

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

**TİCARİ OLARAK SATIŞA SUNULAN FARKLI HAZIR**  
**ÇORBALARDAKİ GLİOKSAL VE METİLGLİOKSAL**  
**BİLEŞİKLERİNİN YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI**  
**KROMATOĞRAFİSİ (HPLC) İLE ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sema Şule ARIN**

**İstanbul**  
**Mayıs-2021**

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

**TİCARİ OLARAK SATIŞA SUNULAN FARKLI HAZIR  
ÇORBALARDAKİ GLİOKSAL VE METİLGLİOKSAL  
BİLEŞİKLERİNİN YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI  
KROMATOĞRAFİSİ (HPLC) İLE ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sema Şule ARIN**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Jale ÇATAK**

**İstanbul**

**Mayıs-2021**

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

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

Danışman Doç. Dr. Jale ÇATAK

(İmza)

Üye Doç. Dr. Mustafa YAMAN

(İmza)

Üye Doç. Dr. Zafer CEYLAN

(İmza)

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ali Güneş

Enstitü Müdürü

## BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Ticari Olarak Satışa Sunulan Farklı Hazır Çorbalardaki Glioksal ve Metilglioksal Bileşiklerinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Araştırılması**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Sema Şule ARIN

## ÖN SÖZ

Araştırma sürecim boyunca her aşamada yol gösteren ve bana olan güvenini hep hissettiren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Jale ÇATAK'a, tüm hayatımda olduğu gibi eğitim hayatım boyunca da desteklerini benden esirgemeyen anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

**Dyt. Sema Şule ARIN**

**Mayıs-2021**

## ÖZET

# TİCARİ OLARAK SATIŞA SUNULAN FARKLI HAZIR ÇORBALARDAKİ GLİOKSAL VE METİLGİOKSAL BİLEŞİKLERİNİN YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ (HPLC) İLE ARAŞTIRILMASI

Sema Şule ARIN

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Jale ÇATAK

Mayıs,2021 - 59 Sayfa

Glioksal (GO) ve metilglioksal (MGO) bileşikleri, gıdalara uygulanan ısı işlemler sırasında Maillard reaksiyonu ve proteinlerin ve yağların oksidasyonu ile oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) öncülleridir. İşlenmiş besin tüketimi son zamanlarda ciddi boyutlarda yükseliş göstermektedir. Toplumun beslenme şekillerinde ki bu tarz farklılıklar ile birlikte AGE'lere maruz kalma durumu da artışa sebep olmaktadır. Bu araştırmanın amacı işlenmiş besinler içerisinde yer alan ve sık tüketilen hazır toz çorbalardaki AGE miktarlarının belirlenmesi ve karşılaştırılmasıdır. Çalışmada, 30 farklı çeşit hazır toz çorba örneği İstanbul'daki çeşitli marketlerden satın alınmıştır. Örneklerdeki GO ve MGO miktarları HPLC ile belirlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda, örneklerin GO miktarları 83,7 – 346,8 µg/100 g aralığında bulunurken, MGO miktarları 49,8 – 607 µg/100 g aralığında tespit edilmiştir. En yüksek GO değeri kremalı domates çorbasında (346,8 µg/100 g) bulunurken, en düşük GO miktarı ise kremalı tavuk çorbasında (83,7 µg/100 g) bulunmuştur. MGO miktarları karşılaştırıldığında ise en yüksek değer mercimek çorbasında (607 µg/100 g) bulunurken, en düşük MGO değeri şehriyeli tavuk çorbasında (49,8 µg/100 g) belirlenmiştir. Literatürde gıdaların işlenmesi ve depolanması sırasında oluşan AGE'ler konusunda sınırlı veri mevcuttur. Sonuç olarak, çeşitli gıdalarda AGE'leri tespit etmek, oluşumunu engellemek ve azaltmak için daha kapsamlı ve geniş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Glioksal, Metilglioksal, Hazır çorba, İleri glikasyon son ürünleri (AGEs)

**ABSTRACT**

**INVESTIGATION OF THE GLYOXAL AND  
METHYLGLYOXAL COMPOUNDS IN DIFFERENT  
COMMERCIALY AVAILABLE INSTANT SOUPS BY HIGH-  
PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC)**

Sema Şule ARIN

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Jale ÇATAK

May,2021 - 59 Pages

Glyoxal (GO) and methylglyoxal (MGO) compounds are precursors of advanced glycation end products (AGEs) formed by the Maillard reaction and oxidation of proteins and fats during heat treatments applied to foods. In recent years, processed foods' consumption has considerably increased. Changes in eating habits also increase exposure to AGEs. This research aims to determine and compare the amount of AGEs in powder soups consumed frequently among processed foods. In the study, 8 different kinds of instant powder soup samples were purchased from various markets in Istanbul. The amounts of GO and MGO in the samples were determined by HPLC. As a result of the analysis, the GO amounts of the samples were found between 83.7–346,8 µg/100 g, while MGO amounts were between 49.8–607 µg/100 g. The highest GO value was found in creamy tomato soup (346,8 µg/100g), while the lowest GO amount was found in creamy chicken soup (83.7 µg/100 g). When the MGO amounts were compared, the highest value was found in lentil soup (607 µg/100 g), while the lowest MGO value was found in chicken soup with noodles (49.8 µg/100 g). There is limited data in the literature on AGEs formed during the processing and storage of foods. As a result, more studies are needed to detect, prevent, and reduce AGEs in various foods.

**Keywords:** Glyoxal, Methylglyoxal, Instant soup, Advanced glycation end products (AGEs)

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	x
<b>BİRİNCİ BÖLÜM</b>	
GİRİŞ.....	1
<b>İKİNCİ BÖLÜM</b>	
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE).....	2
2.2. AGE Ölçüm Yöntemleri.....	3
2.3. Maillard Reaksiyonu.....	4
2.4. AGE Oluşum Mekanizması.....	5
2.5. AGE Reseptörleri.....	7
2.6. AGE'lerin Sindirim, Emilim ve Atılımı.....	8
2.7. Diyet Kaynaklı AGE'ler.....	9
2.8. AGE'ler ve Sağlık Üzerine Etkileri.....	11
2.9. AGE Oluşumuna İlişkin Tedavi Yöntemleri.....	15
2.10. AGE Azaltma Yöntemleri.....	16
2.11. Hazır Toz Çorbalar.....	18
<b>ÜÇÜNCÜ BÖLÜM</b>	
MATERYAL VE METOT.....	22

3.1. Araştırmanın Amacı.....	22
3.2. Araştırma Zamanı, Yeri ve Örnekler.....	22
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	22
3.4. Kullanılan Cihazlar.....	23
3.5. Kullanılan Diğer Malzemeler.....	24
3.6. Örneklerin Hazırlanması ve Analizi.....	26

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

<b>BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1. Hazır Toz Çorba Örneklerinde AGE Sonuçlarının Belirlenmesi.....	29

## **BEŞİNCİ BÖLÜM**

<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>39</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>48</b>

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: AGE ve Çeşitleri.....	3
Tablo 2.2: Erken, Ara ve İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Ölçüm Yöntemleri.....	4
Tablo 2.3: AGE Oluşum ve Tedavisinde Kullanılan Doğal ve Yapay Maddeler....	17
Tablo 3.1: Numunelerin Listesi ve Miktarları.....	27
Tablo 4.1: Çorba Örneklerinin GO ve MGO Miktarları .....	30
Tablo 5.1: Çalışmada Kullanılan Örneklerin Yağ Miktarları.....	34



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: AGE Oluşum Yolları.....	2
Şekil 2.2: Maillard Reaksiyonuna Genel Bakış.....	5
Şekil 2.3: Protein Glikasyonu ve AGE Oluşumu.....	6
Şekil 2.4: Karbonil bileşiklerin AGE'nin oluşum Mekanizmasına Etkisi .....	7
Şekil 2.5: AGE ve RAGE Etkileşimi .....	8
Şekil 2.6: Hazır Çorba Üretim Aşamaları.....	20
Şekil 3.1: Methanol (CH <sub>3</sub> OH).....	23
Şekil 3.2: Sodyum Asetat (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub> ).....	23
Şekil 3.3: Santrifüj (Hitachi-CR22N).....	24
Şekil 3.4: HPLC (Shimadzu, LC 20 AT).....	25
Şekil 3.5: Su banyosu (WiseBath).....	25
Şekil 3.6: Laboratuvarında kullanılan genel malzemeler.....	26
Şekil 3.7: Çalışmada kullanılan hazır toz çorba örnekleri.....	28
Şekil 4.1: Gliksal (GO) ve Metilgliksal (MGO) standart HPLC kromatogramı.....	29
Şekil 4.2: Gliksal (GO) ve Metilgliksal (MGO) örnek HPLC kromatogramı.....	29
Şekil 4.3: Hazır toz çorba örneklerinin Gliksal ve Metilgliksal toplam değerleri.....	31

## KISALTMALAR VE SİMGELER

ACEIs	:Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünü
ARBs	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
CML	: Karboksimetil Lizin
CEL	: Karboksietil Lizin
DM	: Diyabetes Mellitus
ELISA	: Enzim Bağlı İmmün Test
ESRD	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
GO	: Glioksal
MGO	: Metilglioksal
MS	: Kütle Spektrometresi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
g	: Gram
mL	: Mililitre
µg	: Mikrogram

## BİRİNCİ BÖLÜM

### GİRİŞ

AGE'ler, proteinlerin, yağların ve nükleik asitlerin non-enzimatik glikasyonu sonucunda endojen olarak meydana gelen heterojen yapılu bileşiklerdir. AGE'lerin oluşumu insan metabolizmanın doğal bir parçası olmaktadır (Yılmaz ve Karabudak, 2016). AGE'ler, endojen şekilde üretildiği gibi sigara ve besinler yolu ile ekzojen bir şekilde de ortaya çıkabilmektedir. Ekzojen bir biçimde meydana gelen AGE'ler besinlerde bulunan içeriklerden (protein, yağ ve karbonhidrat) ve bu içeriklerin miktarından da etkilenebilmektedir. AGE'lerin üretiminde önemli olan bir diğer etmen ise besinlerin maruz kaldığı ısı işlemler olarak bilinmektedir (Sharma vd., 2015).

Besinlerin içeriği, hazırlık basamağı ve ısı işlem (pişirme) esnasında gerçekleşen aşamalar, pH ve nem gibi birden fazla etmen doğrudan ya da dolaylı bir biçimde AGE'lerin üretilmesine sebep olmaktadır. Protein ve yağ miktarı açısından yüksek içeriğe sahip gıdalar, karbonhidrat miktarı fazla olan gıdalara oranla daha fazla miktarlarda AGE içermektedir. Besinlerle birlikte insan vücuduna giren AGE'ler (diyetsel AGE) büyük oranda Maillard tepkimesi sonucunda oluşurlar. Maillard tepkimesinin oluşumunu ve hız düzeyini etkileyen faktörler AGE'lerin üretilmesini ve vücuda alım oranını değiştirmektedir (Yılmaz ve Karabudak, 2016).

AGE'lerin vücutta birikmesi ile diyabetik komplikasyon, insülin direnci, kardiyovasküler hastalık, Alzheimer, hipertansiyon, Parkinson hastalığı, böbrek hastalığı, artrit, nefropati, multipl skleroz, böbrek yetmezliği ve yaşlanma gibi bazı kronik hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (Çatak, 2020). Dolaşımda aşırı miktarda bulunan AGE, hücre yüzeyine tutunarak ve proteinlerle çapraz bağlanarak enflamasyon ve oksidatif strese sebep olur. AGE'lerin diyetle alımının serum AGE düzeyleri ile bağlantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Schleicher ve Friess, 2007).

AGE açısından zengin yiyecekleri sıklıkla tüketen bireylerin, daha az tüketenlere göre sağlık açısından riski daha yüksek olacaktır. AGE'lerle ilgili sağlık sorunları, AGE'den

kısıtlı diyet ile azaltılabilir. Bu sebeple diyetle yüksek AGE alımını azaltmak için AGE yönünden zengin gıdaların tüketiminin azaltılması önerilmektedir (Çatak, 2020).



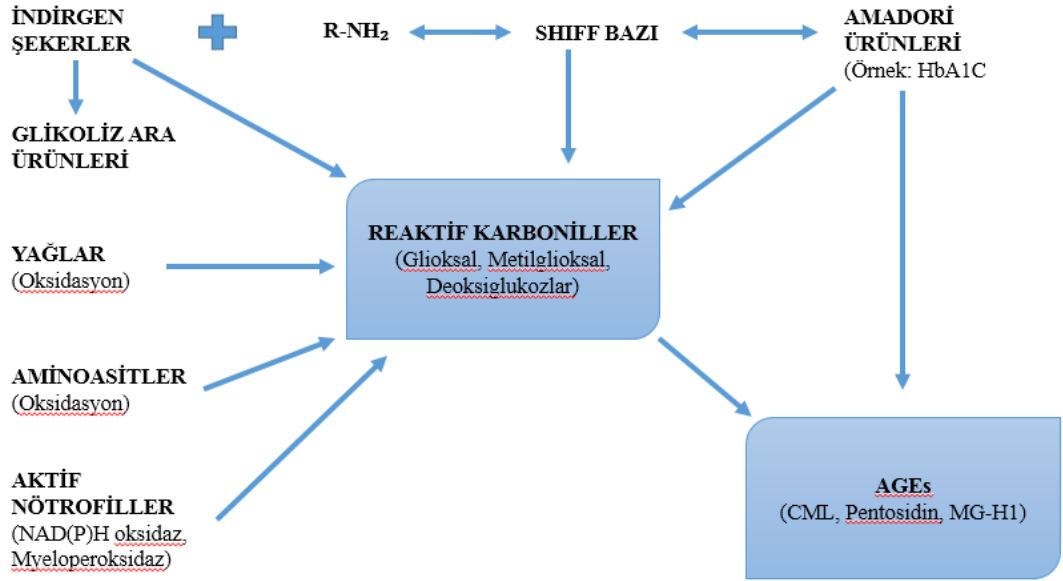
## İKİNCİ BÖLÜM

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

AGE'ler, indirgen şeker grubu ile proteinler içerisinde gerçekleşen Maillard reaksiyonu sonucunda üretilen heterojen bileşiklerdir (Maillard, 1912).

AGE'ler oldukça karmaşık bir süreç sonucunda oluşurlar ve bu oluşum aşamalarında yalnızca karbonhidrat grubu ile amino asitler bulunmamaktadır. Oksidatif ve karbonil stres gibi birden fazla etken AGE oluşumunda rol oynamaktadır (Demirel ve Yıldırım, 2018). AGE'lerin birçok oluşum yolu bulunmaktadır. Bu oluşum yolları Şekil 2.1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1: AGE Oluşum Yolları

Kaynak: Uribarri vd., 2015

**Tablo 2.1:** AGE ve Çeşitleri (Erim, 2019).

3-deoxyglucosone-derived lysine (DOLD)

Argpyrimidine

Bis(lysyl)imidazolium derivatives

Glyoxal-derived lysine dimers (GOLD)

Hydroimidazolones derived from methylglyoxal, glyoxal and 3-deoxyglucosone

Methylglyoxal-derived lysine dimers (MOLD)

N-(carboxymethyl)-L-lysine (CML)

N-(1-carboxyethyl)-lysine (CEL)

Pentosidine

Pyrraline

## 2.2.AGE Ölçüm Yöntemleri

Genel olarak, AGE'ler aşağıda listelenen yöntemler ile ölçülmektedir:

1. Monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılarak yapılan ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) testi.
2. Fluorometri: AGE'lerin floresans özelliklerinden yararlanır.
3. HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
4. MS (Kütle Spektrometrisi) (Poulsen vd., 2013)

Erken, ara ve ileri aşamalarda glikasyon son ürünlerinin ölçülmesinde tercih edilecek farklı yollar Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2:** Erken, ara ve ileri glükasyon son ürünlerinin ölçüm yöntemleri (Parmaksız, 2011).

