



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE BESLENEN RATLARA
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS TAKVİYESİNİN SERUM
LİPİT PROFİLİ İLE BÖBREK AMİLOİD PROTEİN VE
TNF-ALFA DÜZEYİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tez

Pınar KAR

Danışman
Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ

SAMSUN
2023

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANA BİLİM DALI



**YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE BESLENEN RATLARA
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS TAKVİYESİNİN SERUM
LİPİT PROFİLİ İLE BÖBREK AMİLOİD PROTEİN VE TNF-
ALFA DÜZEYİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

Pınar KAR

Danışman
Prof.Dr. Gülay ÇİFTCİ

Bu çalışma PYO.VET.1904.21.025 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Pınar KAR tarafından, **Prof. Dr. Gülay ÇİFTCİ** danışmanlığında hazırlanan **“YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE BESLENEN RATLARA *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* TAKVİYESİNİN SERUM LİPİT PROFİLİ İLE BÖBREK AMİLOİD PROTEİN VE TNF-ALFA DÜZEYİNE ETKİSİ”** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 10.08.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Cevat NİSBET Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Gülay ÇİFTCİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi AbdulSamed KÜKÜRT Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

21/06/2023

Pınar KAR

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: 'YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE BESLENEN RATLARA *LACTOBACİLLUS ACİDOPHİLUS* TAKVİYESİNİN SERUM LİPİT PROFİLİ İLE BÖBREK AMİLOİD PROTEİN VE TNF-ALFA DÜZEYİNE ETKİSİ'

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 21/06/2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 26

Tek kaynak oranı : % 2 çıkmıştır.

21/06/2023

Prof. Dr. Gülay ÇİFCİ

ÖZET

YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE BESLENEN RATLARA *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* TAKVİYESİNİN SERUM LİPİT PROFİLİ İLE BÖBREK AMİLOİD PROTEİNİ VE TNF-ALFA DÜZEYİNE ETKİSİ

Pınar KAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Ağustos/2023

Danışman: Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ

Amaç: Bu çalışmada, deneysel olarak yüksek yağlı diyetle maruz kalan ratlara *Lactobacillus acidophilus* takviyesinin serum lipit profili ile böbrek total beta amiloid proteini (TBP) ve TNF-alfa düzeyine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal Metot: Çalışmada Sprague-Dawley ırkı 24 erkek rat kullanılarak 4 grup oluşturuldu. Standart rat yemi (SD) verilen kontrol, Grup 1; yüksek yağlı diyetle (YYD) beslenen, Grup 2; SD tüketen ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotiği uygulanan, Grup 3; YYD beslenen ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotiği uygulanan Grup 4 olarak gruplandırıldı. 12 haftalık deneme süresinde haftalık olarak vücut ağırlıkları belirlendi. Deneme sonunda ratların serum ve böbrek dokusunda TBP ve TNF- α düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serumda total kolesterol (TK), trigliserit (TG), HDL, LDL, üre ve kreatinin düzeyi ile paraoksanaz, amilaz ve lipaz aktivitesi spektrofotometrik yöntemle analizör cihazında belirlendi.

Bulgular: Deneme sonunda kontrol (Grup 1) grubu ile Grup 2 karşılaştırıldığında Grup 2 de ağırlık artışının en fazla olduğu, serum TG, TK, LDL ve üre miktarı ile serumda ve böbrek dokusunda TNF- α ve TBAP düzeyinin önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Serum HDL, PON ve amilaz düzeyleri ise önemli düzeyde düşük olduğu bulundu ($P>0.05$). *Lactobacillus acidophilus* probiyotiği uygulanan (Grup 3, 4) gruplar ise Grup 2 ile karşılaştırıldığında TG, TK, LDL, üre düzeyi ile serumda ve böbrek dokusunda TNF- α ve TBAP miktarında azalma olduğu belirlendi ($P>0.05$). HDL, PON ve amilaz düzeyinin ise arttığı ve kontrol grubuna yaklaştığı gözlemlendi ($P<0.05$).

Sonuç: Çalışma sonucunda yüksek yağlı diyet ile obez oluşturulan ratlarda probiyotik takviyesinin serumda TG, TK, HDL, LDL, üre, PON ve amilaz düzeyi ile serum ve böbrek dokusunda TNF- α ve TBAP düzeyleri üzerinde olumlu etkisinin olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Beta Amiloid Protein, *Lactobacillus Acidophilus*, Obezite

ABSTRACT

THE EFFECT OF *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* SUPPLEMENT ON SERUM LIPITE PROFILE AND RENAL AMILOID PROTEIN AND TNF-ALFA LEVEL ON HIGH FAT DIET FED RATS

Pınar KAR

Ondokuz Mayıs University

Graduate School of Education

Department of Veterinary Biochemistry

Master, August /2023

Supervisor: Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effect of *Lactobacillus acidophilus* supplementation on serum lipid profile and kidney total beta amyloid protein (TBP) and TNF-alpha levels in rats exposed to an experimental high-fat diet.

