelerin göğüş, bacak ve karın kısımları tıraş edilmiştir. Daha sonrasında antiseptis yardımı ile temizlenerek cerrahi işleme hazır hale getirilmiştir.

Her fareden 10 cc'lik enjektörler yardımıyla kardiyak punksiyon yöntemi ile toplamda 5 cc kan alımı sağlanmıştır. Kardiyak punksiyon ile alınan kanlar +4°C 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hettich Universal 320 Benchtop) edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında ayrılan serum mikropipet kullanılarak dikkatli bir şekilde ependorf tüpüne aktarılmış ve -80°C derin dondurucuda çalışmanın yapılacağı güne kadar muhafaza edilmiştir. Kan alım işlemi sonlandıktan sonra üç grupta bulunan farelerin karaciğer, kalp ve adipoz dokuları kriyotüplere alınmış ve sıvı nitrojenle dondurulmuştur. Sonrasında -80°C'de derin dondurucuda çalışmanın başlama zamanına kadar saklanmıştır.



Şekil 3. 2 Servikal dislokasyon sonrası dokuların alınması işlemi



Şekil 3. 3 Karaciğer dokusunun kriyotüplere alınması

3.8 Glioksal Tayini

3.8.1 Standart Hazırlama

Sodyum Asetat Tampon (0,5 M): Hassas terazide 41,01 g tartıldı. Sonrasında 1 L'lik balon jöjeye eklenerek hacim deiyonize su ile tamamlandı. Asetik Asit ilave edilerek ve pH metre kullanılarak pH 3'e ayarlandı.

4-Nitro-1,2-Fenildiamin Çözeltisi: 50 mg 4-Nitro-1,2-Fenildiamin üzerine 100 mililitre metanol ilave edilerek balon jöjede çözdürüldü.

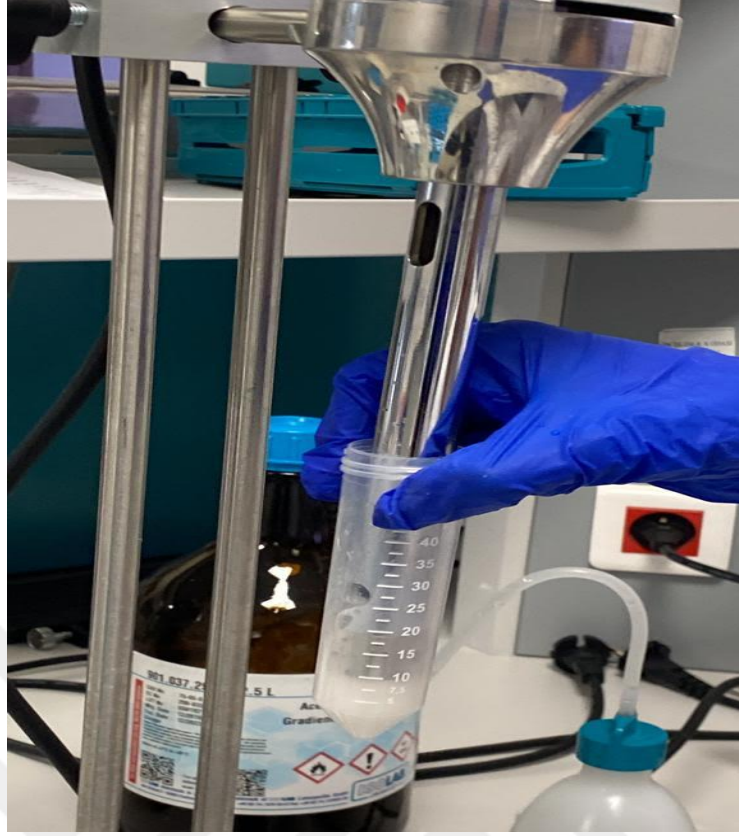
3.8.2 Glioksal Analizi

Hassas terazide tartılan karaciğer dokuları 50 mililitrelik tüp içine alınıp içine 25 ml methanol eklendikten sonra doku parçalayıcı kullanılarak homojen hale getirilir. Numuneler 8000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra oluşan süpernatantdan 0.5 ml alınıp üzerine Ph: 3 fosfat tampon eklenir. Sonrasında türevlendirme işlemini yapabilmek için üzerine 0.5 ml 4-nitro-1,2-phenylenediamine çözeltisinden (50 mg/50

ml methanol) eklenir. 70 C'de 30 dakika su banyosuna alınıp, bekletilir. 0.45 mikronluk filtreden geçirildikten sonra HPLC cihazına verilir.