Dönem	Ölçülen Analit	Ölçüm Yöntemi
Erken dönem <u>glükasyon</u> ürünleri	<u>Fruktozamin</u>	Kolorimetri
<u>Amadori</u> ürünleri	HbA1c	HPLC, Kolorimetri, <u>İmmunometri</u> , Kütle spektrometresi (MS)
Ara dönem ürünleri	MGO, GO ve 3-deoksiglukozon	HPLC ve Gaz <u>glükasyon kromatografi</u> /Kütle spektrometri (GC/MS)
AGE	CML, <u>Pentosidin</u>	ELISA, HPCL, RIA, Kolorimetri, <u>Florometri</u> , <u>İmmunhistokimya</u> , Western blot, <u>Otofloresans</u>

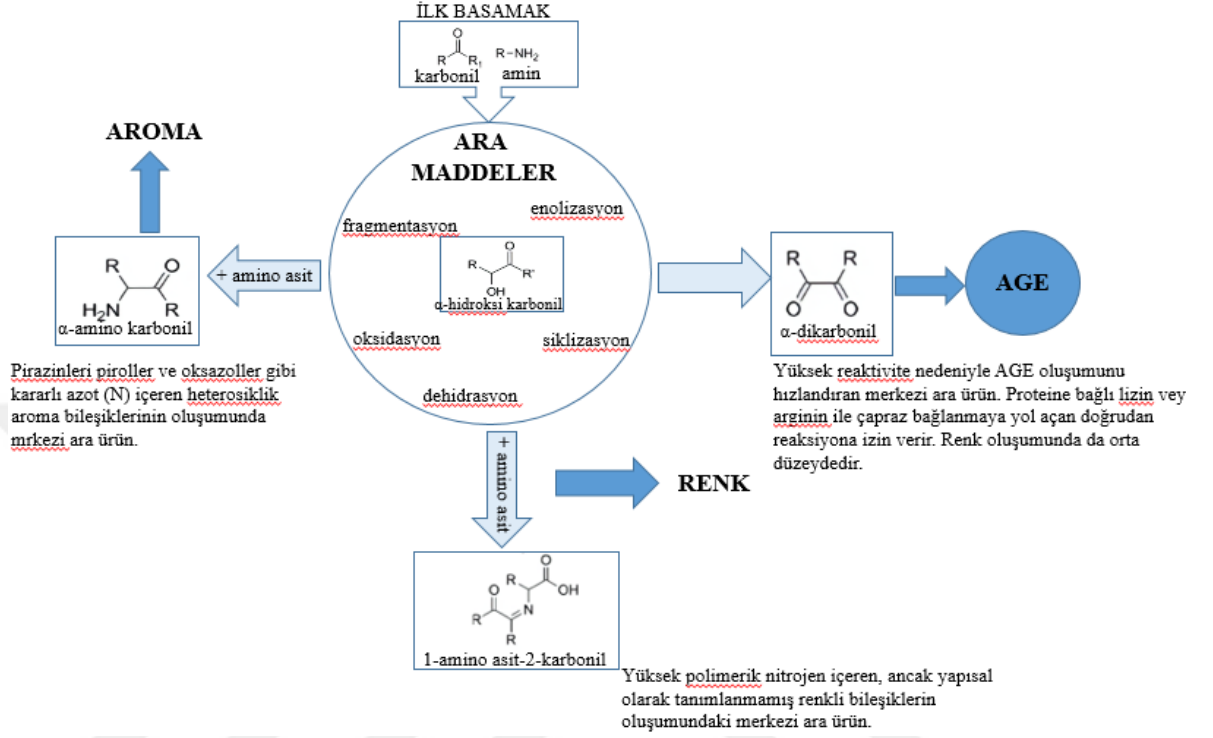
### 2.3. Maillard Reaksiyonu

Maillard reaksiyonu indirgen şekerler ile amino asitler arasında, kompleks aşamalardan geçerek oluşan kimyasal reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar tüketilen gıdalarda besinsel kayıplara ve parçalanma sonucu istenmeyen bazı ürünlerin oluşmasına sebep olmaktadır (Masatcıoğlu, 2013).

Maillard reaksiyonu besinlerde bulunan amino grupları ile karbonil grupları arasındaki tüm reaksiyonları içerir. Bunlar içerisinde aminler, amino asitler ve proteinlerin şekerlerle, ketonlarla, aldehitlerle ve lipit oksidasyon ürünleriyle reaksiyonları sayılabilir (Jing ve Kitts, 2004).

Maillard reaksiyonu ekmek, kurabiye, kek, fındık, badem, çikolata, et (çiğ veya pişmiş), patlatılmış mısır gibi daha çok işlenmiş besinlerin tadından sorumlu olabilmektedir. Reaksiyon sırasında birden fazla çeşitte bileşiğin oluştuğu, bu oluşan bileşiklerin besinlerde farklı tatlar, hoş kokular ve renklerin oluşumuna neden olduğu, bazılarının ise toksik, karsinojenik veya mutajenik özellik ortaya çıkardığı bildirilmektedir (Nizamlioğlu ve Sebahattin, 2019).

Maillard reaksiyonunun ileri safhalarında gerçekleşen renk, aroma bileşikleri ve AGE oluşumu Şekil 2.2’de gösterilmektedir.



**Şekil 2.2: Aroma, renk bileşikleri ve AGE oluşumunu ve bu oluşumlarda etkili rol oynayan ara ürünleri de içeren Maillard reaksiyonuna genel bakış**

**Kaynak:** Poulsen vd., 2013

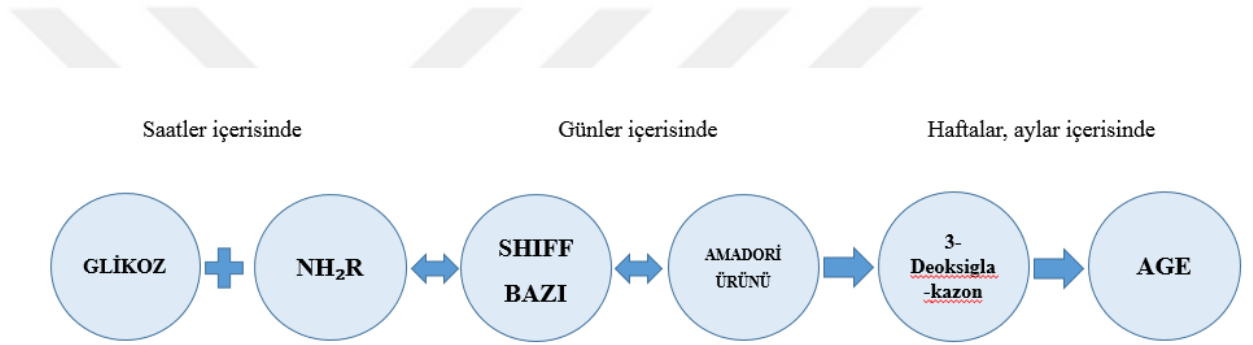
#### 2.4. AGE Oluşum Mekanizması

AGEs’ler, proteinler, lipoproteinler ya da nükleik asitlerde bulunan azotlu gruplarının, indirgeyici şekerlerde bulunan karbonil grupları ile birlikte non-enzimatik glikasyonu sonucunda oluşan heterojen yapılu bileşiklerdir. Protein glikasyonu, proteinin serbest amino grubu ile şekerin karbonil grubu arasında Schiff bazı oluşması ile başlar. Schiff bazı saatler içerisinde oluşmakta, günler içerisinde de Amadori ürünlerine dönüşür. Amadori ürünleri ise dikarbonil bileşikler ile daha sonra haftalar içerisinde AGE’lere dönüşür. Amadori ürünlerinin üretimine kadar geçen süreç geri dönüşümlüdür, diğer aşamalar geri dönüşümsüzdür (Parmaksız, 2011).

Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra haftalar veya aylar boyunca glikoz konsantrasyonundan bağımsız olarak yoğunlaşma, dehidrasyon ve parçalanma reaksiyonlarıyla AGE ortaya çıkmaktadır (Solis-Calero vd., 2015).

Glikasyon reaksiyonunun birincil aşaması; indirgeyici bir şekerin karbonil grubu ile proteinlerde yan zincir olan  $\alpha$ -amino grubunun reaksiyona girmesidir. Reaksiyondan su açığa çıkmasıyla beraber Schiff bazı oluşur. Oluşan bu ara madde kanın glikoz yoğunluğuyla ilişkilidir. Sonraki aşamada glikatlanmış olan protein yapılar Amadori maddelerine dönüşmektedir (Solis-Calero vd., 2015).

İlk olarak Schiff baz ürünleri, sonrasında Amadori ürünleri ve daha sonra da AGE'ler oluşur (Arı, 2008).

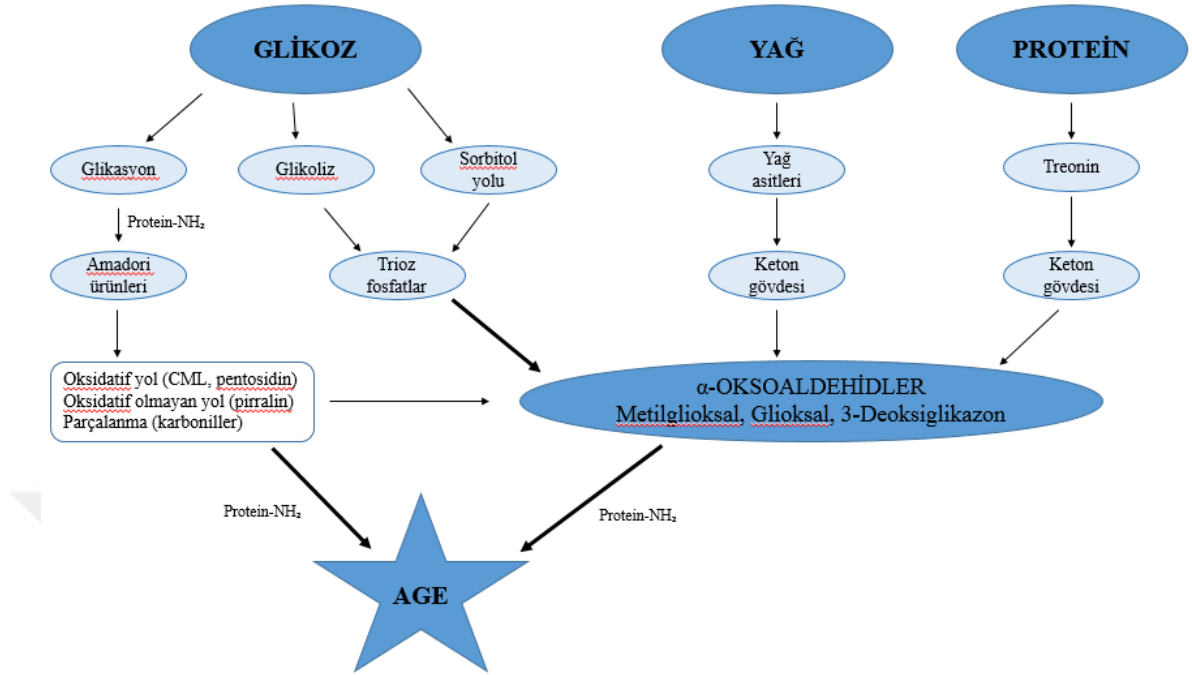


### Şekil 2.3: Protein glikasyonu ve AGE Oluşumu

**Kaynak:** Parmaksız, 2011; Demirel ve Yıldırım, 2018

İndirgeyici karbonhidratlar herhangi bir enzim tarafından katalizlenmeden, proteinler ile tepkimeye girebilirler, bu olay non-enzimatik glikasyondur (Aroson, 2003). Tepkimenin hızı, ortamdaki indirgeyici karbonhidrat ile serbest amino grubunun yoğunluğuna ve ortamın sıcaklığına bağlıdır (Kılınç, 2011).

AGE oluşumunda rol alan bir farklı mekanizma ise yükselmiş oksidatif stresle ilişkili gelişen şeker ve lipidlerin oksidasyonu sonucu, ara madde olarak reaktivasyonu fazla olan 3-deoksiglukozon, glioksal ile metilglioksal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşik yapılarının oluşmasıdır. Dikarbonil maddeler genellikle glikasyona maruz kalmış protein yapıların dejenerasyonundan, glikoliz ara ürünlerinden ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir (Türk, 2010).

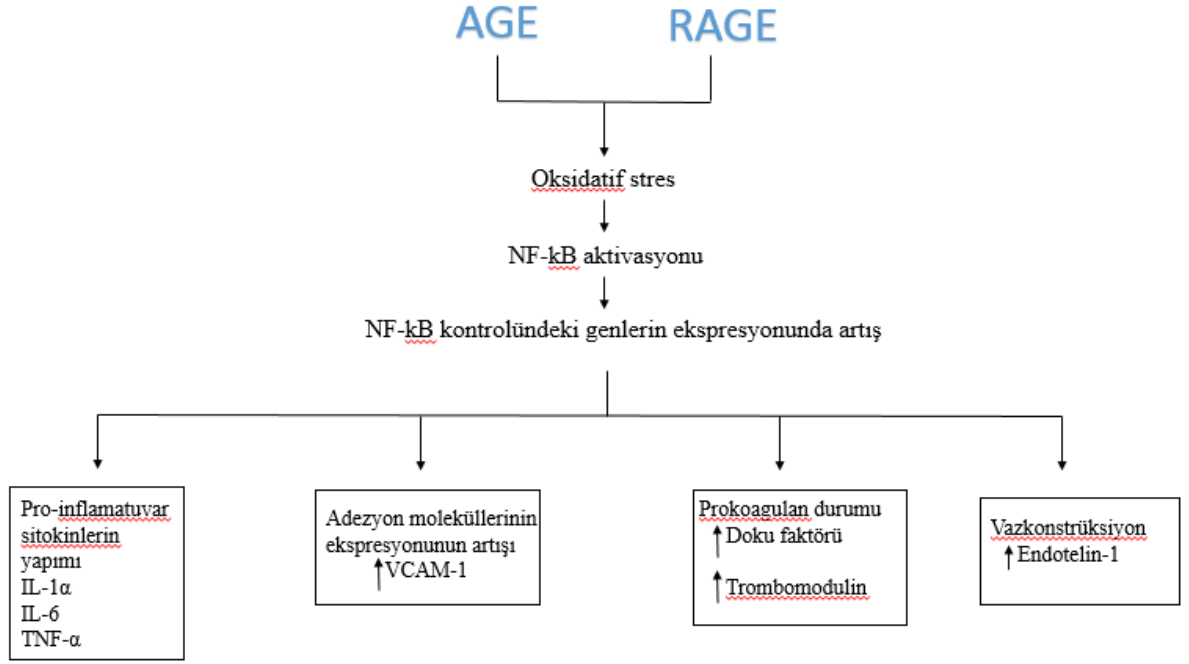


**Şekil 2.4: Karbonil bileşiklerin AGE'nin oluşum mekanizmasına etkisi**

**Kaynak:** Parmaksız, 2011; Türk, 2010

## 2.5. AGE Reseptörleri

İleri glikasyon son ürünlerinin vücuda alımı ve atılımlarının düzenlenmesinde birçok farklı reseptör rol oynadığı belirtilmiştir (Yamagishi, 2011). Bu reseptörler; RAGE, AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3 ve CD36 olarak bilinmektedir. Bunlar dolaşımda veya dokuda bulunan AGE'yi bağlayarak hücre içerisine alırlar ve ortamdan temizlenmesini sağlarlar (Parmaksız, 2011). AGE ve RAGE etkileşimi Şekil 2.5'te gösterilmiştir (Parmaksız, 2011).



**Şekil 2.5: AGE ve RAGE etkileşimi**

## 2.6. AGE'lerin Sindirim, Emilim ve Atılımı

Bilimsel olarak yapılan farklı hayvansal çalışmalarda, Maillard reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerin kısmen emildiği gözlemlenmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı Maillard tepkimesi sonucu oluşan maddeler düşük molekül ağırlıklı Maillard tepkimesi maddelerine göre daha düşük miktarda emilim göstermektedir (Koschinsky, vd., 1997).

AGE'lerin molekül ağırlıkları emilim hızını da etkilemektedir. Yüksek ve düşük molekül ağırlıklı AGEs'ler birbirinden farklı emilim hızlarına sahiptir. Düşük molekül ağırlıklı AGEs'lerin gösterdiği emilim hızı, yüksek molekül ağırlıklı AGEs'lere oranla çok daha hızlıdır (Poulsen, vd., 2013).

İnsan vücudunda, spesifik olmayan ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle dolaşımda ölçümü yapılan AGEs'lerin yaklaşık %10'unun, ekzojen şekilde vücuda alınan AGEs'lerin emiliminin gerçekleşmesi nedeniyle olduğu gözlemlenmektedir (Koschinsky, vd., 1997).

AGEs'lerin oluşum aşamaları yavaş ilerleyen bir süreçtir. AGEs oluşum aşaması esnasında dokularda bulunan protein yapılarına zarar vermektedir. AGE'lerin metabolize edilebilmesinde böbreklerin önemi son derece büyüktür. AGEs'lerin serum

düzeinin standart kalması ve vücuttan atılarak uzaklaştırılmasında böbrek çok önemli bir rol oynamaktadır (Demirel ve Yıldiran, 2018).

AGE'lerin vücuttan temizlenebilmesi için reseptör sistemi (AGE-Reseptör kompleksi) vardır. AGE'lerin metaboliz edilmesi ile meydana gelen bölünmüş ürünler böbreklerin işleviyle birlikte organizmadan uzaklaştırılır. Yaşlanmayla birlikte böbrek fonksiyonlarında azalmalar ve bozulmalar meydana gelebilir. Bu durum sonunda AGE'lerin parçalanma ürünleri artar ve geri dönüşümü olmayacak duruma gelerek böbrek başta olmak üzere birçok organın işlevinin bozulmasına sebep olur (Suji ve Simakami, 2004).

Sağlıklı bireylerde AGE'nin renal atılımının, emilen oranın kısmi olarak %30'u olabileceği bildirilmiştir. Böbrek hastalarında bu oran %5 civarına düşebilmektedir. Sağlıklı ergen bireylerde, az ve çok oranlarda CML'ye sahip bir diyet uyguladıktan sonra idrarla atılım miktarlarının sırası ile diyetle alınanın %24'ü ve %15'i civarlarında olduğu raporlarla bildirilmiştir (Delgado-Andrade vd., 2010).

Yetişkin kişilerde üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, diyetsel AGE'lerin kısmi olarak %10 civarlarında emildiği, emilimi gerçekleştiren AGE'lerin 2/3'ünün vücutta kaldığını, 1/3'ünün ise sindirimden sonra gelen üç gün içerisinde idrar ile beraber atıldığı gözlemlenmiştir (Sharma vd., 2015).

## **2.7. Diyet Kaynaklı AGE'ler**

Giderek farklılaşan yaşam koşullarında işlenmiş besinlerin tüketimi giderek artmaktadır, bu durum sonucunda besinler ile alınan şeker ve yağ miktarlarında da artış yaşanmaktadır. Beslenme alışkanlıklarındaki bu tür değişimler beraberinde vücudun AGE'lere maruziyetini de arttırmaktadır (Poulsen, vd., 2013).

Yapılan insan çalışmaları sonucu elde edilen bulgular, CML ve MGO gibi diyetsel AGE'lerin, dolaşımdaki AGE düzeylerine katkı sağladığını göstermektedir (Sevilla, Contreras, ve Novakofski, 2016).

AGE'ler, endojen şekilde oluştuğu gibi besinler ve sigara aracılığı ile ekzojen olarak oluşum gösterebilmektedir. Ekzojen biçimde oluşum gösteren AGEs gıdaların yapısı ile ilgili olup, besinlerin karbonhidrat, protein ve yağ içeriğinden etkilenmektedir. Besinlere uygulanan işlemler de AGE'lerin oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır

(Sharma, vd., 2015). Besinlerin bileşim içeriklerine göre AGE oluşum miktarları protein> yağ> karbonhidrat şeklinde sıralanmaktadır (Erim, 2019).

AGE miktarının en yüksek olduğu besin grubunun yağ grubu olduğu belirlenmiştir. Et grubundaki AGE miktarı yağ grubuna göre daha düşüktür, buna rağmen yağ grubuna göre et grubu tüketimi daha fazla olduğu için AGE alım miktarının önemli bir kısmını et grubu oluşturmaktadır (Goldberg vd., 2004).

Kırmızı et ile beyaz et kıyaslandığında kırmızı etin beyaz ete oranla daha yüksek miktarda AGE içerdiği gözlemlenmiştir. Balıketi ise diğer et çeşitlerine göre çok daha az miktarda AGE içermektedir. Yumurta ve kuru baklagiller ise bu grup içerisinde en düşük AGE içeriğine sahip olan besinlerdir. Pişirme yöntemlerinin farklılığına göre de besinlerin içeriğindeki AGE miktarları değişebilmektedir. Örneğin, haşlama kırmızı et kızarmış tavuk etine kıyasla daha az miktarda AGE içermektedir (Uribarri, 2010).

Yağlı etler yağsız etlere göre daha yüksek oranda AGE içerirken, yağsız etler ve derisiz tavuk eti yüksek kuru ısıya maruz kaldığında çok yüksek miktarda AGE oluşumu olduğu gözlemlenmektedir (Chen ve Smith, 2014).

Tavuk etine uygulanan ısı işlemlerden kızartma ve kavurma, haşlanma ve buğulama işlemine göre 4 kat daha fazla AGE içermektedir (Goldberg vd., 2004).

Et grubu içerisinde yer alan peynirler de yüksek miktarda AGE içeriğine sahiptir. Bunun sebebi yüksek sıcaklıkta işlem görmeleri sonucunda nem içeriğinde düşüş yaşanmasıdır. Yağ oranı yüksek olan ve yıllandırılmış peynirler, daha az yağlı peynirlerden daha yüksek miktarda AGE içerir. Bunun yanı sıra su içeriği yüksek olan süt ve yoğurt gibi besinler AGE içeriği bakımından fakirdir. Tam yağlı süt ve yoğurtlarda da durum aynı şekildedir (Uribarri, vd., 2010). Yağ miktarı yüksek olan parmesan peynirinin, yağ miktarı düşük olan mozzarella peynirine oranla AGE miktarının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Pişirmede uygulanan ısı işlemler besinlerdeki AGE üretimine katkı sağlar, buna rağmen peynir gibi pişirilmemiş besinlerde de AGE miktarı yüksektir. Bunun nedeninin pastörizasyon işlemi ve peynirlerde uygulanan bekletme süresi (örneğin küflendirme veya yıllandırma) sırasında meydana gelen AGE oluşumundan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Ahmed vd., 2005).

Et ve yağ grubuna kıyasla karbonhidrat grubunda AGE miktarı daha düşüktür. Bunun nedeni bu besinlerdeki su içeriği, yüksek antioksidan kapasitesi ve vitamin seviyesinin fazla olmasıdır. En yüksek AGE seviyesi kuru ısı işlemi gören cips, kraker ve kurabiye gibi besinlerde bulunmaktadır. Bu besinlerdeki AGE miktarının yüksek olmasının nedeni içerisine tereyağı, peynir ve fıstık gibi malzemelerin eklenmesi ile açıklanmaktadır (Uribarri vd., 2010).

Sebze ve meyveler düşük miktarlarda AGE içeriğine sahiptir. Bunun sebebi az miktarda yağ ve protein bulunması bunun yanında yüksek miktarda su içermeleridir. Aynı zamanda sebze ve meyveler antioksidanlar tarafından çok zengindir. Antioksidanların besinlerde bulunan AGE içeriğini düşürdüğü tahmin edilmektedir. Sebze ve meyvelerin dondurulması, konserve edilmesi veya sularının sıkımı AGE içeriklerini etkilememektedir. Meyvelerin kurutulması ise AGE miktarını artırır. Ancak hayvansal kaynaklı besinlerle karşılaştırıldığı zaman kuru meyvelerin AGE içerikleri oldukça düşük miktardadır (Uribarri, vd., 2010).

Batı diyetinde sıkça tüketilen asitli içeceklerde, tatlandırıcı olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubu AGE oluşumunu uyarmaktadır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanılarak hazırlanan içeceklerin glikooksidasyon riski oldukça yüksektir (Lo vd., 2008).

## **2.8. AGE'ler ve Sağlık Üzerine Etkileri**

AGE üretilmesi doğal koşullar altında yavaş ilerleyen bir aşamadır fakat DM (diyabet), hiperlipidemi, hiperglisemi, inflamasyon, ateroskleroz ve böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar başta olmak üzere bazı nörodejeneratif hastalıklar AGE oluşum sürecini ve birikimini hızlandırmaktadır (Arı, 2008). Farklı birçok hastalık patafizyolojisi AGE'lerin oluşumu ile ilgilidir ve hastalığın prognozu üzerinde negatif etkileri görülmektedir (Miyata vd., 1996).

Diyetsel AGE'lerin zaman içerisinde vücutta giderek artan birikimi farklı birçok kronik hastalığı da beraberinde getirmektedir. Son yıllardaki araştırmalar AGE birikimi sonucunda oksidatif stresin ve sinir hücrelerinde oluşan zararların giderek arttığı gözlemlenmiştir. Bu birikim sonucu artan sinir hücrelerindeki hasarlar ve oksidatif stres nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar reaksiyonlar, yaşlanma,

böbrek hastalıkları, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları, diyabet ve kanser gibi çeşitli sağlık sorunlarını meydana getirmektedir (Wei vd., 2018).

AGE'ler biyolojik olarak organizmayı iki farklı mekanizmayla etkilemektedir. Bu mekanizmalardan birincisi canlıdaki protein yapısına zarar vermek ve ikinci olarak da hücresel disfonksiyona ve doku hasarına sebep olacak enflamasyona sebep olmaktadır (Cooke, 2017). AGE reseptörleri de bu sürece hız kazandırmaktadır. AGE'lerde reseptör hem kronik hem de akut hastalıklarda oksidatif stres ve enflamasyonu tetikleyerek olumsuz sonuçlar yaratabilmektedir (Yamagishi, 2011).

Sağlıklı bireylerde serum AGE yoğunluğu insülin direnci, yaş, oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar ile pozitif ilişki içerisinde (Poulsen, vd., 2013).

Araştırmaların başında yüksek AGE içeriğine sahip diyetlerin, diyabetin yan etkilerinin gelişimi ile ilişki içerisinde olabileceği, in vivo şartlarda yüksek kan glikozu değerlerinin bir sonucu olarak AGE'lerin meydana geldiği kanısına varılmıştır. Son çalışmalara bakıldığında ise besinlerle vücuda alınan AGE'lerin çeşitli hastalıkların yanı sıra insülin direnci ve diyabet gelişimiyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Vlassara ve Striker, 2011).

GO ve MGO biyolojik açıdan aktif ve küçük organik moleküllerdir. Diyabet hastalarında bu organik moleküllerin konsantrasyonlarının daha yüksek seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir (Mahar vd., 2010). Yapılan son çalışmalar, insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile MGO düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Nowotny vd., 2015).

Farelerle yapılan bir çalışmaya göre, yüksek AGE seviyelerine sahip diyetlerin farklı diyabet tiplerinin (Tip 1 ve Tip 2 diyabet) gelişmesi ve diyabetin yan etkileri arasında bir bağlantı olabileceği tahmin edilmektedir. Tip 1 diyabete sahip olan farelere, uzunca bir süre AGE miktarı düşük düzeye sahip olan diyetler verilmiş ve obezlik bulunmayan yavru ratlarda Tip 1 diyabetin engellendiği görülmüştür (Peppia vd., 2003). AGE içeriği yüksek diyetle beslenen ratlarda ise bir süre sonra insülin salınımının bozulduğu ve  $\beta$ -hücre oluşumunun gerçekleştiği bildirilmiştir (Coughlan vd., 2011).

AGE miktarı açısından düşük düzeye sahip diyetler ile uzun süre boyunca beslenmesi gerçekleştirilen Tip 2 diyabetli ratların insüline duyarlılığı pozitif anlamda etkilenmiştir. Diğer bir yandan yüksek AGE içeriğine sahip fakat standart yağ oranı

bulunan bir diyet kullanıldığında benzer etkiler görülmemiştir. Bu konu ile ilgili bütün araştırmalar, sağlığa önemli derecede zarar verecek beslenme biçiminin yüksek AGE ve yağ içeriğine sahip diyetler olduğunu göstermektedir (Hofmann vd., 2002).

Obez olmayan ratlara diyet AGE'leri verildiğinde, Tip 1 diyabet oluşumunun hızlandığı gözlemlenmiştir. Diyetteki AGE'lerin pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin yapısında hasar meydana getirdiği tahmin edilmektedir. Buna bağlı olarak vücuttaki fruktoz birikimi MGO oluşumuna yol açmaktadır (Tan vd., 2010).

Diyabetik fare modellerinde, düşük AGE miktarına sahip diyetlerin diyabetik nefropatinin gelişiminin önüne geçtiği belirtilmiştir (Poulsen vd., 2013). Diyabetik hastalardaki retinopati oluşumunda da glikasyon son derece önemli bir rol oynamaktadır (Yamagishi vd., 2008).

Besin kaynaklı AGE'ler, vücuttaki AGE yükünün artmasına katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda diyet kaynaklı AGE'ler, diyabet için risk faktörü olan enflamasyon ve oksidatif stresle ilişki içerisindedir (Chao vd., 2010).

Diyabetin kronik komplikasyonlarından farklı olarak İltihaplı Romatizma gibi bağ dokusunda meydana gelen hastalıklarda, Alzheimer gibi nörolojik hastalıklar ile son dönem böbrek yetmezliği (end stage renal disease, ESRD) gibi çok çeşitli patolojik durumlar sonucunda da AGEs'e rastlanılmaktadır (Singh vd., 2001).