Şekil 3. 4 Karaciğer Dokusu

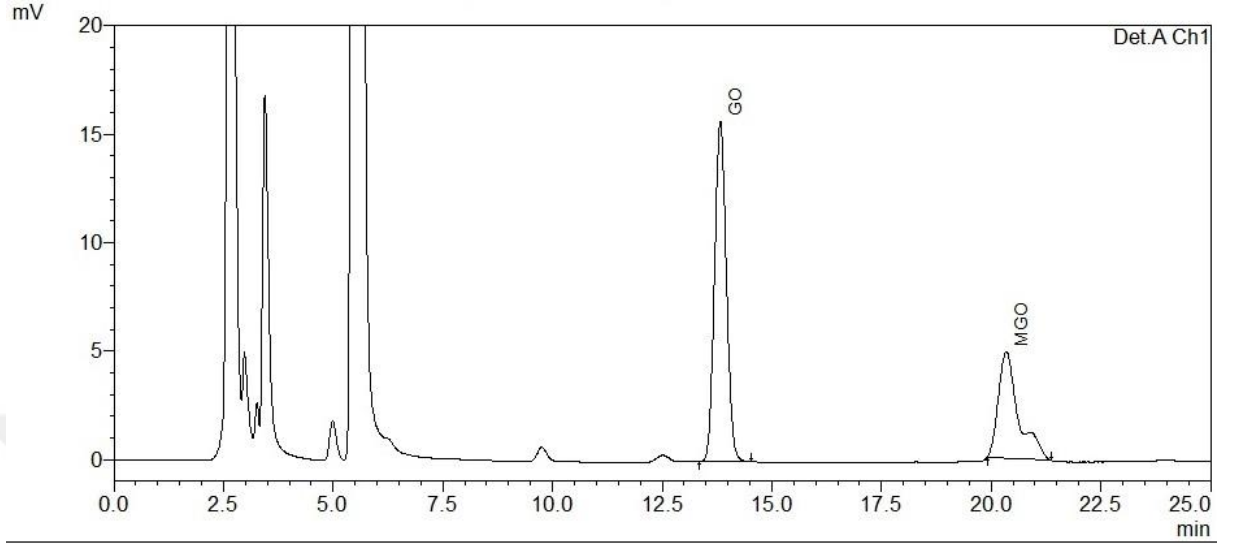


Şekil 3. 5 Doku parçalama aşaması

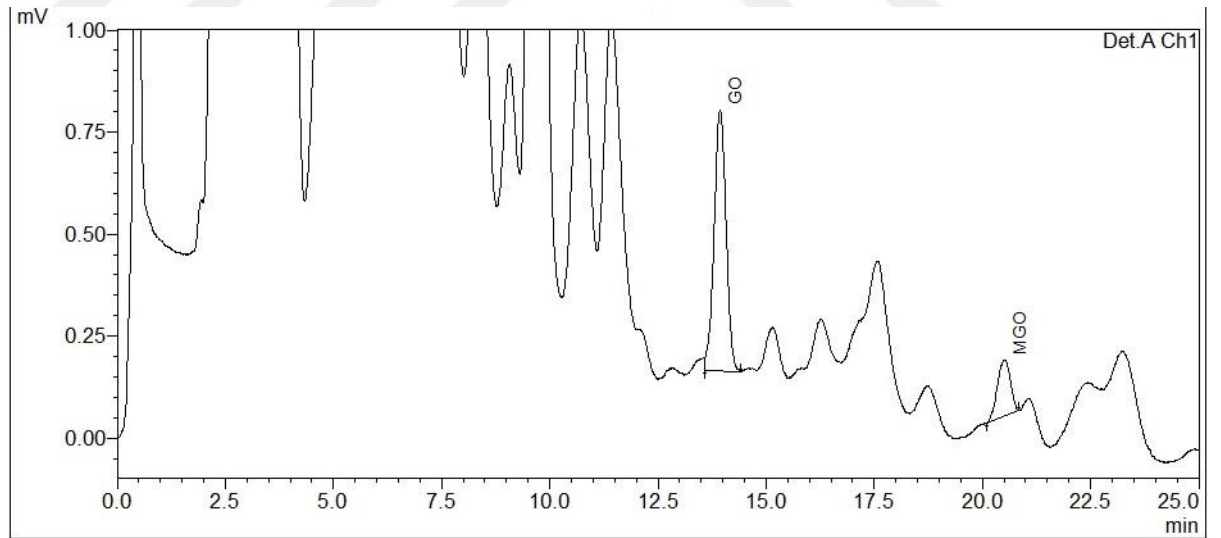


Şekil 3. 6 Su banyosu örneği

HPLC analizlerinden sonra oluşan gliksal ve metilgliksalın standart ve örneğe ait HPLC kromatogramları Şekil 3.7 ve Şekil 3.'8de gösterilmiştir.



Şekil 3. 7 GO ve MGO standart HPLC kromatogramı (Figure 1. HPLC chromatogram of GO and MGO standards)



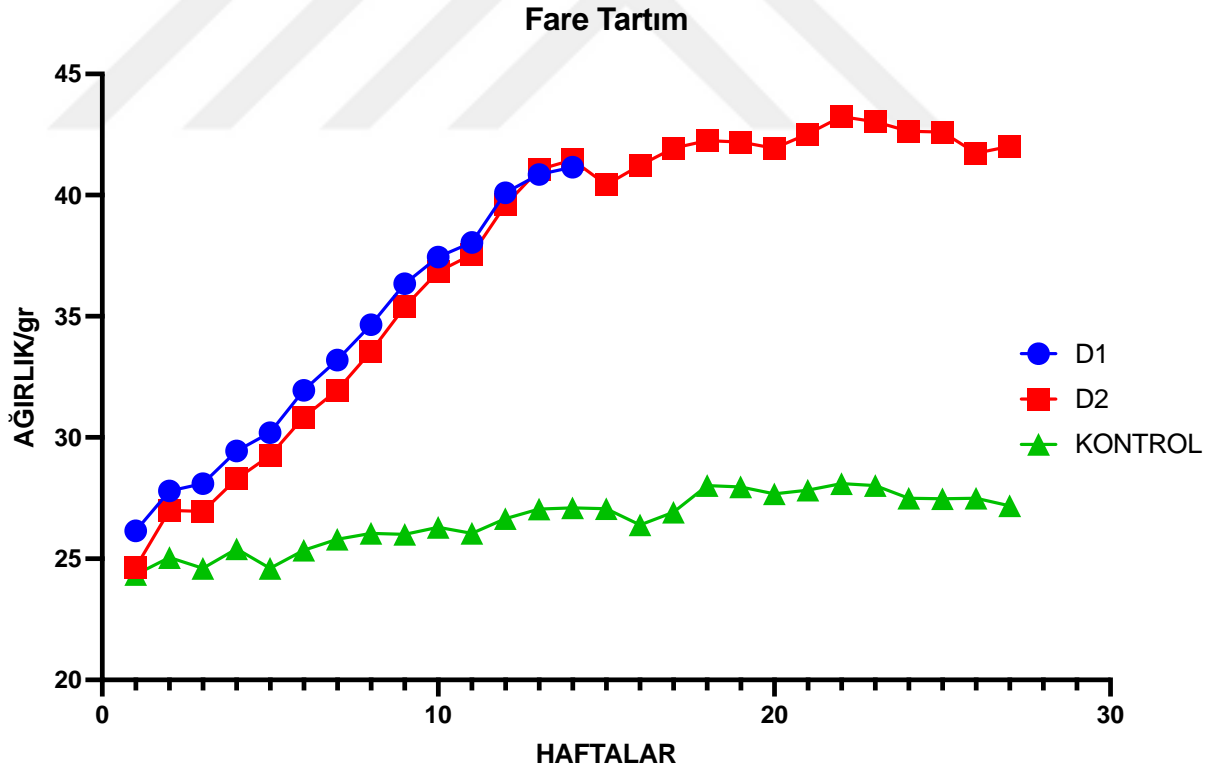
Şekil 3. 8 GO ve MGO örnek HPLC kromatogram (Figure 2. HPLC chromatogram of GO and MGO in sample)

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

Şekil 4.1’de 3 gruptaki deney farelerinin tartım sonuçları gösterilmektedir. 6 ay %60 yüksek yağlı pürifiye yem ile beslenen D2 grubundaki farelerin kontrol grubundaki farelere göre daha fazla ağırlık kazandıkları gözlemlenmiştir. 3 ay %60 yüksek yağlı pürifiye yem ile beslenen D1 grubundaki fareler de D2 grubundaki farelerle benzer şekilde ağırlık kazanımı gerçekleştirmiştir. Fakat D2 grubu 3 ay daha fazla yağlı diyetle maruz kaldığından dolayı D1 grubuna göre daha fazla ağırlık kazanmıştır. Kontrol grubundaki farelerin ağırlıkları stabil şekilde devam etmiştir.

Şekil 4. 1 Farelerin Tartım Sonuçları



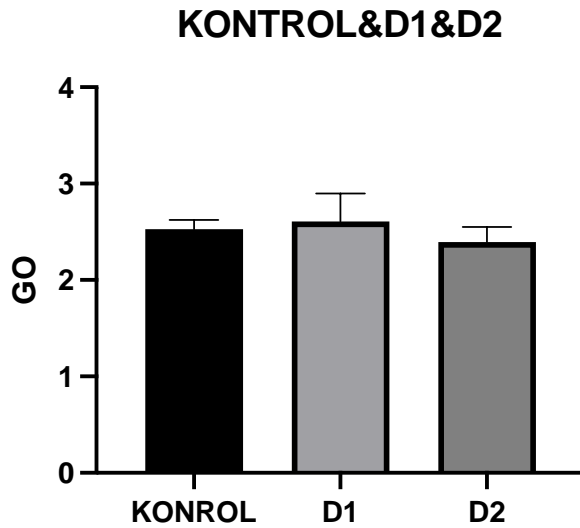
Aşağıda verilen Tablo 4.1’de dokuların aritmetik ort ve standart sapmaları gösterilmiştir. Sırasıyla aritmetik ortalamalar 2,52 µg/100g, 2,60 µg/100g ve 2,39 µg/100g şeklinde, standart sapmaları ise 0,30 µg/100g, 0,91 µg/100g ve 0,49 µg/100g şeklinde bulunmuştur. Tabloya bakıldığı zaman en fazla GO oluşumunun gerçekleştiği grubun D1 grubu olduğu sonucuna varılmıştır. En düşük GO oluşumu gözlenen grup ise D2 şeklinde olmuştur.