AGE oluşumu uzun sürede gerçekleşen bir süreçten oluşmasından dolayı çoğunlukla uzun ömürlü proteinleri etkilemektedir. Proteinlerdeki amino asitlerden lizin, histidin ve arginin glikasyona karşı son derece hassastır. ESRD gibi hastalıklarda yüksek seviyelerde AGE oluşumu meydana gelmektedir ve bu durum sonucunda nükleik asit ve lipid bileşenleri AGE oluşumuna katılım sağlamaktadır (Singh vd., 2001). Kıkırdak gibi uzun ömürlü proteinler de AGE oluşumuna daha yatkındır. AGE'nin ömrü olduğu proteinin ömrüyle belirlenir. Bu nedenle kıkırdak gibi dokularda biriken AGE'ler de çok uzun ömürlü olmaktadır (Verzijl vd., 2000). Kısa ömürlü AGE ise protein yapısının ömrü bitince süzülerek böbreklerden atılmaktadır (Miyata vd., 1998).

Böbrekte meydana gelen herhangi bir hasar veya bozukluk sonucunda AGE seviyelerinde yükseliş gözlemlenmekte ve artışa bağlı olarak üremik komplikasyonlar görülebilmektedir (Demirel ve Yıldırım, 2018). Sağlıklı bireyler ile böbrek hastalığı olan bireylerin kıyaslandığı bir araştırmada, çalışmaya katılan tüm bireylere dört hafta

süresince düşük AGE içeriğine sahip bir diyet modeli uygulanmıştır. Araştırma sonucunda, uygulanan diyetin oksidatif stres ve enflamasyon üzerinde pozitif anlamda ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Vlassara vd., 2009).

Yaşlanma sonucunda böbrek fonksiyonlarında azalma ve bozulmalar meydana gelmesiyle birlikte AGE'lerin parçalanma ürünleri artış gösterir ve geri dönüşümü olmayacak şekilde böbrekler de başta olmak üzere birçok organın işlevlerinin bozulmasına sebep olmaktadır (Suji ve Sivakami, 2004).

Yaşlanma, artan oksidatif stres ve AGE oluşumuyla bağlantı içerisinde olan bir zaman dilimidir (Cai vd., 2007). AGEs ilk etkilerinin büyük bir kısmını kollajen veya lens kristalleri gibi uzun ömürlü protein yapılarında göstermeleri nedeniyle yaşlanma aşamasına ve bu sürecin hızlanmasına katkı sağlar (Arı, 2008). Proteinler, oksidatif stresin artması nedeniyle normal yaşlanmada yeteri kadar onarım gerçekleştirememektedir. Bu durum ise organ ve sistemlerde görülen hasarların iyileştirilmemesine ve işlevlerinde bozulmalara yol açmaktadır, AGE'lere maruz kalan proteinler de yaşlanma sürecine katkıda bulunmaktadır (Luevano-Contreras ve Novakofski, 2010). Proteinlerin hasar görerek AGE oluşumuna katkı sağlaması sonucunda yara iyileşmesinin azaldığı da bilinmektedir (Peppia vd., 2003).

AGE'ler deride oksidatif stres oluşumunun artmasına yol ve kollojenlerin çapraz bağlanmasında rol oynayarak erken yaşlanmaya sebep olmaktadır (Stirban, Gawlowski, ve Roden, 2013). Deri moleküllerinin içerisinde biriken AGE'ler, derinin elastikliğinin azalarak yok olmasına sebep olurlar. (Cai vd., 2007).

Dermal AGE seviyelerindeki artışın damarlardaki yaşlanma ile ilgili bir belirteç olabileceği öngörülmektedir. Bu durum kardiyovasküler sistemde de etkisini göstermektedir. Kollajen ve elastin yapılarında meydana gelen çapraz bağlanmalar sonucu oluşan ürünler kalp ve damarlarda esnekliğin azalarak kırılabilirliğin artmasına yol açmaktadır. Damar duvarları kalınlaşarak miyokardiyal disfonksiyonun gelişine neden olabilmektedir (Lakatta ve Levy, 2003). AGE'ler oluşturdukları bu çapraz bağlar sonucunda birçok proteinin yapısını bozarak hücre ve dokulara zarar vermektedir. Ekstraselüler matrikste birikimleri gerçekleşirken bir yandan da reseptörlerine (RAGE) bağlanarak kardiyovasküler sistemde oksidatif stres ve enflamasyon meydana getirirler (Arı, 2008).

Proteinlerin yanı sıra nükleik asitlerin amino grupları da non-enzimatik glikasyondan etkilenmektedir ve bu durum sonucunda DNA'da oluşabilecek modifikasyonun proteinlerde oluşacak modifikasyondan çok daha ciddi sonuçlar ortaya çıkaracağı tahmin edilmektedir (Singh vd., 2001).

Vücutta artan AGE seviyesi kolon yapısına da etki etmektedir. Yapılan bir araştırma, 2 hafta boyunca yüksek AGE diyeti uygulanmasının, bireylerde kolonik bakteri profilini değiştirmek için yeterli olduğunu göstermektedir. Yüksek miktarda Amadori ürünlerinin (AGE öncüleri) alımı bifidobakteriyel büyüme ile olumsuz bir ilişki içerisindedir (Seiquer, vd., 2014).

AGE seviyesindeki artışın nörodejeneratif hastalıkların meydana gelmesiyle bağlantılı olduğu da birçok araştırmaya konu olmuştur. Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklar bunlardan bazılarıdır (Perrone ve Grant, 2015). Artan oksidatif stres sebebiyle beyinde AGE oluşumu gözlemlenmektedir. Yükselmiş AGE miktarı ise oksidatif stresin artmasına neden olur ve pozitif geri beslemeli bir sirkülasyon ortaya çıkarak beyin hücrelerinde oksidasyona bağlı zararı artırır (Kouidrat vd., 2015). Yapılan bazı klinik çalışmalarda, AGE'den kısıtlı diyetin, dolaşımdaki AGE seviyesini ve DM (Diabetes Mellitus) ve Alzheimer komplikasyonlarını azalttığı gözlemlenmiştir (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010).

AGE'lerle ilgili yapılan farklı bir araştırma sonucu elde edilen diğer bir ilginç bulguda çocuklarda insülin direnci, oksidatif stres veya enflamasyon oluşmasına rağmen plazma AGE yoğunluğuyla obezitenin ters orantılı olduğu gözlemlenmiştir (Sebekova vd., 2009). Bu çalışmanın bir benzeri yetişkinlere uygulanarak yapılmış ve çalışmada AGE ile yağ kütlesi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durumun AGEs'in yağ dokuda birikmesi ve tekrar yağ dokuda metabolizasyonundan kaynaklı olabilme ihtimali bildirilmiştir (Poulsen, vd., 2013).

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda çok sık rastlanan jinekolojik hastalıklardan biridir. PKOS hiperandrojenizm, çok sayıda kist içeren yumurtalıklar, oligomenore hatta amenore ile karakterize bir hastalıktır (Shannon ve Wang, 2012). PKOS'lu kadınların kan dolaşımındaki AGE miktarında ve yumurtalaktaki AGE'lerin RAGE gibi pro-inflamatuvar reseptörlerinin ekspresyonunda bir yükselme olduğu gözlemlenmiştir (Diamanti-Kandarakis vd., 2007). PKOS'lu hastalara AGE içeriği düşük diyetlerin uygulanması, oksidatif stres belirteçlerinin

azalmasına ve aynı zamanda hormonal ve metabolik gelişimlerin olumlu yönde etkilenmesine katkı sağlamaktadır (Tantalaki vd., 2014). Dişi ratlar üzerinde gerçekleştirilen farklı bir çalışmada, AGE içeriği yüksek diyetlerin glikoz, insülin ile testosteron düzeylerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Chatzigeorgiou vd., 2013).

Yaşam süresi boyunca AGE alımının azaltılması oksidatif stres oluşumunu ve AGE birikiminin seviyesini düşürmektedir. AGE içeriği yönünden zengin diyetlerin kısıtlanması, yaşa bağlı hastalıkların önlenmesinde yeni bir yöntem olarak kullanılabilir (Cai vd., 2007).

## **2.9. AGE Oluşumuna İlişkin Tedavi Yöntemleri**

AGE oluşumunun ve etkilerinin, çapraz bağ oluşumunun engellenmesinde farklı tedavi yöntemleri denenmiştir. Bu yöntemlerden bazıları aşağıdaki gibidir:

- AGE oluşumunun inhibe edilmesi (Aminoguanidin, OPB-9195, LR türevleri, pridoksamin)
- Çapraz bağ kırıcılar (PTB, ALT-711, 'Piridinyum-3-[[2-( metilsülfonil) hidrazino] karbonil]-1-[2-okso-2-2-tiyenil)etil]-klorür'(TRC4186), '3-benziloksikarbonilmetil-4-metil-tiyazol-3-iyum bromür' (C36)
- RAGE'lerin bloke edilmesi (sRAGE, RAGE antikorları)
- AGE klirensi (Lizozim)
- Ekzojen kaynaklı AGE'lere maruziyetin düşürülmesi (Beslenme şeklinde değişiklik yapılması, AST-120)
- Antioksidan aktivitesinin artırılması veya metal şelasyon özelliği gösteren maddeler (aspirin, ibuprofen, indometazin, D-penisilamin, desferoksamin ve flavonoidler ve piaglitazon)
- Diğer farklı yöntemler (Aldoz redüktaz inhibitorleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, metformin, tiamin ve benfotiamin) (Wautier ve Guillausseau, 2002).

AGE oluşum ve tedavisinde kullanılan doğal ve yapay maddeler, kullanılma yöntemleriyle birlikte Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3:** AGE Oluşum ve Tedavisinde Kullanılan Doğal ve Yapay Maddeler (Yılmaz ve Karabudak, 2016).

İlaç/Ajan	Kaynağı	Yöntem
<u>Viteksin ve İzoviteksin</u>	<u>Soya fasülyesi</u>	• Serbest radikalleri temizler, metal iyonlarını yakalar.
<u>C ve E vitamini</u>	<u>Meyveler</u>	• E vitamini, <u>malondialdehit</u> oluşumunu <u>inhibe</u> ederek protein <u>glikasyonunu</u> engeller.
<u>Timokinon</u>	<u>Çörek otu</u>	• <u>Glikasyonun</u> erken evresinin <u>inhibisyonunu</u> sağlar. • Son <u>Amadori glikasyonunun</u> <u>inhibisyonunu</u> sağlar.
<u>Epigallokateşin gallat</u>	<u>Yeşil çay</u>	• Fizyolojik koşullar altında MGO engeli oluşturur.
<u>Rutin</u>	<u>Domates</u>	• <u>Glikoz oto-oksidasyonunu</u> <u>inhibe</u> eder. Serbest radikalleri ve metal iyonunu yakalar ve temizler. Reaktif <u>dikarbonil</u> ve reaktif oksijen türlerini engeller.
<u>Mikroalg özü</u>	<u>Klorella ve diyatom Nitzschia laevis</u>	• <u>Anti-glikasyon</u> özelliklerinin <u>karotenoidler</u> ve <u>çoklu doymamış yağ asitlerinden</u> kaynaklı olduğu düşünülmektedir.
<u>B<sub>1</sub> ve B<sub>6</sub> vitamini</u>	<u>Tam taneli tahıllar</u>	• Protein- <u>Amadori</u> ara ürünlerinin protein-AGE ürünleri şeklinde bozulmasını önler. • AGE oluşumunu önler ve <u>hiperlipidemi</u> yi azaltır.
<u>Aspirin</u>	<u>Yapay</u>	• Bir proteinin serbest amino gruplarını <u>asetile</u> ederek <u>glikasyonu</u> <u>inhibe</u> eder, böylece indirgeyici şekerlerin bağlanmasını bloke eder.
<u>Aminoguanidin</u>	<u>Yapay</u>	• Erken <u>glikasyon</u> ürünlerinin türevleri ile reaksiyona girer (3-deoksiglulozon). • <u>Lipid peroksidasyonunu</u> ve oksijen kaynaklı <u>apoptozu</u> <u>inhibe</u> eder. Çapraz bağ oluşumunu önler
<u>Penisilamin</u>	<u>Penisilinin aminoasit metaboliti</u>	• <u>Amadori ürünlerinin</u> oluşumunu azaltarak AGE düzeyini düşürür.

## 2.10. AGE Azaltma Yöntemleri

Son yıllarda değişen yaşam şartları sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam koşullarının önemli derecede artmasına yol açmıştır. Bu durum ekzojen AGE alımının artmasıyla birlikte AGE oluşum miktarını da arttırmıştır (Vlassara, vd., 2017). AGE oluşumunda birçok farklı mekanizma çeşidinin rol alması AGEs'in heterojen bir yapı şekline sahip olmasına sebep olmaktadır. Bu yollardan farklı olarak diyet ile birlikte alınan besinler ve tütün ürünleri de reaktif AGE yapılarını içerisinde bulundurmaktadır (Huebschmann vd., 2006).

Günümüzde ekzojen kaynaklı AGE oluşumunu ve alımını azaltmak için farklı yöntemler uygulanmaktadır. Yüksek nem oranı, kısaltılmış pişirme süresi, düşük derecelerde pişirme sıcaklıkları ya da limon suyu, sirke gibi asit içeriği yüksek bileşenlerin tüketimi ile gıdalardaki AGE oluşumunun düşürülebileceği bilinmektedir. Yaygın olarak yağların, yağ oranı yüksek kırmızı etlerin, işlenmiş gıdaların ve atıştırmalıkların tüketiminin azaltıldığı; sebze, meyve, tam tahıl, kuru baklagiller, yağsız et ve balık gibi gıdaların tüketiminin arttırıldığı bir besin düzeninin oluşturulması yalnızca AGE alımını azaltmakla kalmaz bu sayede bireyleri olası hastalık risklerine karşı korur (Yılmaz ve Karabudak, 2016).

Vücutta oluşan AGE'lerin dışında besinlerde de AGE oluşumu gerçekleşmektedir. AGE'ler hayvan kaynaklı çiğ gıdalarda doğal olarak bulunmakta ve pişirme oluşum miktarı da artmaktadır. Özellikle ızgara, kızartma ve kavurma gibi pişirme yöntemleri AGE oluşumunu etkilemektedir (Vlassara ve Uribarri, 2004).

Besinlere uygulanan ısı işlemin yüksek sıcaklıklara ulaşması ve uygulanan işlemdeki nem miktarının azalmasıyla AGE miktarı artış gösterir (Goldberg vd., 2004). Besinlerdeki AGE miktarları karşılaştırıldığında yüksek ateşte pişirmenin (ızgara ve kızartma) AGE seviyesini arttırdığı, düşük ateşte, kısa süreli ve bol suyla pişirmenin ise AGE miktarını düşürdüğü tespit edilmiştir (Huebschmann vd., 2006). Kuru ısıda pişirilen hayvan kaynaklı besinlerin AGE miktarlarının önemli oranlarda artış gösterdiği gözlemlenmiştir (Ahmed vd., 2005).

Etlerle vücuda alınan AGE miktarını farklı yöntemler ile azaltmak mümkün olabilmektedir. İlk ve en etkili yöntem kuru ısı yerine nemli ısıda pişirme işleminin uygulanmasıdır. Bir başka yöntem olarak çiğ etler asidik ortamda (limon suyu, sirke, şarap) marine edilebilir, böylece yüksek miktarda AGE oluşumu engellenmektedir. Diğer alternatif yöntem ise diyetle tüketilen kırmızı et miktarını azaltarak balık ve kuru baklagiller miktarını arttırmaktır (Goldberg, vd., 2004). Şeker içeriği bakımından yüksek değerlere sahip olan süt ve süt ürünlerinden de içerdiği AGE miktarlarından dolayı uzak durulması alınan AGE miktarını azaltmaktadır (Uribarri, vd., 2010).

AGE inhibitörleri sentetik bileşikler ve doğal ürünler olarak temel iki gruba ayrılmaktadırlar. AGE inhibitörlerinin amacı inhibe edici mekanizmaları ile proteinlere şeker bağlanmasının engellenmesi, glikooksidasyon aşamasında oluşan reaktif dikarboniller, serbest radikaller ve azot türleri gibi birçok ara ürünün tutulması veya atılması yoluyla, glikooksidasyon ve oksidatif stresin azaltılması ve oluşan AGE çapraz bağlanmalarını yıkmaktır (Verzolloni vd., 2011)

Bazı besinlerin sahip olduğu antioksidanlar AGE inhibitörü özelliği göstererek AGE oluşumunu önleyebilmektedir. Antioksidanlar oksidasyonu engelleyici maddelerdir. Limon ve sirke antioksidan açısından zengin besinlerdir. Sulu ısıda pişirilen etlerin (güveç ve yahni) tüketimiyle AGE artışının yaklaşık %50 oranında azaldığı gözlemlenmiştir (Uribarri vd., 2010).

Domates salçasından elde edilen rutin adlı etken maddenin oksidasyonu ve glikasyonu baskıladığı bilinmektedir (Kiho vd., 2004). Yeşil çay özütünde yüksek oranda bulunan

tanen (flavonoid) maddesinin AGE oluşumunu inhibe edebileceği tespit edilmiştir (Babu vd., 2007). Polifenollerin antioksidan aktiviteleri kimyasal yapılarına bağlıdır. Flavonoidlerin antiglikatif etkileri yapı-aktivite ilişkileri ile yakından ilgilidir. Genel olarak, flavonlar birkaç istisna haricinde flavonoller, flavononlar ve izoflavononlar ile kıyaslandığında AGE'lerin oluşumu üzerinde daha güçlü inhibitör etki gösterirler (Wu ve Yen, 2005). Kahve tüketimi ile Tip 2 diyabet riskinde azalma arasında bir ilişki kurulmuştur. Kahve, AGE'lerin baskılanmasında kullanılan doğal bir önleyici kaynağı olarak önerilmektedir (Verzolloni vd., 2011).

Pridoksamin, B vitaminleri ailesine dâhil olan B<sub>6</sub> vitamininin türevidir. Pridoksamin, glikatlanmış proteinlerden AGE'lerin üretilmesini ve AGE'lerin oluşumunda patojenik ara ürünler olan reaktif karbonil bileşikleri tutarak inhibe etmektedir (Turgut ve Bolton 2010).

Yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bazı antihipertansif ilaçların, anti-AGE etkileri olduğu düşünülmektedir. Kan basıncını düşürmenin dışında böbrek hasarına karşı koruma sağladığı gösterilen Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARBs) ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEIs) anti-AGE etkisi gösterebilmektedir (Nangaku vd., 2003).

Fiziksel aktivitenin artırılması egzersiz ve spor yapmak dolaşımdaki AGE konsantrasyonu oranını düşürmektedir. Yapılan bir çalışmada egzersiz yaptırılan diyabetik farelerde, sedanter ve diyabetik farelere kıyasla AGE seviyelerinde düşüş yaşandığı gözlemlenmiştir (Vlassara, Woodruff, ve Striker, 2017).

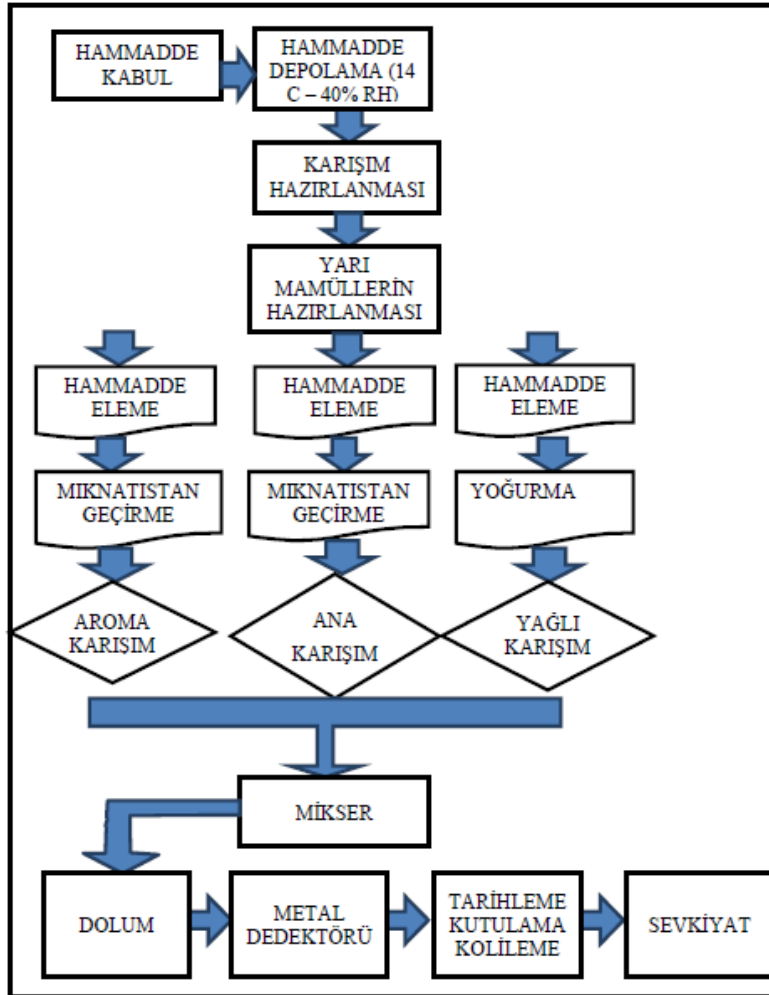
Yapılan bir çalışmada, vejetaryenlerin AGE plazma düzeylerinin, geleneksel-karışık Batı beslenme şeklini benimseyenlere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Krajcovicova-Kudlackova, 2002).

Yapılan bazı araştırmalar sigara dumanının AGE içeriği bakımından önemli bir kaynak olduğunu vurgu yapmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda sigara içen bireylerin kanında AGE konsantrasyonunun önemli derecede arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte sigara kullanan diyabetlilerin arter ve göz merceklerinde daha yüksek miktarda AGE olduğu görülmüştür (Peppia vd., 2003).

## 2.11. Hazır Toz Çorbalar

Hazır karışım çorbaları; hububat ve bunlardan elde edilen unlar, nişasta, bakliyat ve bakliyat unları, kurutulmuş sebzeler, yoğurt, kurutulmuş süt ürünleri, maya özütü, kurutulmuş et, tavuk eti veya et ürünleri, tuz, baharat ve bitkisel yağ gibi malzemelerin farklı şekillerde birbirleriyle karışımı sonucunda elde edilerek tüketicinin seçimine sunulan kurutulmuş gıdalardır (Karapınar ve Gönül, 1989). Hazır çorbalar farklı ürünler içermektedir. Bu ürünlere; kurutulmuş et veya sebze içermeyen ya da, yağ içeriği çok yüksek miktarlarda olan çorba bazları, yemeklere lezzet vermek amacıyla eklenen tavuk ve sığır bulyonları, kısa sürede yenilebilir hale gelen çabuk çorba karışımları örnek olarak verilebilir (Binsted ve Dewey 1970).

Hazır toz çorbaların üretim aşamaları Şekil 2.6’da verilmiştir (Apaydın, 2015).



Şekil 2.6: Hazır Çorba Üretim Aşamaları

Son yıllarda tüm dünyada; taşıma ve saklama şartlarının kolaylığı ve konserve halinde bulunan çorbalar ile kıyaslandığında hacminin düşük olması sebebiyle hazır toz çorbalar daha çok tercih edilen alternatif gıdalardır. Hazır toz çorbalar üzerine yeterli miktarda su ilave edildikten sonra kısa bir süre içerisinde kaynatma işlemiyle yenilebilir duruma getirilen pratik besinlerdir.

Hazır çorba, kurutulmuş sebzeler ve et, baharatlar, un, makarna, süt tozu ve diğerleri gibi bileşenlerin karışımından yapılan işlenmiş bir gıda türüdür. Bu tür yiyecekler pratiktir, hazırlaması kolaydır ve günümüz yaşam tarzlarına uyar. Bazı hazır çorbalar ambalaj türlerinin çeşitliliğine göre sıvı veya macun formunda da bulunabilmektedir. Tüketmek için su ile karıştırılırlar. Mikrodalgada veya fırında ısıtılabilirler. Bu faktörlere ek olarak, kuru gıda sektörü, özellikle çorbalar, çeşitlendirilmiş tatların çekiciliği nedeniyle tüketici sayısını arttırmaktadır (Martins vd., 2013; Louzada vd., 2015 ).

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada hazır toz çorba ürünlerindeki AGE miktarlarının yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tespiti amaçlanmıştır.

#### 3.2. Araştırma Zamanı, Yeri ve Örnekler

Araştırma, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi'nde, Ekim 2020'de yapılmıştır. Bu çalışmada, İstanbul'daki farklı marketlerden toplanmış ve sık tüketilen 30 farklı çeşit hazır toz çorba ürünü kullanılmıştır.

#### 3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Glioksal

Metilglioksal

Hidroklorik Asit

Asetonitril ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )

Sodyum Hidroksit

4-nitro-1,2-Feniladamin

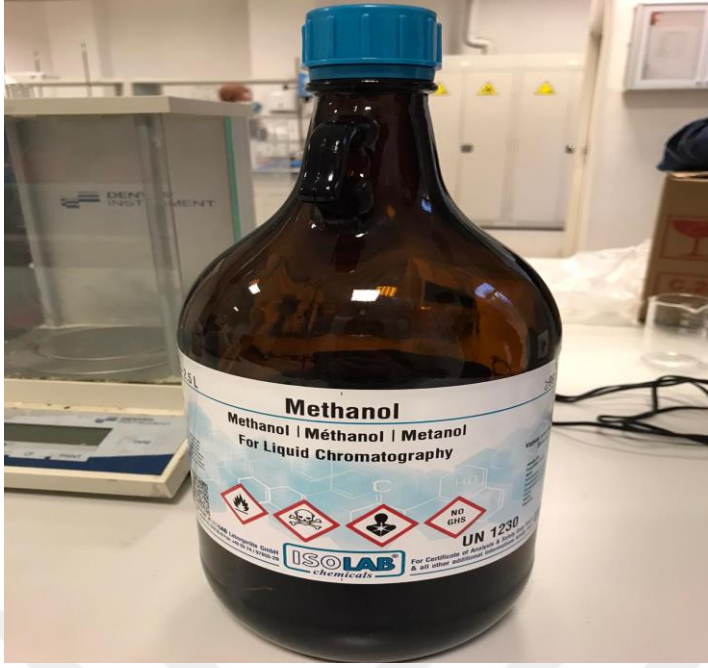
Sodyum Asetat ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$ )

Methanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )

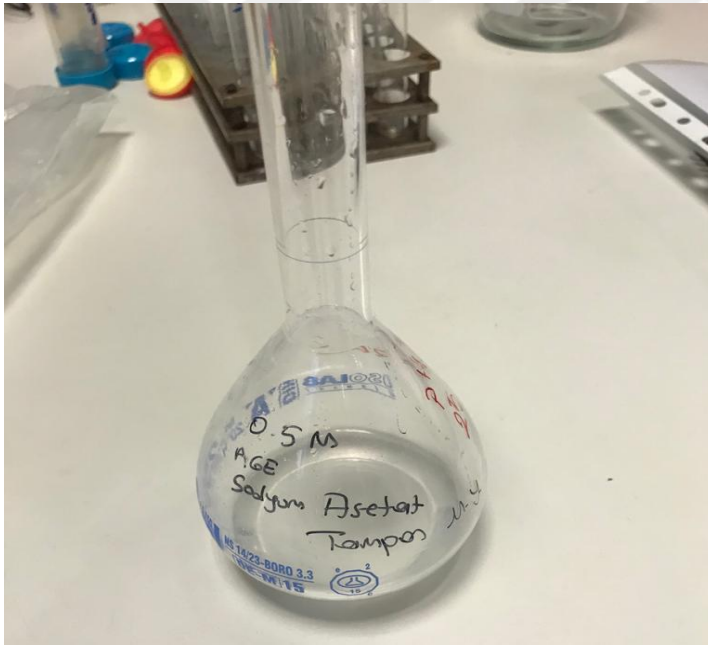
Deiyonize su

Asetik Asit ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )

Laboratuvarda kullanılan bazı kimyasal maddeler aşağıdaki şekillerde gösterilmektedir.



**Şekil 3.1: Methanol (CH<sub>3</sub>OH)**



**Şekil 3.2: Sodyum Asetat (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>)**

### 3.4. Kullanılan Cihazlar

HPLC (Shimadzu, LC 20 AT)

Analitik ters faz kolon (Agilent, Eclipse XCD-C18, 5 µm, 4,6x150 mm)

Analitik terazi (±0,0001 g hassasiyette)

Süzme sistemi ve 0,22 µm filtre

Su banyosu (WiseBath)

Vortex Karıştırıcı (FOUR E'S scientific)

pH metre (HANNA HI/2211PH/ORP Meter)

Santrifüj (Hitachi-CR22N)

Otoklav (Selecta Presoclave-II)

Otomatik pipet (AxyPet-Autoclavable)

Etüv (Mettler)

0,45µm CA filtre (Chromafil CA-45/25)

Laboratuvarda kullanılan bazı cihazların bazıları aşağıdaki şekillerde gösterilmektedir.