Tablo 4. 1 Dokuların Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları

GO	KONTROL GRUBU	D1 GRUBU	D2 GRUBU
ARİTMETİK ORT	2,5286 µg/100g	2,6085 µg/100g	2,3959 µg/100g
STANDART SAPMA	0,308004 µg/100g	0,919304 µg/100g	0,496035 µg/100g

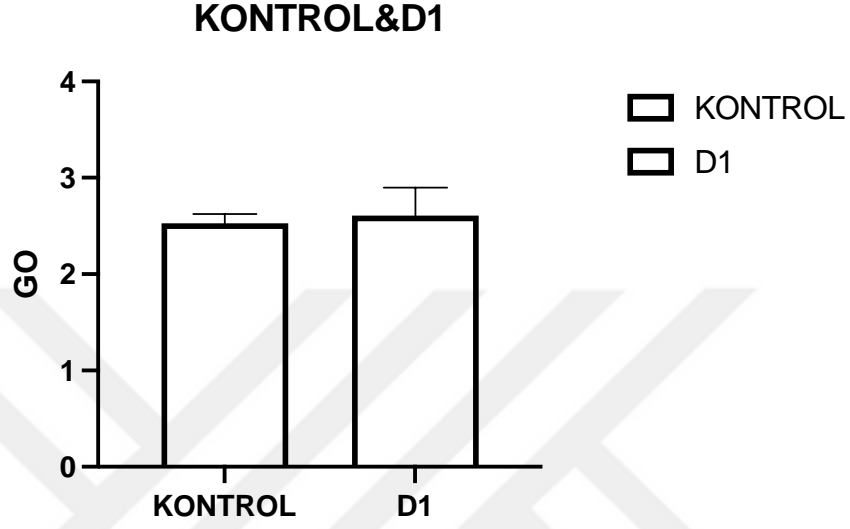
3 grubun GO miktarları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. En yüksek değer D1 ve en düşük değer D2 şeklinde bulunmuştur.

Tablo 4. 2 GO miktarlarının Kontrol&D1&D2 grupları arasındaki karşılaştırması



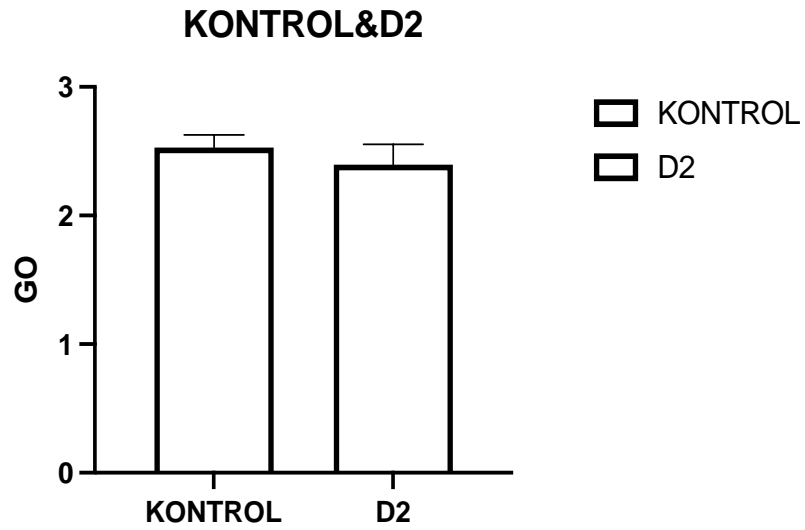
Tablo 4.3’de kontrol ve D1 gruplarının GO miktarları gösterilmiştir. D1 grubundaki GO oluşumunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4. 3 GO miktarlarının Kontrol& D1 arasındaki karşılaştırılması



Aşağıda verilen Tablo 4.4’de kontrol ve D2 grupları arasındaki GO miktarları gösterilmiştir. Bu iki grup karşılaştırıldığında kontrol grubundaki GO oluşumunu D2 grubuna daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 4. 4 GO miktarlarının Kontrol&D2 arasındaki karşılaştırma



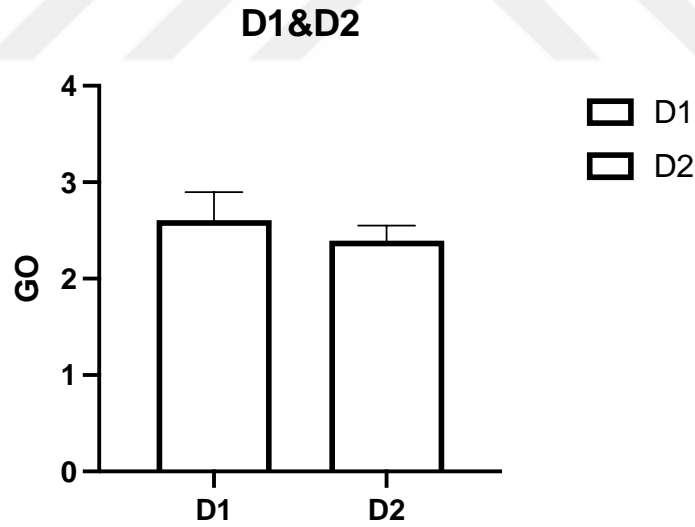
Tablo 4.5’de GO miktarlarının D1 ve D2 grupları arasındaki karşılaştırılması gösterilmiştir. D1 grubunda daha fazla GO olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablolarda gösterildiği üzere kontrol grubu, D1 ev D2 arasında karşılaştırma yapıldığında D1 grubunun miktar olarak daha fazla, D2 grubunun ise daha az GO oluşumu gözlemlenmiştir. D1 grubunda daha fazla GO oluşumunun sebebi, karaciğer doku ortamında lipit peroksidasyonu gerçekleşmesiyle beraber GO miktarında artış gözlemlendiği sonucuna varılmaktadır. D1 grubunda aynı zamanda GO, ileri glikasyon son ürünlerine de dönüşmektedir.

D2 grubunda ise kontrol grubuna göre GO miktarında düşüş olmasının nedeni zaman içerisinde GO AGE öncülünün reaksiyonlar sonucunda ileri glikasyon son ürünlerine dönüşmesidir.

Yapılan analizler sonucunda gruplar arasında GO bakımından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. ($p>0,005$)

Tablo 4. 5 GO miktarlarının D1&D2 arasındaki karşılaştırılması



BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu çalışma yüksek yağlı diyetle beslenerek obez hale getirilen deney farelerinin karaciğer dokularındaki gliksal miktarlarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Deneyde C57BL/6J soyuna ait 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Kontrol ve obez olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Kontrol grubu %10 kcal/ yağ katkılı pürifiye katkılı yem ile obez grubu ise %60 yüksek yağlı pürifiye yem ile beslenmiştir. Deney farelerine servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi işlemi yapılmıştır. Farelerden alınan karaciğer dokuları nitrojen ile dondurulduktan sonra -80°C’de derin dondurucuda saklanmıştır. Laboratuvar çalışmaları, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Helal Ar-Ge laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Deney sonuçları HPLC yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada C57BL/6J soyuna ait 6 haftalık 15 adet erkek fare kullanılmıştır. Çalışmada fareler az yağlı (%10 kcal/yağ), yüksek yağlı (%60kcal/yağ veya %0,25 genistein içeren diyetlerle beslenmiştir (Zhao ve ark, 2019). Çalışmamızda deney fareleri yalnızca %10 yağlı diyet ve %60 yağlı diyet olmak üzere iki farklı diyet protokolü ile beslendikleri için bu çalışmayla paralellik söz konusu değildir.