Şekil 3.3: Santrifüj (Hitachi-CR22N)



**Şekil 3.4: HPLC (Shimadzu, LC 20 AT)**



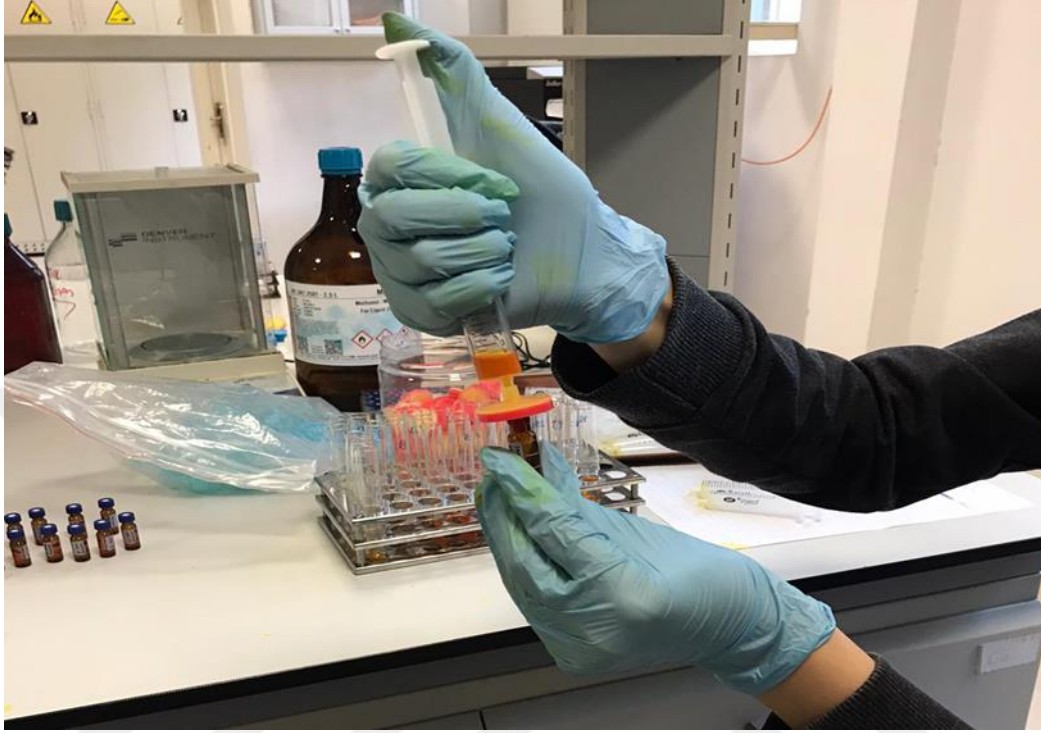
**Şekil 3.5: Su banyosu (WiseBath)**

### **3.5. Kullanılan Diğer Malzemeler**

Deney Tüpleri

Huni

Balon joje  
Erlanmeyer  
Falkon Tüp  
Beher



**Şekil 3.6: Laboratuvarda kullanılan genel malzemeler**

### **3.6. Örneklerin Hazırlanması ve Analizi**

Bu tez çalışmasında amaca hizmet edecek cihazlar ve malzemeler kullanılmıştır. Çalışmada hazır toz çorba örnekleri incelenmiştir. Kullanılan örnekler ve miktarları Tablo 2.6.1’de verilmiştir. Homojenize edilmiş 2 g toz halindeki örnekler, 50 ml’lik olan falkon tüplerinin içine koyularak üzerlerine 25 ml metanol ilave edildi. Hazırlanan numuneler parçalama cihazında 1 dakika boyunca tutularak homojen hale getirildi. Daha sonra santrifüj cihazında numuneler, 8000 rpm’de 5 dakika kadar santrifüj edildi. Numuneler santrifüj edildikten sonra süpernatantdan 0,5 ml alındı ve bu numunenin üzerine pH: 3 fosfat tampon ilave edildi. Bu işlem sonrasında türevlendirme işleminin gerçekleşmesi için üzerine 0,5 ml 4-nitro-1,2-phenylenediamine çözeltisinden (50 mg/50 ml Methanol) eklendi. Numuneler, 70 °C’de 20 dakika boyunca su banyosunda bekletildi. Son olarak numuneler 0,45 mikronluk selüloz asetat filtreden geçirildikten sonra HPLC cihazına verildi.

**Tablo 3.1: Numunelerin Listesi ve Miktarları**

Numune No	Numune İÇeriği	Miktarı
1	İşkembe	2 g
2	Kremalı Tavuk	2 g
3	Domates	2 g
4	Ezogelin	2 g
5	Yayla	2 g
6	Mercimek	2 g
7	şehriyeli Tavuk	2 g
8	Tarhana	2 g
9	Düğün	2 g
10	Kremalı Sebze	2 g
11	Ezogelin	2 g
12	Kremalı Domates	2 g
13	şehriyeli Tavuk	2 g
14	Tarhana	2 g
15	Yayla	2 g
16	Mercimek	2 g
17	Kremalı Mantar	2 g
18	Ezogelin	2 g
19	İşkembe	2 g
20	şehriyeli Tavuk	2 g
21	Kremalı Tavuk	2 g
22	Mercimek	2 g
23	Yayla	2 g
24	şehriyeli Tavuk	2 g
25	Domates	2 g
26	İşkembe	2 g
27	Kremalı Tavuk	2 g
28	Yayla	2 g
29	Ezogelin	2 g
30	Kremalı Mantar	2 g



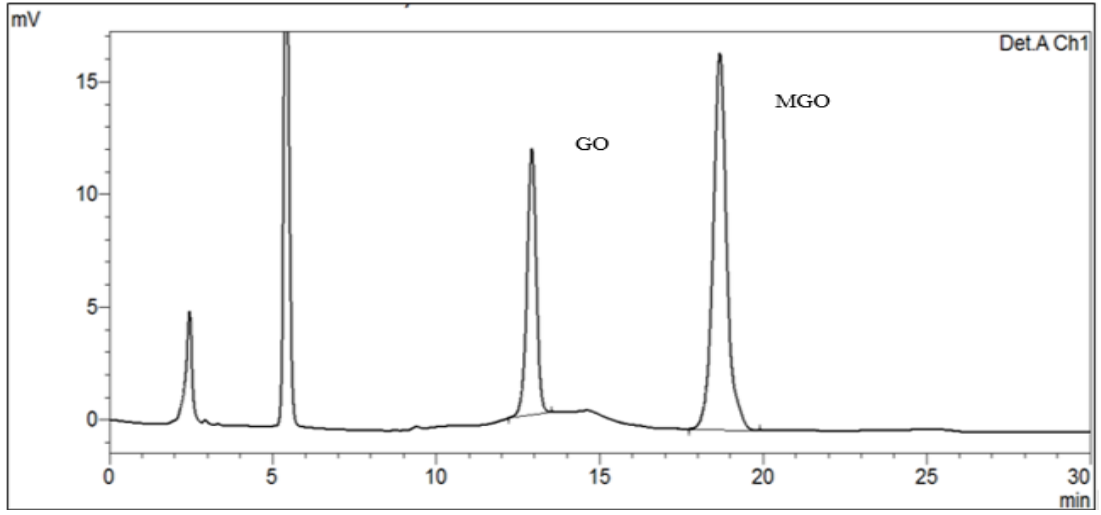
**Şekil 3.7: Çalışmada kullanılan hazır toz çorba örnekleri**

## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

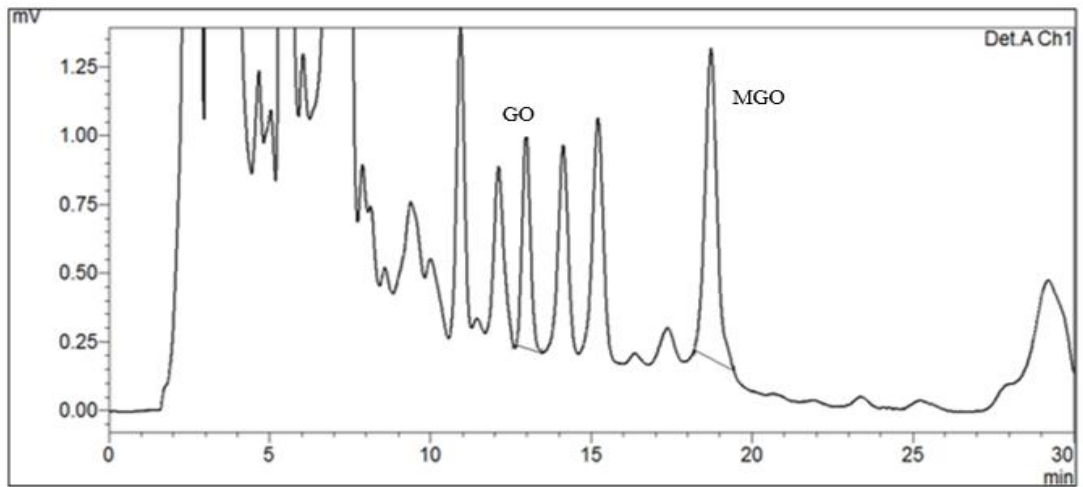
### BULGULAR

#### 4.1. Hazır Toz Çorba Örneklerinde AGE Sonuçlarının Belirlenmesi

Bu çalışmada 30 adet (İşkembe, Kremalı Tavuk, Domates, Ezogelin, Yayla, Mercimek, Şehriyeli Tavuk, Tarhana, Düğün, Kremalı Sebze, Kremalı Domates, Kremalı Mantar) hazır toz çorba örneği araştırılmıştır. HPLC yöntemiyle hazır çorba örneklerinin içerisinde bulunan AGE öncüllerinden GO ve MGO miktarları tespit edilerek ve Tablo 4.1’de belirtilmiştir. GO ve MGO standart ve örneğe ait kromatogramlar sırası ile Şekil 4.1 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



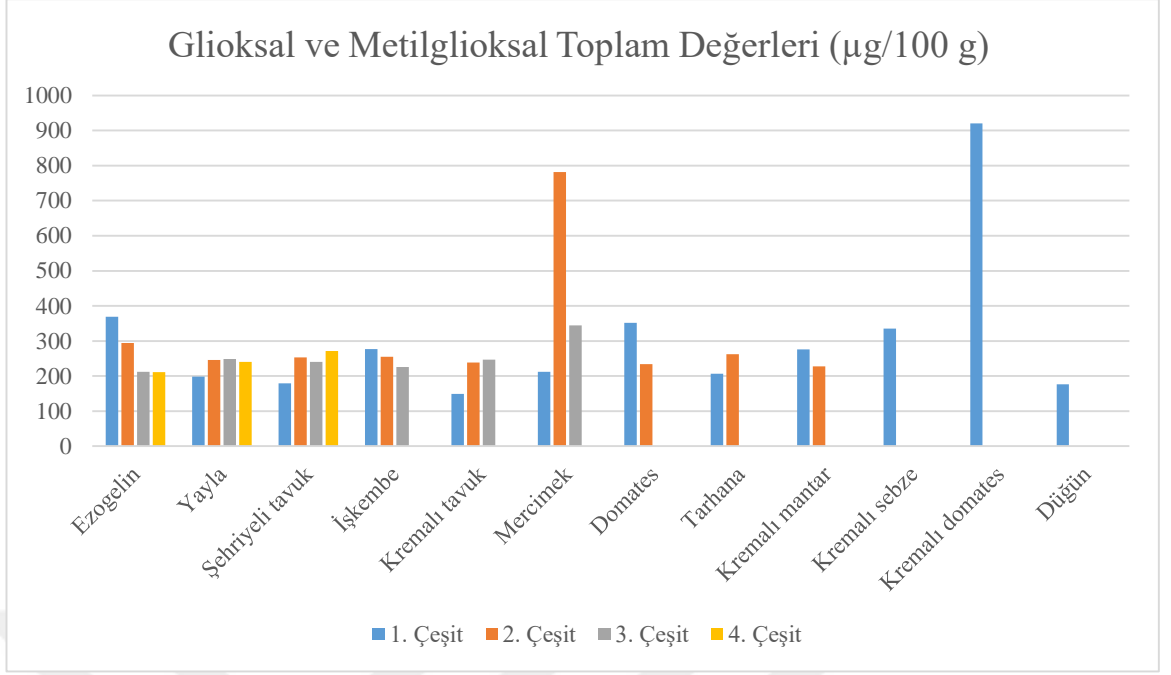
Şekil 4.1: Gliksal (GO) ve Metilgliksal (MGO) standart HPLC kromatogramı



Şekil 4.2: Gliksal (GO) ve Metilgliksal (MGO) örnek HPLC kromatogramı

**Tablo 4.1: orba rneklerinin GO ve MGO Miktarları**

<b>rnek</b>	<b>GO (µg/100 g)</b>	<b>MGO (µg/100 g)</b>
1. İşkembe	103,7±3,7	173,4±6,1
2. Kremalı Tavuk	83,7±2,9	65,8±2,3
3. Domates	155,5±5,5	196,3±6,9
4. Ezogelin	195,3±6,9	173,4±6,1
5. Yayla	136,5±4,8	61,8±2,2
6. Mercimek	140,5±5,0	71,8±2,5
7. Şehriyeli tavuk	129,6±4,6	49,8±1,8
8. Tarhana	140,5±5,0	65,8±2,3
9. Düğün	86,7±3,1	89,7±3,2
10. Kremalı Sebze	174,4±6,1	160,5±5,7
11. Ezogelin	189,4±6,7	104,7±3,7
12. Kremalı Domates	346,8±12,2	573,1±20,2
13. Şehriyeli Tavuk	180,4±6,4	72,8±2,6
14. Tarhana	143,5±5,1	118,6±4,2
15. Yayla	136,5±4,8	109,6±3,9
16. Mercimek	174,4±6,1	607,0±21,4
17. Kremalı Mantar	165,4±5,8	110,6±3,9
18. Ezogelin	146,5±5,2	68,8±2,4
19. İşkembe	137,5±4,8	117,6±4,1
20. Şehriyeli Tavuk	158,5±5,6	81,7±2,9
21. Kremalı Tavuk	155,5±5,5	82,7±2,9
22. Mercimek	116,6±4,1	228,2±8,0
23. Yayla	124,6±4,4	123,6±4,4
24. Şehriyeli Tavuk	189,4±6,7	81,7±2,9
25. Domates	132,6±4,7	101,7±3,6
26. İşkembe	150,5±5,3	75,7±2,7
27. Kremalı Tavuk	158,5±5,6	88,7±3,1
28. Yayla	130,6±4,6	109,6±3,9
29. Ezogelin	132,6±4,7	78,7±2,8
30. Kremalı Mantar	138,5±4,9	88,7±3,1



**Şekil 4.3: Hazır toz çorba örneklerinin Glioksal ve Metilglioksal toplam değerleri**

Yapılan analizler sonucunda, örneklerin GO miktarları  $83,7 - 346,8 \mu\text{g}/100\text{ g}$  aralığında bulunmuştur. En yüksek GO değeri 12. numune olan kremalı domates çorbasında ( $346,8 \mu\text{g}/100\text{ g}$ ) bulunurken, en düşük GO miktarı ise 2. numune olan kremalı tavuk çorbasında ( $83,7 \mu\text{g}/100\text{ g}$ ) bulunmuştur.

MGO miktarları ise  $49,8 - 607 \mu\text{g}/100\text{ g}$  aralığında tespit edilmiştir. MGO miktarları karşılaştırıldığında ise en yüksek değer 16. numune olan mercimek çorbasında ( $607 \mu\text{g}/100\text{ g}$ ) bulunurken, en düşük MGO değeri 7. numune şehriyeli tavuk çorbasında ( $49,8 \mu\text{g}/100\text{ g}$ ) belirlenmiştir.

Glioksal ve metilglioksal toplam değerlerine bakıldığında en yüksek değer 12. numune olan kremalı domates çorbasında ( $919,9 \mu\text{g}/100\text{ g}$ ), en düşük değer 2. numune olan kremalı tavuk çorbasında ( $149,5 \mu\text{g}/100\text{ g}$ ) görülmüştür. Örneklerin AGE içerikleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

## BEŞİNCİ BÖLÜM

### TARTIŞMA

AGE oluşumu biyokimyasal reaksiyon dengesinin, iki reaksiyon arasındaki kovalent bağı etkileyerek ortaya çıkan, şeker molekülleri, oksidan ve karbonil stresin reaktif ara maddeleri aracılığı ile meydana gelen ve yavaş ilerleyen bir protein modifikasyonu/dejenerasyonu sürecidir. Bu etki, plazma ve dokularda önemli miktarda AGE ile dejenerasyona uğramış protein birikimine yol açarak üremik karbonil strese bağlı gelişen diyabet ve kronik böbrek yetmezliğinde en belirgin şekilde görülmektedir. Yapılan çalışmalarla birlikte AGE'lerin, AGE öncüleri olan RAGE'nin ve diğer AGE bağlayıcı proteinlerin patofizyolojik etkileri hızla artarken, bunların kronik inflamatuvar süreçleri ve hücrel disfonksiyondaki rolleri hakkında giderek daha çok bilgi ortaya çıkmaktadır (Bohlender vd., 2005).

AGE oluşumu endojen olarak, insan metabolizmasının doğal bir parçasıdır. AGE oluşum reaksiyonu glikasyonun, Schiff bazı üretmek için indirgen şekerlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin amino gruplarına bağlanmasıyla başlamaktadır. Bu Schiff bazı, kararsız Amadori ürünlerini yeniden oluşturarak ve daha kararlı Amadori ürünlerine dönüştürür. Reaksiyon sonunda oluşan bu ürünler, GO, MGO ve 3-deoksiglukozon gibi geri dönüşümü olmayan ve oldukça reaktif karbonil bileşiklerine dönüşür (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010).

Sağlıklı insanlar, diyabet ve böbrek hastalığı gibi kronik hastalıkları olan bireyler için günlük AGE alımı 4000–24.000 kU/gün olarak hesaplanmıştır. Günlük CML ve CEL alımı, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara sahip olan bireyler için ise yapılan bir besin tüketim sıklığı anketine dayanarak tahmin edilmiştir. Bu tahminler sonucunda ortalama CML ve CEL alımı sırasıyla 3.1 ve 2.32 mg/gün olarak hesaplanmıştır (Nowotny vd., 2018).

Yapılan çalışmalarda, farklı pişirme yöntemleri uygulanan besinlerdeki CML ve MGO miktarları arasında önemli bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Besinlere uygulanan pişirme sıcaklığının artırılması CML miktarının da 200 kat artmasına sebep olmaktadır. CML seviyesi, diyetle bulunan besinlerdeki AGE miktarını belirlemek için kullanılmaktadır (Uribarri vd., 2010).

Gıdalardaki yağ ve protein miktarlarının artması ile doğru orantılı olarak CML miktarı da artış göstermektedir. Örnek olarak tereyağı, zeytinyağı, kurabiye ve bisküvi gibi yüksek yağ içeriğine sahip gıda ürünleri yüksek seviyelerde CML içermektedir (Uribarri vd., 2010).

Besinlerin içerdiği yağ oranı ve MGO ile diyetsel AGE seviyesi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, yağ oranı yüksek olgunlaştırılmış peynirlerin, daha az yağ içeriğine sahip mozzarella ve çedar gibi peynirlere göre daha yüksek seviyelerde AGE içerdiği gözlemlenmiştir (Uribarri vd., 2010).

Tereyağı, mayonez, krem peynir ve margarin gibi yağ miktarı yüksek olan sürülebilir besinler, yüksek miktarda diyetsel AGE içeriğine sahiptir. Pişirmede kullanılan pişirme yağının çeşidi farklı miktarlarda diyetsel AGE oluşumuna sebep olmaktadır. Gıdaları pişirirken kullanılan pişirme yağının çeşidi, farklı miktarlarda AGE oluşumuna neden olabilmektedir (O'Brien, Morrissey ve Ames, 1989). En yüksek AGE seviyeleri, AGE oluşumunu hızlandıran tereyağı, yağ, peynir, yumurta ve kuruyemiş gibi gıda katkı maddelerinin işleme aşamasında gıdalara eklenmesi sebebiyle çips, kraker ve kurabiye gibi kuru ısıda işlenmiş besinlerde tespit edilmiştir (Story, Hayes ve Kalina, 1996).

**Tablo 5.1: Çalışmada Kullanılan Örneklerin Yağ Miktarları**

<b>Örnek</b>	<b>100 g toz çorba karışımı için (g)</b>	<b>GO (µg/100 g)</b>	<b>MGO (µg/100 g)</b>	<b>Toplam AGE (µg/100 g)</b>
1.İşkembe	3,77	103,7±3,7	173,4±6,1	277,1
2.Kremalı Tavuk	4,57	83,7±2,9	65,8±2,3	149,5
3.Domates	1,76	155,5±5,5	196,3±6,9	351,8
4.Ezogelin	1,65	195,3±6,9	173,4±6,1	368,7
5.Yayla	2,79	136,5±4,8	61,8±2,2	198,3
6.Mercimek	2,11	140,5±5,0	71,8±2,5	212,3
7.Şehriyeli tavuk	1,23	129,6±4,6	49,8±1,8	179,4
8.Tarhana	2,09	140,5±5,0	65,8±2,3	206,3
9.Düğün	1,6	86,7±3,1	89,7±3,2	176,4
10.Kremalı Sebze	2,3	174,4±6,1	160,5±5,7	334,9
11.Ezogelin	5,5	189,4±6,7	104,7±3,7	294,1
12.Kremalı Domates	3,3	346,8±12,2	573,1±20,2	919,9
13.Şehriyeli Tavuk	1,6	180,4±6,4	72,8±2,6	253,2
14.Tarhana	1	143,5±5,1	118,6±4,2	262,1
15.Yayla	4,4	136,5±4,8	109,6±3,9	246,1
16.Mercimek	2,7	174,4±6,1	607,0±21,4	781,4
17.Kremalı Mantar	2,3	165,4±5,8	110,6±3,9	276
18.Ezogelin	3,25	146,5±5,2	68,8±2,4	215,3
19.İşkembe	2	137,5±4,8	117,6±4,1	255,1
20.Şehriyeli Tavuk	0,4	158,5±5,6	81,7±2,9	240,2
21.Kremalı Tavuk	2	155,5±5,5	82,7±2,9	238,2
22.Mercimek	2,8	116,6±4,1	228,2±8,0	344,8
23.Yayla	1,5	124,6±4,4	123,6±4,4	248,2
24.Şehriyeli Tavuk	1,2	189,4±6,7	81,7±2,9	271,1
25.Domates	1	132,6±4,7	101,7±3,6	234,3
26.İşkembe	1	150,5±5,3	75,7±2,7	226,2
27.Kremalı Tavuk	1,4	158,5±5,6	88,7±3,1	247,2
28.Yayla	1,2	130,6±4,6	109,6±3,9	240,2

29.Ezogelin	1,2	132,6±4,7	78,7±2,8	211,3
30.Kremalı Mantar	1,3	138,5±4,9	88,7±3,1	227,2

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi en yüksek yağ içeriğine sahip olan çorba, 5,5 g ile 11. numune olan ezogelin çorbasıdır. En düşük yağ içeriğine sahip çorba ise 0,4 g ile 20. numune olan şehriyeli tavuk çorbasıdır. En yüksek GO, MGO ve toplam AGE miktarına sahip olan 12. numune olan kremalı domates çorbasının yağ miktarı ise 3,3 g'dır ve en yüksek yağ miktarına sahip değildir. Bunun sebebi çorbaların besin içeriklerinin (protein ve karbonhidrat) farklı olması, içerisine eklenen aromatik maddeler ve kurulup toz haline getirilirken farklı işlemler ve sıcaklıklardan geçmeleri olabilir. Ayrıca çorbalara katılan tuz ve şeker miktarları da buna sebep olabilir.

Örneklerdeki toplam AGE miktarları karşılaştırıldığında 12. örnek kremalı domates çorbası (919,9 µg/100 g) en yüksek, 2. örnek kremalı tavuk çorbasının (149,5 µg/100 g) ise en düşük değere sahip olduğu görülmektedir. Bu sıralamayla örneklerin tuz ve şeker değerleri incelendiğinde ise AGE miktarı en yüksek olan 12. örnek kremalı domates çorbasının içerisinde bulunan şeker miktarı 18,5 g, tuz miktarı 10,1 g'dır. Aynı şekilde AGE miktarı en düşük olan 2. örnek kremalı tavuk çorbasının şeker miktarı 2,77 g, tuz miktarı 8,88 g'dır. En yüksek ve en düşük AGE örneklerine bakıldığında özellikle şeker açısından arada ciddi fark bulunmaktadır. Bu da karbonhidratların önemli oranda AGE miktarını etkilediğini göstermektedir.

Mariutti ve Bragagnolo'nun yaptığı bir çalışmada, gıdalara tuz eklenmesi ile birlikte lipid oksidasyonunun meydana gelebileceği gözlemlendi. Tuz ilavesi, antioksidan enzimlerin aktivitesini azaltarak lipid oksidasyonunu ve antioksidan enzimlerin inhibisyonunu artırır (Mariutti ve Bragagnolo, 2017). Kraker ve cipsler üzerinde yapılan çalışmada etiket bilgilerine göre krakerlerin tuz içeriğinin cipslere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmaya bakılarak krakerlerdeki yüksek tuz içeriğinin artan GO ve MGO miktarının sebebi olabileceği kanısına varılmıştır (Cengiz vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada cips ve krakerlerde daha yüksek miktarlarda GO ve MGO bulunmuştur. Cipsler ve krakerler arasındaki GO ve MGO seviyelerini karşılaştırıldığında, krakerlerin cipslerden daha fazla miktarda GO ve MGO içerdiği

görülmüştür. Bu sonuçların yağın çeşidine, pişirme sıcaklığına ve diğer bileşenlere bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (Cengiz vd., 2020). Kraker ve cips gibi ısıl işlem görmüş gıdalar yüksek miktarda akrilamid içermektedir. Krakerler, cipslerden daha yüksek miktarda akrilamid içerir (Rufian-Henares vd., 2007).

Yapılan bazı çalışmalar artan fruktozun, Maillard reaksiyonu gerçekleşen işlenmiş gıdalardaki MGO veya AGE'ler ile korelasyon içinde olduğunu göstermektedir. Mısır şurubu içeren yüksek fruktozlu alkolsüz içeceklerde Maillard reaksiyonu sonucu yüksek miktarda MGO ve Amadori ürünleri oluşmaktadır (Tan vd., 2010).

Genel olarak, besinlerin sahip olduğu yağ içeriği ve yüksek pişirme sıcaklığı AGE öncüllerinin üretimini artırmaktadır (Sharma vd., 2015).

İşlenmiş gıdalarda oluşan AGE'lerin miktarı ve çeşitliliği, öncülleri, reaksiyon süresi, işlem türü ve sıcaklığı, pH ve nem içeriği gibi faktörlerle ilgilidir (Vlassara ve Uribarri, 2004).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde, paketli hazır gıdalardaki AGE miktarına ilişkin sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu nedenle bu çalışma, paketli hazır gıdalardaki AGE miktarları hakkında literatüre veri kaynağı olacaktır.

Hızlı, pratik ve ekonomik olduğu için tercih edilen hazır çorbaların tüketimi son yıllarda büyük oranda artış göstermektedir.

Çalışmamızda ticari olarak satışa sunulan ve günümüzde sıkça tüketilmekte olan, içerikleri birbirinden farklı (karbonhidrat, protein, yağ, tuz, şeker vb.) 30 adet hazır toz çorba karışımını inceledik. İncelenen örneklerin AGE içeriklerinin gıdaların içerisine eklenen yağ, tuz ve şeker gibi maddelere bağlı olarak değişebildiği gözlemlenmiştir.

İşkembe, Kremalı Tavuk, Domates, Ezogelin, Yayla, Mercimek, Şehriyeli Tavuk, Tarhana, Düğün, Kremalı Sebze, Kremalı Domates, Kremalı Mantar çorbası gibi 30 farklı hazır toz çorbalardan en yüksek AGE miktarına sahip olan örneğin kremalı domates çorbası olduğu tespit edilmiştir. Yapılan karşılaştırmalara göre bunun sebebinin içerdiği şeker ve tuz miktarıyla bağlantılı olduğu kanısına varılmıştır.

Gıda işleme sırasında besinlere eklenen gıda katkı maddeleri AGE miktarını arttırmaktadır. Paketli çorba ürünlerine gıda işleme aşamasında eklenen yumurta, hardal, soya sosu, badem, fındık, antep fıstığı ve susam gibi yağ ve protein miktarı açısından oldukça yüksek maddelerin eklenmesi de AGE miktarlarını arttırmaktadır. Çorba karışımları hazırlanırken içerisine eklenen aroma karışımları ve yağlı karışımlar örneklerin AGE miktarlarını önemli derecede etkilemiştir.

Hazır toz çorba karışımlarının uğradığı ısı işlemlerde AGE miktarlarını etkilemektedir. Hazırlanan çorba karışımlarının toz haline getirilebilmesi için ısıya maruz bırakılarak kurutulması gerekmektedir. Çorbaların içerisine eklenen kurutulmuş sebzeler de mevcuttur. Kremalı domates çorbası en yüksek AGE değerine sahiptir ve içeriğinde kurutulmuş öğütülmüş domatesler bulunmaktadır. Bunların öğütülerek çorbalara eklenmesi AGE miktarının artmasına sebep olmuştur.

Evde yapılan çorbalarda tuz miktarı istenilen ölçülerde ayarlanabilir fakat hazır çorbalarda bu oranı dengeleyebilmek mümkün olmamaktadır. Tüketilen hazır çorbayla

beraber vücutta bulunan sodyum miktarı da artmaktadır. Sodyum miktarının yükselmesi, kan basıncını arttırdığı gibi kalp atım ritmini de etkileyebilmektedir. Bu durum özellikle hipertansiyonu bulunan hastalar için büyük bir risk oluşturabilir. Hazır çorbaların sık sık tüketilmesiyle birlikte canlı metabolizmasında ve bağırsak florasında bozukluklar görülebilir, kalp/damar hastalıkları, kanser, metabolik sendrom gibi birçok çeşitli hastalığa yol açabilir. İçerdikleri gıda katkı ve koruyucu maddeler de sağlık açısından tehlike oluşturmaktadır.

Dışarıdan hazır olarak satın alınan çorbalar evde hazırlanan ve taze besinlerle hazırlanıp tüketilen çorbalar kadar posa ve besin ögesi içermez. Bu da insan vücudu bağırsak florası açısından zararlı bir durumdur.

Çorba tüketiminin insan beslenmesinde oldukça önemli bir yer vardır. Çorbalar her zaman iyi bir öğün başlangıcı ya da başlı başına kendisi bir öğündür. Hem AGE içeriği bakımından hem de sağlık ve doğallık açısından ev yapımı çorbaların tercih edilmesi gerekmektedir. Çorbaların içerisine eklenecek çeşitli baharatlar metabolizmayı düzenleyerek vücut direncini artırır. Besin değeri açısından yüksek ve sağlıklı bir çorba elde edebilmek için mevsim sebzeleri çorbalara eklenmelidir. Posa değerini artırmak ve bitkisel protein içeriğini zenginleştirmek için kurubaklagilleri, tam tahıl ürünlerini çorbalara eklemek iyi bir seçenek olabilmektedir. Tüm bunlarla birlikte çorbalarda kullanılan yağ çeşidi de oldukça önemlidir. Hayvanlarda elde edilen yağlar, doymuş yağ kaynakları olduğu için bunların yerine bitkisel yağları tercih etmek insan sağlığı açısından daha yararlı olacaktır.