Çalışmamızda %60kcal/yüksek yağ içeren pürifiye yem ile beslenen farelerin zaman içerisinde ağırlıklarında artışlar olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada C57BL/6J soyuna ait farelere yüksek kalori içerikli diyet uygulanması sonucunda farelerin kilolarında artış olduğu ve karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu sonucuna varılmıştır (Ezer Özer, 2022).

Yapılan diğer çalışmalarda da yüksek yağlı diyetlerin hayvanlarda obezitenin oluşturması için en verimli ve en kolay yol olduğu gösterilmektedir (Hariri ve ark., 2012; Von ve ark., 2006).

Yüksek yağ içeriğine sahip diyetlerin etkilerini gözlemlemek amacıyla yapılan çalışmalarda obezite, diyabet, hepatik stetaoz, karaciğer yağlanması gibi hastalıkların ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir (Ip ve ark., 2014; Gross ve ark., 2004). Ancak yapılan çalışmalarda ileri glikasyon son ürünleri ile ilgili yeterli bilgi sunulmamıştır.

Bu çalışmada deney gruplarındaki deney farelerinin karaciğer dokularında oluşan glioksal miktarları incelendiğinde sırasıyla 2,52 µg/100g, 2,60 µg/100g ve 2,39 µg/100g şeklinde bulunmuştur. D1 grubundaki farelerin karaciğer dokularında oluşan glioksal miktarlarının en yüksek düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır. Yapılan bir çalışmada MGO ve GO'nun serum düzeyleri incelenmiştir. MGO seviyelerinin karaciğer siroz hastalığı varlığında yükseldiği fakat GO seviyelerinde gözle görülür bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (Michel ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada ise sığırların serum GO ve MGO seviyeleri incelenmiştir. Belirli bir artışın olmadığı sonucuna varılmıştır (Dhananjayan ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda glioksal ve metilglioksal serum düzeylerine bakıldığından dolayı çalışmamızla benzerlik göstermemektedir.

2016 yılında yapılan bir çalışmada C57BL/6J soyuna ait erkek fareler 33 hafta boyunca yüksek yağlı, yüksek fruktozlu ve yüksek kolesterolü diyetler ile beslenmiştir. Çalışmanın sonunda normal yem ile beslenen farelerle karşılaştırma yapılmıştır. Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen farelerde AGE oluşumunun hızla arttığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bu gruptaki farelerde önemli derece steatohepatit ve fibrozis olduğu sonucuna varılmıştır (Leung ve ark., 2016). Yapılan araştırmalara göre yüksek yağlı ve kolesterol içerikli diyetle beslenmenin karaciğer hastalıklarının oluşmasında ve gelişmesinde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Akhter ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı bir çalışmada AGE+ ve AGE- diyetleri ile beslenen farelerde AGE türevlerinin miktarları incelenmiştir. Sonucunda AGE+ ile beslenen farelerin beyinde ve serumunda yüksek oranda AGE türevlerine rastlanılmıştır (Akhter ve ark., 2020). Çalışmamızda deney farelerinin karaciğer dokularında oluşan glioksal miktarları incelendiğinden dolayı bu çalışma ile benzerlik göstermemektedir.

Yapılan hayvan modelleme çalışmaları incelendiğinde, deney hayvanlarının karaciğer dokularında oluşan glioksal miktarı ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde ileri glikasyon ürünlerinin serum düzeylerinde incelendiği gözlemlenmiştir. Bundan dolayı yaptığımız çalışmayı destekleyecek çalışmaların yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Bu konuda literatür bilgileri eksik olduğu için konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada deneysel obezite oluşturulmuş fare modellerinin karaciğer dokularında oluşan ileri glikasyon ürünlerinin miktarları incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Deneysel farelerinden kontrol grubunda olanlar %10 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenirken, obez grubundaki fareler %60 yüksek yağlı (HFD) pürifiye yem ile beslenmiştir. Çalışma süresince farelerin ağırlık değişimi kaydedilmiştir. Obez grubundaki farelerin ağırlık artışı paralellik göstermiştir. Kontrol grubundaki farelerin ağırlık artışı stabil bulunmuştur.

Çalışmaya alınan ve kontrol, 3 aylık yağlı diyetle beslenen (D1), 6 aylık yağlı diyetle beslenen (D2) olmak üzere 3 gruba ayrılan farelerin karaciğer dokularındaki glioksal miktarları sırasıyla 2,52, 2,60 ve 2,39 µg/100g şeklinde bulunmuştur.

Glioksal miktarının D1 grubunda en yüksek değerde olduğu, D2 grubunda ise en düşük değerde olduğu gözlemlenmiştir.

Analiz çalışmaları sonucunda, gruplar arasında GO bakımından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. ($p>0,005$) Literatür taramasında deneysel farelerin dokulardaki AGE miktarlarının incelenmesi ile ilgili çalışmalar sınırlı bulunmuştur. Sonuçların desteklenmesi için daha çok literatür çalışması gerekmektedir.

İleri glikasyon ürünlerinin öncüleri olan GO ve MGO lizin, arginin ve histidin gibi reaktif amino asitlerle tepkimeye girmesi sonucunda AGE'leri oluşturmaktadır. İleri glikasyon ürünlerinin oluşumunda birçok etken olduğu bilinmektedir. Çevresel etmenler AGE oluşumuna sebep olabilmektedir. Aynı zamanda AGE açısından yüksek besinlerin, aşırı yağlı etlerin, kızartılmış ve kavrulmuş besinlerin tüketilmesi vücutta AGE miktarında artışa sebep olmaktadır. İleri glikasyon ürünlerinin oluşması ve insan vücudunda bulunması metabolizmanın doğal bir parçası olarak kabul edilmektedir fakat dokularda miktarları arttıkça sağlık problemleri ile karşı karşıya kalınabilir. AGE bileşiklerinin vücutta artmasıyla beraber karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler rahatsızlıklar, diyabet, böbrek hastalıkları ve Alzheimer hastalığının ortaya çıkma riski artmaktadır. Alınan AGE miktarının azaltılmasının en kolay yolu besinleri doğru pişirme yöntemleri ile pişirmektir. Yüksek ısı ile işleme maruz bırakmadan besinlerin

pişirilmesi ve tüketilmesi gerekir. Aynı zamanda kişilerin hareketsiz bir yaşam sürmesi vücutta AGE birikimini arttırmaktadır. Kişilerin düzenli egzersiz yapması ve sağlıklı beslenmeyi yaşam tarzı haline getirmesi AGE birikimini önlemek açısından oldukça önem taşımaktadır. AGE'nin önemli kaynaklarından biri de sigara dumanıdır. Düzenli sigara içen insanlar da AGE miktarı yüksek bulunmaktadır. Genel olarak AGE miktarını düşürmek için kişilerin sağlıklı yaşam alışkanlıkları edinmesi gerekmektedir. Düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenmeyi hayat tarzı haline getiren bireyler kronik hastalıklardan da korunmuş olur.



KAYNAKÇA

- Acar, A. (1994). Karaciğer sirozunun klinik ve etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi*.
- Acay, A. (2015). Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi. *Kocatepe Tıp Dergisi, 16(1)*. <https://doi.org/10.18229/ktd.66765>
- Ackerman, Z., Oron-Herman, M., Grozovski, M., Rosenthal, T., Pappo, O., Link, G., & Sela, B. (2005). Fructose-Induced Fatty Liver Disease. *Hypertension, 45(5)*, 1012–1018. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000164570.20420.67>
- Akhter, F., Chen, D., Akhter, A., Sosunov, A. A., Chen, A. M., McKhann, G. M., Yan, S. F., & Yan, S. S. (2020). High Dietary Advanced Glycation End Products Impair Mitochondrial and Cognitive Function. *Journal of Alzheimer's Disease, 76(1)*, 165–178. <https://doi.org/10.3233/jad-191236>
- Allaman, I., Bélanger, M., & Magistretti, P. J. (2015). Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Frontiers in Neuroscience, 9*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00023>
- Ames, J. M. (2007). Evidence against dietary advanced glycation endproducts being a risk to human health. *Molecular Nutrition & Food Research, 51(9)*, 1085–1090. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600304>
- Anand, B. S. (2001). Drug Treatment of the Complications of Cirrhosis in the Older Adult. *Drugs & Aging*. <https://doi.org/10.2165/00002512-200118080-00002>
- Arribas-Lorenzo, G., & Morales, F. J. (2010). Analysis, Distribution, and Dietary Exposure of Glyoxal and Methylglyoxal in Cookies and Their Relationship

with Other Heat-Induced Contaminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(5), 2966–2972. <https://doi.org/10.1021/jf902815p>

Assar, S., Moloney, C., Lima, M. L., Magee, R., & Ames, J. M. (2009).

Determination of N ϵ -(carboxymethyl)lysine in food systems by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Amino Acids*, 36(2), 317–326. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0071-4>

Augustin, S., & Genescà, J. (2011). Diagnostic and prognostic markers in liver cirrhosis. *PubMed*. <https://doi.org/10.3233/dma-2011-0833>

Basta, G., Lazzarini, G., Massaro, M., Simoncini, T., Tanganelli, P., Fu, C., Kislinger, T., Stern, D. I., Schmidt, A. M., & De Caterina, R. (2002). Advanced Glycation End Products Activate Endothelium Through Signal-Transduction Receptor RAGE. *Circulation*, 105(7), 816–822. <https://doi.org/10.1161/hc0702.104183>

Bergheim, I., & Schattenberg, J. M. (2019). *Nutritional Intake and the Risk for Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*.

Birks, S. E., Peeters, A., Backholer, K., O'Brien, P., & Brown, W. J. (2012). A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obesity Reviews*, 13(10), 868–891. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2012.01010.x>

Biyong, E. F., Alfos, S., Dumetz, F., Helbling, J., Aubert, A., Brossaud, J., Foury, A., Moisan, M., Layé, S., Richard, E., Patterson, E., Murphy, K., Rea, K., Stanton, C., Giblin, L., Cryan, J. F., Capuron, L., Pallet, V., & Ferreira, G. (2021). Dietary vitamin A supplementation prevents early obesogenic diet-

- induced microbiota, neuronal and cognitive alterations. *International Journal of Obesity*, 45(3), 588–598. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00723-z>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Büyükkaya, D., & Fesci, H. (2010). KARACIĞER SİROZU VE HEMŞİRELİK. *DergiPark (Istanbul University)*.
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunihem/issue/2632/33871>
- Chaudhuri, J., Bains, Y., Guha, S., Kahn, A. S., Hall, D. H., Bose, N., Gugliucci, A., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.014>
- Chen, G., & Smith, J. G. (2015). Determination of advanced glycation endproducts in cooked meat products. *Food Chemistry*, 168, 190–195.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.081>
- Chen, J., Lin, X., Bu, C., & Zhang, X. (2018). Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutrition & Metabolism*, 15(1).
<https://doi.org/10.1186/s12986-018-0306-7>
- Chung, G. E., Kim, D., Kwark, M. S., Kim, W. H., Yim, J. Y., Kim, Y., & Yoon, J. H. (2015). Visceral Adipose Tissue Area as an Independent Risk Factor for Elevated Liver Enzyme in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine*, 94(9), e573. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000573>
- Clarke, R. I., Dordevic, A. L., Tan, S. M., Ryan, L., & Coughlan, M. T. (2016). Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic

Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 8(3), 125. <https://doi.org/10.3390/nu8030125>

Coughlan, M. T., Patel, S. K., Jerums, G., Penfold, S. A., Nguyen, T., Sourris, K. C., Panagiotopoulos, S., Srivastava, P. M., Cooper, M. E., Burrell, L. M., MacIsaac, R. J., & Forbes, J. M. (2011). Advanced Glycation Urinary Protein-Bound Biomarkers and Severity of Diabetic Nephropathy in Man. *American Journal of Nephrology*, 34(4), 347–355. <https://doi.org/10.1159/000331064>

Çatak, J., Develi, E., & Bayram, S. (2019). *Comparison the work of breathing between healthy and obese by thermodynamic analysis*. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.pa753>

Çatak, J., Develi, E., & Bayram, S. (2021). How does obesity affect bioenergetics in human respiratory muscles? *Human Nutrition & Metabolism*, 26, 200136. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2021.200136>

Çatak, J., Yildirim, E., & Memiş, N. (2021). Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimlerine Genel Bakış. *European Journal of Science and Technology*. <https://doi.org/10.31590/ejosat.935513>

Dariya, B., & Nagaraju, G. P. (2020). Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug Discovery Today*, 25(9), 1614–1623. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>

DeFronzo, R. A., E, J., Jéquier, E., Maeder, E., Wahren, J., & Felber, J. (1981). The Effect of Insulin on the Disposal of Intravenous Glucose: Results from Indirect Calorimetry and Hepatic and Femoral Venous Catheterization. *Diabetes*, 30(12), 1000–1007. <https://doi.org/10.2337/diab.30.12.1000>

- Degen, J., Hellwig, M., & Henle, T. (2012). 1,2-Dicarbonyl Compounds in Commonly Consumed Foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(28), 7071–7079. <https://doi.org/10.1021/jf301306g>
- Del Rocío Ibarra-Reynoso, L., López-Lemus, H. L., Garay-Sevilla, M. E., & Malacara, J. M. (2017). Effect of Restriction of Foods with High Fructose Corn Syrup Content on Metabolic Indices and Fatty Liver in Obese Children. *Obesity Facts*, 10(4), 332–340. <https://doi.org/10.1159/000476069>
- Dhananjayan, K., Irrgang, F., Raju, R., Avdeev, M., Moran, C., Srikanth, V., & Münch, G. (2019). Determination of glyoxal and methylglyoxal in serum by UHPLC coupled with fluorescence detection. *Analytical Biochemistry*, 573, 51–66. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2019.02.014>
- Dong, J., Zhu, Y., Ma, Y., Xiang, Q., Shen, R., & Liu, Y. (2016). Oat products modulate the gut microbiota and produce anti-obesity effects in obese rats. *Journal of Functional Foods*, 25, 408–420. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.025>
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. (2016). *Obesity Facts*, 9(2), 65–90. <https://doi.org/10.1159/000443344>
- Elagizi, A., Kachur, S., Lavie, C. J., Carbone, S., Pandey, A., Ortega, F. B., & Milani, R. V. (2018). An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003>
- Erdoğan, S. (2021). *İstanbul’da tüketilen kükürtlü kuru kayısı ve gün kurusu kayısılarında şeker bileşenlerinin ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE)*

öncüllerinin araştırılması ve şeker bileşenlerinin AGE oluşumu üzerine etkisinin değerlendirilmesi (Master's thesis, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi). <https://hdl.handle.net/20.500.12436/3473>

Erim, B. (2019). *Üniversite öğrencilerinde tahmini "ileri glikasyon son ürünleri (AGE)" alım düzeylerinin belirlenmesi.* İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi. <https://hdl.handle.net/20.500.12436/324>

Ezer Özer, N. (2022). *Farklı diyetlerin karaciğer dokusu üzerindeki etkisi: Bir ATR-FTIR çalışması.* <https://hdl.handle.net/20.500.12939/2761>

Faintuch, J., & Faintuch, S. (2019). *Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications.* Academic Press.