Çorba tüketiminde besin içeriği ve AGE miktarları nedeniyle ticari olarak satışa sunulan hazır çorbalar değil ev yapımı çorba tüketimi tercih edilmelidir. Hazır çorba tüketimi mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Bu sebeplerden dolayı mümkün olduğunca ev tipi beslenmeye dikkat edilmelidir.

## KAYNAKÇA

- Ahmed, N., Mirshekar-Syahkal, B., Kennish, L., Karachalias, N., Babaei-Jadidi, R., & Thornalley, P. J. (2005). Assay of advanced glycation endproducts in selected beverages and food by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Molecular nutrition & food research*, 49(7), 691-699.
- Apaydın, H. (2015). *Propolisin hazır çorbalardan izole edilen Staphylococcus aureus üzerine inhibisyon etkisi* (Master's thesis, Namık Kemal Üniversitesi).
- Arı, N. (2008). Yaşlanmada Crosslinkage Teorisi: İlerlemiş Glikasyon Son Ürünlerinin (AGEs) Rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 28(6), 12-15.
- Aronson, D. (2003). Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *Journal of hypertension*, 21(1), 3-12.
- Babu, P. V. A., Sabitha, K. E., Srinivasan, P., & Shyamaladevi, C. S. (2007). Green tea attenuates diabetes induced Maillard-type fluorescence and collagen cross-linking in the heart of streptozotocin diabetic rats. *Pharmacological research*, 55(5), 433-440.
- Binsted, R. ve J.D. Dewey. (1970). *Soup Manufacture Canning, Dehydration and Quick Freezing*. Food Trade Press, London. 260.
- Bohlender, J. M., Franke, S., Stein, G., & Wolf, G. (2005). Advanced glycation end products and the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 289(4), F645-F659.
- Cai, W., He, J. C., Zhu, L., Chen, X., Wallenstein, S., Striker, G. E., & Vlassara, H. (2007). Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotxin diet: association with increased AGER1 expression. *The American journal of pathology*, 170(6), 1893-1902.

- Cai, W., He, J. C., Zhu, L., Peppas, M., Lu, C., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2004). High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients. *Circulation*, *110*(3), 285-291.
- Cengiz, S., Kişmiroğlu, C., Cebi, N., Catak, J., & Yaman, M. (2020). Determination of the most potent precursors of advanced glycation end products (AGEs) in chips, crackers, and breakfast cereals by high performance liquid chromatography (HPLC) using precolumn derivatization with 4-nitro-1, 2-phenylenediamine. *Microchemical Journal*, *158*, 105170.
- Chao, P. C., Huang, C. N., Hsu, C. C., Yin, M. C., & Guo, Y. R. (2010). Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1 $\alpha$  and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. *European journal of nutrition*, *49*(7), 429-434.
- Chatzigeorgiou, A., Kandaraki, E., Piperi, C., Livadas, S., Papavassiliou, A. G., Koutsilieris, M., ... & Diamanti-Kandarakis, E. (2013). Dietary glycotoxins affect scavenger receptor expression and the hormonal profile of female rats. *J Endocrinol*, *218*(3), 331-337.
- Chen, G., & Smith, J. S. (2014). Determination of advanced glycation endproducts in cooked meat. *Food Chemistry*, *13*(3): 190-195.
- Cooke, J. (2017). Dietary Reduction of Advanced Glycation End Products: An Opportunity for Improved Nutrition Care. *Journal of Renal Nutrition*, *27*(4):23-26.
- Coughlan, M. T., Yap, F. Y., Tong, D. C., Andrikopoulos, S., Gasser, A., Thallas-Bonke, V., ... & Forbes, J. M. (2011). Advanced glycation end products are direct modulators of  $\beta$ -cell function. *Diabetes*, *60*(10), 2523-2532.
- Çatak, J. (2020). Quantitative Analyses of Glyoxal and Methylglyoxal Compounds in FrenchFry Samples by HPLC Using 4-Nitro-1, 2-Phenylenediamine as A Derivatizing Reagent. *International Journal of Innovative Research and Reviews*, *4*(1), 20-24.

- Delgado-Andrade, C., Tessier, F. J., Niquet-Leridon, C., Seiquer, I., & Navarro, M. P. (2012). Study of the urinary and faecal excretion of N  $\epsilon$ -carboxymethyllysine in young human volunteers. *Amino acids*, 43(2), 595-602.
- Demirel, Y., & Yıldırım, H. (2018). İleri glikasyon son ürünleri ve böbrek hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 210-217.
- Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Patsouris, E., Korkolopoulou, P., Panidis, D., Pawelczyk, L., ... & Duleba, A. J. (2007). Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochemistry and cell biology*, 127(6), 581-589.
- Erim, B. (2019). *Üniversite öğrencilerinde tahmini'ileri glikasyon son ürünleri (AGE)'alim düzeylerinin belirlenmesi* (Master's thesis, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı).
- 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.
- Hodge, JE (1953). Model sistemlerde esmerleşme reaksiyonlarının kimyası. *J. Agric. Food Chem.*, 46, 2599-2600.
- Hofmann, S. M., Dong, H. J., Li, Z., Cai, W., Altomonte, J., Thung, S. N., ... & Vlassara, H. (2002). Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*, 51(7), 2082-2089.
- Huebschmann, A. G., Regensteiner, J. G., Vlassara, H., & Reusch, J. E. (2006). Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes care*, 29(6), 1420-1432.
- Jing, H., & Kitts, D. D. (2004). Antioxidant activity of sugar-lysine Maillard reaction products in cell free and cell culture systems. *Archives of biochemistry and biophysics*, 429(2), 154-163.

- Karapınar, M. ve Ş.E. Gönül. (1989). Microbiological Quality of Dry Soups Obtained Retail Markets. *Ege Üniv. Mühendislik Fak. Gıda Mühendisliği* 7(2): 47-54.
- Kılınç, K. (2011). Protein glikasyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42, 95-104.
- Kiho, T., Usui, S., Hirano, K., Aizawa, K., & Inakuma, T. (2004). Tomato paste fraction inhibiting the formation of advanced glycation end-products. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 68(1), 200-205.
- Koschinsky, T., He, C. J., Mitsushashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C., ... & Vlassara, H. (1997). Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(12), 6474-6479.
- Kouidrat, Y., Amad, A., Arai, M., Miyashita, M., Lalau, J. D., Loas, G., & Itokawa, M. (2015). Advanced glycation end products and schizophrenia: A systematic review. *Journal of psychiatric research*, 66, 112-117.
- Krajcovicova-Kudlackova, M., Sebekova, K., Schinzel, R., & Klvanova, J. (2002). Advanced glycation end products and nutrition. *Physiol. Res*, 51, 313-316.
- Lakatta, E. G., & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*, 107(1), 139-146.
- Lo, C. Y., Li, S., Wang, Y., Tan, D., Pan, M. H., Sang, S., & Ho, C. T. (2008). Reactive dicarbonyl compounds and 5-(hydroxymethyl)-2-furfural in carbonated beverages containing high fructose corn syrup. *Food chemistry*, 107(3), 1099-1105.
- Louzada, M. L. D. C., Martins, A. P. B., Canella, D. S., Baraldi, L. G., Levy, R. B., Claro, R. M., ... & Monteiro, C. A. (2015). Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 49.
- Luevano-Contreras, C., & Novakofski, K. (2010). Dietary advanced glycation end products and aging, *Nutrients*, 2(1): 1247-1265.
- 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.
- Maillard, L. C. (1912). Reaction of amino acids on sugars: formation of melanoidins by a systematic way. *Compt. Rend. Acad. Sci*, 154, 66.
- Mariutti, L. R., & Bragagnolo, N. (2017). Influence of salt on lipid oxidation in meat and seafood products: A review. *Food Research International*, 94, 90-100.
- Martins, A. P. B., Levy, R. B., Claro, R. M., Moubarac, J. C., & Monteiro, C. A. (2013). Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Revista de saude publica*, 47, 656-665.
- Masatcıoğlu, M. T. (2013). Ekstrüzyon Pişirmenin Maillard Reaksiyonu Üzerine Etkileri.
- Matafome, P., Sena, C., & Seiça, R. (2013). Methylglyoxal, obesity, and diabetes. *Endocrine*, 43(3), 472-484.
- Miyata, T., Ueda, Y., Horie, K., Nangaku, M., Tanaka, S., De Strihou, C. V. Y., & Kurokawa, K. (1998). Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine. *Kidney international*, 53(2), 416-422.
- Miyata, T., Ueda, Y., Shinzato, T., Iida, Y., Tanaka, S., Kurokawa, K., ... & Maeda, K. (1996). Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(8), 1198-1206.
- Nangaku, M., Miyata, T., Sada, T., Mizuno, M., Inagi, R., Ueda, Y., ... & Kurokawa, K. (2003). Anti-hypertensive agents inhibit in vivo the formation of advanced glycation end products and improve renal damage in a type 2 diabetic nephropathy rat model. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(5), 1212-1222.
- Nizamlıoğlu, N. M., & Sebahattin, N. A. S. (2019). Gıdalarda akrilamid oluşum mekanizmaları, gıdaların akrilamid içeriği ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 17(2), 232-242.

- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T. (2015). Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, 5(1), 194-222.
- Nowotny, K., Schröter, D., Schreiner, M., & Grune, T. (2018). Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing research reviews*, 47, 55-66.
- O'Brien, J., Morrissey, P. A., & Ames, J. M. (1989). Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 28(3), 211-248.
- Parmaksiz, I. (2011). Advanced glycation end-products in complications of diabetes mellitus. *Marmara Medical Journal*, 24(3), 141-148.
- Peppas, M., Brem, H., Ehrlich, P., Zhang, J. G., Cai, W., Li, Z., ... & Vlassara, H. (2003). Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes*, 52(11), 2805-2813.
- Peppas, M., He, C., Hattori, M., McEvoy, R., Zheng, F., & Vlassara, H. (2003). Fetal or neonatal low-glycotxin environment prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 52(6), 1441-1448.
- Peppas, M., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2003). Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clinical Diabetes*, 21(4), 186-187.
- Perrone, L., & Grant, W. B. (2015). Observational and ecological studies of dietary advanced glycation end products in national diets and Alzheimer's disease incidence and prevalence. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(3), 965-979.
- Poulsen, M. W., Hedegaard, R. V., Andersen, J. M., de Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., ... & Dragsted, L. O. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10-37.
- Rufian-Henares, J. A., Arribas-Lorenzo, G., & Morales, F. J. (2007). Acrylamide content of selected Spanish foods: survey of biscuits and bread derivatives. *Food Additives and Contaminants*, 24(4), 343-350

- Schleicher, E., & Friess, U. (2007). Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney International*, 72, S17-S26.
- Sebekova, K., Somoza, V., Jarcuskova, M., Heidland, A., & Podracka, L. (2009). Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *International Journal of Pediatric Obesity*, 4(2), 112-118.
- Seiquer, I., vd. (2014). Maillard reaction products modulate gut microbiota composition in adolescents, *Molecular nutrition & food research*, 58(7): 1552-1560.
- Sevilla, E. G., Contreras, C. L., ve Novakofski, K. C. (2016). Nutritional Modulation of Advanced Glycation End Products, *Molecular Basis of Nutrition and Aging*, 1247-1265.
- Shannon, M., & Wang, Y. (2012). Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *Journal of midwifery & women's health*, 57(3), 221-230.
- 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.
- Singh, R., Barden, A., Mori, T., & Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44(2), 129-146.
- Solis-Calero, C., Ortega-Castro, J., Frau, J., & Muñoz, F. (2015). Nonenzymatic reactions above phospholipid surfaces of biological membranes: reactivity of phospholipids and their oxidation derivatives. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
- Stirban, A., Gawlowski, T., ve Roden, M. (2015). Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms, *Molecular metabolism*, 35(2): 94-108.
- Story, M., Hayes, M., & Kalina, B. (1996). Availability of foods in high schools: is there cause for concern?. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 96(2), 123.

- Suji, G., & Sivakami, S. (2004). Glucose, glycation and aging. *Biogerontology*, 5(6), 365-373.
- Tan, A. L., Sourris, K. C., Harcourt, B. E., Thallas-Bonke, V., Penfold, S., Andrikopoulos, S., ... & Coughlan, M. T. (2010). Disparate effects on renal and oxidative parameters following RAGE deletion, AGE accumulation inhibition, or dietary AGE control in experimental diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298(3), F763-F770.
- Tantalaki, E., Piperi, C., Livadas, S., Kollias, A., Adamopoulos, C., Koulouri, A., ... & Diamanti-Kandarakis, E. (2014). Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones*, 13(1), 65-73.
- Turgut, F., & Bolton, W. K. (2010). Potential new therapeutic agents for diabetic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 55(5), 928-940.
- Turk, Z. (2010). Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiological Research*, 59(2).
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., ... & Vlassara, H. (2010). Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 911-916.
- Verzelloni, E., Pellacani, C., Tagliazucchi, D., Tagliaferri, S., Calani, L., Costa, L. G., ... & Del Rio, D. (2011). Antiglycative and neuroprotective activity of colon-derived polyphenol catabolites. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(S1), S35-S43.
- Verzija, N., DeGroot, J., Thorpe, S. R., Bank, R. A., Shaw, J. N., Lyons, T. J., ... & TeKoppele, J. M. (2000). Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *Journal of Biological Chemistry*, 275(50), 39027-39031.
- Vlassara, H., Cai, W., Goodman, S., Pyzik, R., Yong, A., Chen, X., ... & Uribarri, J. (2009). Protection against loss of innate defenses in adulthood by low

- advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(11), 4483-4491.
- Vlassara, H., & Striker, G. E. (2011). AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(9), 526.
- Vlassara, H., & Uribarri, J. (2004). Glycooxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning?. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 5(3), 181-188.
- Vlassara, H., Woodruff, S., ve Striker, G. E. (2017). *A.G.E LESS DIET*, New York:Squareone Publishers.
- Wautier, J. L., & Guillausseau, P. J. (2002). Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 7(2), 138-138.
- Wei, Q., Liu, T., & Sun, D. W. (2018). Advanced glycation end-products (AGEs) in foods and their detecting techniques and methods: A review. *Trends in food science & technology*, 82, 32-45.
- Wu, C. H., & Yen, G. C. (2005). Inhibitory effect of naturally occurring flavonoids on the formation of advanced glycation endproducts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(8), 3167-3173.
- Yamagishi, S. (2011). Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes, *Experimental Gerontology*, 1820(5): 663-671.
- Yamagishi, S. I., Ueda, S., Matsui, T., Nakamura, K., & Okuda, S. (2008). Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Current pharmaceutical design*, 14(10), 962-968.
- Yılmaz, B., & Karabudak, E. (2016). Besinlerdeki İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Azaltma Yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(3), 280-288

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**AD SOYAD:** SEMA ŞULE ARIN

### EĞİTİM BİLGİLERİ

DERECE	ÜNİVERSİTE	YIL
<b>Yüksek Lisans</b>	İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi	2019-2021
<b>Lisans</b>	İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi	2016-2019
<b>Lisans</b>	Hasan Kalyoncu Üniversitesi	2015-2016

### **Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Yayınlanan Bildiriler**

Arın, S.Ş, Yaman, M., Çatak, J. (2020) Investigation of the Glyoxal and Methylglyoxal Compounds in Instant Soups by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). 9. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi - Fen ve Mühendislik Bilimleri – (UBAK). December 12-13, 2020- Sözlü Sunum.