Fernando, D. B., Forbes, J. M., Angus, P. W., & Herath, C. B. (2019). Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Advanced Glycation End Products. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 5037. <https://doi.org/10.3390/ijms20205037>

Gensberger, S., Mittelmaier, S., Glomb, M. A., & Pischetsrieder, M. (2012). Identification and quantification of six major α -dicarbonyl process contaminants in high-fructose corn syrup. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403(10), 2923–2931. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-5817-x>

Gerrard, J. A. (2005). The Maillard Reaction: Chemistry, Biochemistry and Implications by Harry Nursten. *Australian Journal of Chemistry*, 58(10), 756. https://doi.org/10.1071/ch0505_br

Gizlici, M. N., & Çatak, J. (2019). Diabetes Mellitus ve Çinko İlişkisi. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 3(2), 107–113. <https://doi.org/10.25048/tjdo.2019.48>

Gökcan, H., & Yılmaz, Y. (2021, September). *Alkole bağlı karaciğer hastalığı*. Türk Karaciğer Araştırma Derneği.

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

Gross, L. S., Li, L., Ford, E. S., & Liu, S. (2004). Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *79*(5), 774–779. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.774>

Guilbaud, A., Niquet-Léridon, C., Boulanger, E., & Tessier, F. J. (2016). How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body? *Foods*, *5*(4), 84. <https://doi.org/10.3390/foods5040084>

Hariri, N., & Thibault, L. (2012). Diurnal feeding in young rats fed saturated fatty acid-rich diet. *Biological Rhythm Research*. <https://doi.org/10.1080/09291016.2010.548921>

Hellwig, M., Matthes, R., Peto, A., Löbner, J., & Henle, T. (2014). N-ε-fructosyllysine and N-ε-carboxymethyllysine, but not lysinoalanine, are available for absorption after simulated gastrointestinal digestion. *Amino Acids*, *46*(2), 289–299. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1501-5>

Helou, C., Gadonna-Widehem, P., Robert, N., Branlard, G., Thebault, J., Librere, S., Jacquot, S., Mardon, J., Piquet-Pissaloux, A., Chapron, S., Chatillon, A., Niquet-Léridon, C., & Tessier, F. J. (2016). The impact of raw materials and baking conditions on Maillard reaction products, thiamine, folate, phytic acid

and minerals in white bread. *Food & Function*, 7(6), 2498–2507.

<https://doi.org/10.1039/c5fo01341k>

Hiel, S., Gianfrancesco, M., Delzenne, N. M., Portheault, D., Leyrolle, Q., Bindels, L. B., Da Silveira Cauduro, C. G., Mulders, M. D., Zamariola, G., Azzi, A., Kalala, G., Pachikian, B. D., Amadiou, C., Loumaye, A., Cani, P. D., Lanthier, N., Trefois, P., Klein, O., Luminet, O., . . . Thissen, J. (2020). Link between gut microbiota and health outcomes in inulin -treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial.

Clinical Nutrition, 39(12), 3618–3628.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.005>

Hollnagel, A., & Kroh, L. W. (1998). Formation of α -dicarbonyl fragments from mono- and disaccharides under caramelization and Maillard reaction conditions. *Zeitschrift Für Lebensmitteluntersuchung Und -Forschung A*, 207(1), 50–54. <https://doi.org/10.1007/s002170050294>

Idalsoaga, F., Kulkarni, A. J., Mousa, O. Y., Arrese, M., & Arab, J. P. (2020). Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Alcohol-Related Liver Disease: Two Intertwined Entities. *Frontiers in Medicine*, 7.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00448>

Inoue, M., Ohtake, T., Motomura, W., Takahashi, N., Hosoki, Y., Miyoshi, S., Suzuki, Y., Saito, H., Kohgo, Y., & Okumura, T. (2005). Increased expression of PPAR γ in high fat diet-induced liver steatosis in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 336(1), 215–222.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.070>

- Ip, B. C., Liu, C., Ausman, L. M., Von Lintig, J., & Wang, X. (2014). Lycopene Attenuated Hepatic Tumorigenesis via Differential Mechanisms Depending on Carotenoid Cleavage Enzyme in Mice. *Cancer Prevention Research*, 7(12), 1219–1227. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-14-0154>
- Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V., Garber, A. M., Grunberger, G., Guérin, C. J., Bell, D., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Wyne, K., Smith, D. L., Brinton, E. A., Fazio, S., Davidson, M. H., Zangeneh, F., & Bush, M. A. (2017). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*, 23, 1–87. <https://doi.org/10.4158/ep171764.appgl>
- Kellow, N. J., & Coughlan, M. T. (2015). Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. *Nutrition Reviews*, 73(11), 737–759. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv030>
- Kellow, N. J., & Savige, G. S. (2013). Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(3), 239–248. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.220>
- Kilincerlar, M. G., & Şahin, E. (2019). First step in dyslipidemia management: Lifestyle modifications according to up-to-date guidelines. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 23(1), 31–40. <https://doi.org/10.15511/tahd.19.00131>
- Kim, D., Kim, H., Jeong, D., Kang, I., Chon, J., Kim, H., Song, K., & Kim, H. (2017). Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice

by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 44, 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.014>

King, R., & Ajjan, R. A. (2016). Vascular risk in obesity: Facts, misconceptions and the unknown. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 14(1), 2–13. <https://doi.org/10.1177/1479164116675488>

Koschinsky, T., He, C., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C., Heitmann, K., & Vlassara, H. (1997). Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(12), 6474–6479. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6474>

Kunz, C., Rudloff, S., Ehl, J., & Bretzel, R. G. (2009). Food derived carbonyl compounds affect basal and stimulated secretion of interleukin-6 and -8 in Caco-2 cells. *European Journal of Nutrition*, 48(8), 499–503. <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0035-9>

Kurt, A. (2019). Birinci Basamakta Obezite Yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 11(2), 55–60. <https://avesis.ktu.edu.tr/yayin/5d4b0f94-dc9a-430f-8b72-e6b01b4ca36d/birinci-basamakta-obeziite-yonetimi>

Lange, J., Wood, K., Knight, J., Assimos, D. G., & Holmes, R. P. (2012). Glyoxal Formation and Its Role in Endogenous Oxalate Synthesis. *Advances in Urology*, 2012, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/819202>

Lapolla, A., Traldi, P., & Fedele, D. (2005). Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clinical Biochemistry*, 38(2), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.09.007>

- Leung, C., Herath, C. B., Jia, Z., Andrikopoulos, S., Brown, B. E., Davies, M. J., Rivera, L. R., Furness, J. B., Forbes, J. M., & Angus, P. W. (2016). Dietary advanced glycation end-products aggravate non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(35), 8026.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.8026>
- Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. L., Tian, Y., Li, L., Patel, D. P., Ma, Y., Brocker, C., Yan, T., Krausz, K. W., Xiang, R., Gavrilova, O., Patterson, A. D., & Gonzalez, F. J. (2017). Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*, *26*(4), 672-685.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>
- Lin, H., An, Y., Hao, F., Wang, Y., & Tang, H. (2016). Correlations of Fecal Metabonomic and Microbiomic Changes Induced by High-fat Diet in the Pre-Obesity State. *Scientific Reports*, *6*(1). <https://doi.org/10.1038/srep21618>
- Lorenzi, M. (2007). The Polyol Pathway as a Mechanism for Diabetic Retinopathy: Attractive, Elusive, and Resilient. *Experimental Diabetes Research*, *2007*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2007/61038>
- Luck, H., Khan, S. A., Kim, J., Copeland, J. K., Revelo, X. S., Tsai, S., Chakraborty, M., Cheng, K., Chan, W. Y., Nøhr, M. K., Clemente-Casares, X., Perry, M. C., Ghazarian, M., Lei, H., Lin, Y., Coburn, B., Okrainec, A., Jackson, T. L., Poutanen, S. M., . . . Winer, D. A. (2019). Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nature Communications*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11370-y>
- Machado, M. V., Ferreira, D., Castro, R. E., Silvestre, A. L., Evangelista, T., Coutinho, J. a. P., Carepa, F., Costa, A., Rodrigues, C. M. P., & Cortez-Pinto,

H. (2012). Liver and Muscle in Morbid Obesity: The Interplay of Fatty Liver and Insulin Resistance. *PLOS ONE*, 7(2), e31738.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031738>

Mahar, K. P., Khuhawar, M. Y., Kazi, T. G., Abbasi, K., & Channer, A. H. (2010). Quantitative analysis of glyoxal, methyl glyoxal and dimethyl glyoxal from foods, beverages and wines using HPLC and 4-nitro-1,2-phenylenediamine as derivatizing reagent. *Asian Journal of Chemistry*, 22(9), 6983–6990.

<https://www.cabdirect.org/abstracts/20103256630.html>

Manini, P., La Pietra, P., Panzella, L., Napolitano, A., & D'Ischia, M. (2006). Glyoxal formation by Fenton-induced degradation of carbohydrates and related compounds. *Carbohydrate Research*, 341(11), 1828–1833.

<https://doi.org/10.1016/j.carres.2006.03.027>

Mathurin, P., & Bataller, R. (2015). Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 62(1), S38–S46.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.006>

Michel, M. S., Hess, C., Kaps, L., Kremer, W., Hilscher, M., Galle, P. R., Moehler, M., Ryu, S., Wörns, M., Labenz, C., & Nagel, M. (2021). Elevated serum levels of methylglyoxal are associated with impaired liver function in patients with liver cirrhosis. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00119-7>

Milkovska-Stamenova, S., Schmidt, R., Frolov, A., & Birkemeyer, C. (2015). GC-MS Method for the Quantitation of Carbohydrate Intermediates in Glycation Systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(25), 5911–5919.

<https://doi.org/10.1021/jf505757m>

- Mishra, A., Dubey, V., & Ghosh, A. R. (2016). Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism-clinical and Experimental*, 65(1), 48–65.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.008>
- Mitra, S., De, A., & Chowdhury, A. (2020). Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 5, 16. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.09.08>
- Miyamoto, J., Igarashi, M., Watanabe, K., Karaki, S., Mukoyama, H., Kishino, S., Li, X., Ichimura, A., Irie, J., Sugimoto, Y., Mizutani, T., Sugawara, T., Miki, T., Ogawa, J., Drucker, D. J., Arita, M., Itoh, H., & Kimura, I. (2019). Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. *Nature Communications*, 10(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-11978-0>
- Motomura, W., Inoue, M., Ohtake, T., Takahashi, N., Nagamine, M., Tanno, S., Kohgo, Y., & Okumura, T. (2006). Up-regulation of ADRP in fatty liver in human and liver steatosis in mice fed with high fat diet. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 340(4), 1111–1118.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.121>
- Münch, G., Schick Tanz, D., Behme, A., Gerlach, M., Riederer, P., Palm, D., & Schinzel, R. (1999). Amino acid specificity of glycation and protein–AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nature Biotechnology*, 17(10), 1006–1010. <https://doi.org/10.1038/13704>
- Muscogiuri, G., Cantone, E., Cassarano, S., Tuccinardi, D., Barrea, L., Savastano, S., & Colao, A. (2019). Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International*

Journal of Obesity Supplements, 9(1), 10–19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>

Nemet, I., & Varga-Defterdarović, L. (2007). Methylglyoxal-derived β -carbolines formed from tryptophan and its derivatives in the Maillard reaction. *Amino Acids*, 32(2), 291–293. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0337-7>

Nomi, Y., Annaka, H., Sato, S., Ueta, E., Ohkura, T., Yamamoto, K., Homma, S., Suzuki, E., & Otsuka, Y. (2016). Simultaneous Quantitation of Advanced Glycation End Products in Soy Sauce and Beer by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry without Ion-Pair Reagents and Derivatization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(44), 8397–8405. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02500>

Organization, W. H. (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. World Health Organization.

Organization, W. H. (2014). *Global Status Report on Alcohol and Health, 2014*. World Health Organization.

Oseini, A. M., Cole, B. K., Sanyal, A. J., & Feaver, R. E. (2018). Translating scientific discovery: the need for preclinical models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology International*, 12(1), 6–16. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9838-6>

Ozougwu, J. C. Ph. D. (2017). Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*.

Petersen, K. F., Oral, E. A., Dufour, S., Befroy, D. E., Ariyan, C. E., Yu, C., Cline, G. W., DePaoli, A. M., Taylor, S. I., Gorden, P., & Shulman, G. I. (2002). Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe

lipodystrophy. *Journal of Clinical Investigation*, 109(10), 1345–1350.

<https://doi.org/10.1172/jci15001>

Poulsen, M. W., Hedegaard, R. S. V., Andersen, J. H., De Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., Skibsted, L. H., & Dragsted, L. O. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10–37. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.052>

Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P., & St-Onge, M. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000973>

Rosenthal, R. J., Morton, J. M., Brethauer, S. A., Mattar, S. G., De Maria, E. J., Benz, J. K., Titus, J., & Sterrett, D. (2017). Obesity in America. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(10), 1643–1650. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.08.002>

Rungratanawanich, W., Qu, Y., Wang, X., Essa, M. M., & Song, B. J. (2021). Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. *Experimental and Molecular Medicine*, 53(2), 168–188. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00561-7>

Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaça, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T. F., Cakir, B., & Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2), 169–180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>

- Schmid, G., Converset, V., Walter, N., Sennitt, M. V., Leung, K., Byers, H., Ward, M., Hochstrasser, D. F., Cawthorne, M. A., & Sanchez, J. (2004). Effect of high-fat diet on the expression of proteins in muscle, adipose tissues, and liver of C57BL/6 mice. *Proteomics*, *4*(8), 2270–2282.
<https://doi.org/10.1002/pmic.200300810>
- Schwenger, V., Morath, C., Schönfelder, K., Klein, W., Weigel, K., Deppisch, R., Henle, T., Ritz, E., & Zeier, M. (2005). An oral load of the early glycation compound lactuloselysine fails to accumulate in the serum of uraemic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *21*(2), 383–388.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfi151>
- Šebeková, K., Kupčová, V., Schinzel, R., & Heidland, A. (2002). Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis – amelioration by liver transplantation. *Journal of Hepatology*, *36*(1), 66–71. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00232-x](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00232-x)
- Šebeková, K., Somoza, V., Jarčušková, M., Heidland, A., & Podracka, L. (2009). Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Pediatric Obesity*, *4*(2), 112–118.
<https://doi.org/10.1080/17477160802248039>
- Semba, R. D., Nicklett, E. J., & Ferrucci, L. (2010). Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? *The Journals of Gerontology*, *65A*(9), 963–975.
<https://doi.org/10.1093/gerona/gdq074>
- Seylam, A., Karataş, B., & Çelebi, A. (2021). Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Karaciğer Yağlanması ve Obezite Gelişimi ile İlişkisi. *Adnan Menderes*

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(2), 422–430.

<https://doi.org/10.46237/amusbfd.723499>

Sharma, C., Kaur, A., Thind, S. S., Singh, B., & Raina, S. (2015). Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 7561–7576.
<https://doi.org/10.1007/s13197-015-1851-y>

Snelson, M., & Coughlan, M. T. (2019). Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*, 11(2), 215. <https://doi.org/10.3390/nu11020215>

Stickel, F., Datz, C., Hampe, J., & Bataller, R. (2017). Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut And Liver*, 11(2), 173–188. <https://doi.org/10.5009/gnl16477>

Stinghen, A. E., Massy, Z. A., Vlassara, H., Striker, G. E., & Boullier, A. (2016). Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(2), 354–370.
<https://doi.org/10.1681/asn.2014101047>

Stirban, A., Gawlowski, T., & Roden, M. (2014). Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*, 3(2), 94–108.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.11.006>

TEMĐ. (2018). Obezite. *Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*.

Tessier, F. J. (2010). The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathologie Biologie*, 58(3), 214–219.
<https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.09.014>

- Torre, P., Aglitti, A., Masarone, M., & Persico, M. (2021). Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals. *World Journal of Gastroenterology*, 27(28), 4603–4638.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4603>
- Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. (2016). *The Lancet*, 387(10026), 1377–1396.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30054-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30054-x)
- Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Ullah, H., Shen, Y., Zhou, Y., & Fu, J. (2019). Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *International Journal of Biological Sciences*, 15(2), 265–276. <https://doi.org/10.7150/ijbs.30121>
- Ulrich, P., & Cerami, A. (2001). Protein Glycation, Diabetes, and Aging. *Recent Progress in Hormone Research*, 56(1), 1–22.
<https://doi.org/10.1210/rp.56.1.1>
- Ural, D., Kılıçkap, M., Göksülük, H., Karaaslan, D., Kayıkçıoğlu, M., Ozer, N., Barçın, C., Yılmaz, M., Abaci, A., Sengul, S., Arinsoy, T., Erdem, Y., Sanisoglu, Y. S., Sahin, M., & Tokgozoglu, L. (2018). Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ*, 46(7), 577–590.
<https://doi.org/10.5543/tkda.2018.62200>
- Uribarri, J., Cai, W., Peppia, M., Goodman, S. M., Ferrucci, L., Striker, G. E., & Vlassara, H. (2007). Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced

Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Aging. *National Institutes of Health*, 62(4), 427–433.

<https://doi.org/10.1093/gerona/62.4.427>

Uribarri, J., Cai, W., Sandu, O. A., Peppia, 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.

<https://doi.org/10.1196/annals.1333.052>

Uribarri, J., & He, J. C. (2015). The Low AGE Diet: A Neglected Aspect of Clinical

Nephrology Practice? *Nephron*, 130(1), 48–53.

<https://doi.org/10.1159/000381315>

Uribarri, J., Peppia, M., Cai, W., Goldberg, T., Lu, M. M., Baliga, S., Vassalotti, J.

A., & Vlassara, H. (2003). Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. *American*

Journal of Kidney Diseases, 42(3), 532–538. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00779-0](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00779-0)

Uribarri, J., & Tuttle, K. R. (2006). Advanced Glycation End Products and

Nephrotoxicity of High-Protein Diets. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(6), 1293–1299.

<https://doi.org/10.2215/cjn.01270406>

Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S. M., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A.,

Striker, G. E., & Vlassara, H. (2010). Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Journal of the*

American Dietetic Association, 110(6), 911-916.e12.

<https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>

Vistoli, G., De Maddis, D., Cipak, A., Zarkovic, N., Carini, M., & Aldini, G. (2013).

Advanced glycooxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research*, 47(sup1), 3–27. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.815348>

Vlassara, H., & Striker, G. E. (2011). AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(9), 526–539.

<https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.74>

Vlassara, H., Uribarri, J., Cai, W., & Striker, G. E. (2008). *Advanced Glycation End Product Homeostasis*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1126(1), 46–52. <https://doi.org/10.1196/annals.1433.055>

Von Diemen, V., Trindade, E. N., & Trindade, M. R. M. (2006). Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 21(6), 425–429.

<https://doi.org/10.1590/s0102-86502006000600013>

Wang, W., Liu, J., Yang, Y., & Zhang, X. (2020). An update on the potential role of advanced glycation end products in glycolipid metabolism. *Life Sciences*, 245, 117344. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117344>

Wang, Y., Yao, W., Li, B., Qian, S., Wei, B., Gong, S., Wang, J., Liu, M., & Wei, M. (2020). Nuciferine modulates the gut microbiota and prevents obesity in high-fat diet-fed rats. *Experimental and Molecular Medicine*, 52(12), 1959–1975. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00534-2>

- Weiss, R., Bremer, A. A., & Lustig, R. H. (2013). What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 123–140. <https://doi.org/10.1111/nyas.12030>
- Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Imaging*.
- Wu, X., & Monnier, V. M. (2003). Enzymatic deglycation of proteins. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 419(1), 16–24.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.08.011>
- Yigit, S., Ari, E., Meriç, A. B., Kurt, M., Aras, K., & Erkasap, N. (2019). Obezite ve Kanser Mekanizması. *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi*, 1(2), 34–37.
<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/965107>
- 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. *PubMed*, 15(6), PH65-73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19478714>
- Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531–544.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- Younossi, Z. M., Koenig, A. M., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Zhang, H., Fiore, 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.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128827>

Zhang, T., Chen, J., Tang, X., Luo, Q., Xu, D., & Yu, B. (2019). Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1170-9>

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.

<https://doi.org/10.1093/jn/nxz017>

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 Fatty Acids, %	1.30	Pyridoxine, ppm	5.5
Polyunsaturated Fatty Acids, %	1.59	Biotin, ppm	0.2
		Vitamin B-12, mcg/kg	13
Fiber (max), %	4.7	Choline Chloride, ppm	950
		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			
Taurine, %	0.00			
Fat, %		34.9	Vitamins	
Cholesterol, ppm	301	Vitamin A, IU/g		5.2
Linoleic Acid, %	4.70	Vitamin D-3 (added), IU/g		1.3
Linolenic Acid, %	0.39	Vitamin E, IU/kg		67.2
Arachidonic Acid, %	0.06	Vitamin K, ppm		0.65
Omega-3 Fatty Acids, %	0.39	Thiamin, ppm		6.2
Total Saturated Fatty A	13.68	Riboflavin, ppm		8.7
Total Monounsaturated Fatty Acids, %	14.00	Niacin, ppm		39
Polyunsaturated Fatty Acids, %	5.15	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
Fiber (max), %		6.5		
Carbohydrates, %		25.9		

Energy (kcal/g) ²

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: Ebrar YEŞİLOĞLU

A. EĞİTİM

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

Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2020, İstanbul

B. MESLEKİ DENEYİM

2020: Özel Dünya Tıp Merkezi, Diyetisyen