Material and Method: In the study, 4 groups were formed using 24 male Sprague-Dawley rats. Control given standard rat chow (SD), Group1; high-fat diet (YYD) fed, Group 2; Consuming SD and administered *Lactobacillus acidophilus* probiotic, Group 3; It was grouped as Group 4, which was fed YYD and applied *Lactobacillus acidophilus* probiotic. Body weights were determined weekly during the 12-week trial period. At the end of the experiment, TBP and TNF- α levels were measured in the serum and kidney tissue of the rats by ELISA method. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL, LDL, urea and creatinine levels and paraoxanase, amylase and lipase activities in serum were determined by spectrophotometric method in the analyzer device.

Results: At the end of the experiment, when the control (Group 1) group and Group 2 were compared, it was determined that the weight gain was the highest in Group 2, the amount of serum TG, TK, LDL and urea, and the levels of TNF- α and TBAP in the serum and kidney tissue were significantly higher ($P<0.05$). Serum HDL, PON and amylase levels were found to be significantly low ($P>0.05$). When the groups treated with *Lactobacillus acidophilus* probiotic (Group 3, 4) were compared with Group 2, it was determined that there was a decrease in TG, TK, LDL, urea levels, and the amount of TNF- α and TBAP in the serum and kidney tissue ($P>0.05$). It was observed that HDL, PON and amylase levels increased and approached the control group ($P<0.05$).

Conclusion: As a result of the study, it was observed that probiotic supplementation had a positive effect on TG, TK, HDL, LDL, urea, PON and amylase levels in serum and TNF- α and TBAP levels in serum and kidney tissue in rats created obese with a high-fat diet.

Keywords: Kidney, Beta amyloid protein, *Lactobacillus acidophilus*, Obesit

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, kıymetli bilgi ve deneyimlerinden faydalanarak bugünlere gelmemi sağlayan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ'ye şükranlarımı sunuyorum.

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali ERTEKİN'e teşekkür ederim.

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalında yaptığım eğitim süresince bana emeği geçen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Sayın Prof. Dr. Gül Fatma YARIM, Sayın Prof. Dr. Sena ÇENESİZ, Sayın Prof. Dr. Cevat NİSBET'e teşekkür ederim.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Alper ÇİFTÇİ'ye çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya hocalarıma ve beni sonsuz destekleyen arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Her zaman hayatımda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bana güvenip, inandıkları için canım aileme, hayatıma anlam katan, varlığıyla renk veren ve tez çalışmamın her aşamasında tüm zorlukları benimle göğüsleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma PYO.VET.1904.21.025 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

Pınar KAR

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1-GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı	3
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Obezitenin Patogenezi	4
2.1.4. Obezitenin Komplikasyonları	5
2.2. Böbrek	8
2.2.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi	8
2.2.2. Böbrek Amiloid Fibril Oluşumu	12
2.2.3. Amiloidosis ve Amiloidosis'in Böbreğe etkisi	13
2.2.4. Kan lipitleri ve Lipoproteinleri	15
2.3. Paraoksanaz	19
2.3.1. Paraoksanazın Tarihçesi	19
2.3.2. Paraoksanazın yapısı ve fonksiyonları	19
2.3.3. Paraoksanazın, Probiyotik ve Obezite ile ilişkisi	20
2.4. Mikrobiyota	21
2.4.1. İntestinal Mikrobiyotanın Fonksiyonları	22
2.4.2. Mikrobiyota ve Obezite	24
2.4.3. Yüksek Yağlı Diyet Tüketiminin Mikrobiyotaya Etkileri	24
2.4.4. Mikrobiyota ve Besin alımı	25
2.4.5 <i>Lactobacillus Acidophilus</i> Probiyotik Bakterilerin Genel Özellikleri	26
3. MATERYAL VE METOT	28
3.1. Materyal	28
3.1.1. Araştırma Yeri ve Hayvan Materyali	28
3.1.2. Yüksek Yağlı Diyet	28
3.1.3. Probiyotik Süspansiyonunun Hazırlanması	28
3.2. Metot	29
3.2.1. Deneme Planı	29
3.2.2. Canlı Ağırlık ve Canlı Ağırlık Artışının Belirlenmesi	30
3.2.3. Böbrek Dokusunun Homejenatının Hazırlanması	30
3.2.4. Böbrek Süpernatantın da ve Serumda TNF- α , Total Beta Amiloid Protein Düzeyleri	30
3.2.5. Serumda Pon1 ve Bazı Rutin Biyokimyasal Analizlerin Yapılışı ve Prensipleri	32
3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	39
4.1. Vücut Ağırlık Değişimi	39
4.2. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyleri	40
4.3. Serumda ve Böbrek Dokusunda Total Beta Amiloid Protein ve TNF- α Düzeyleri	43
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	69

Ek.1:Etik kurul raporu	69
ÖZ GEÇMİŞ	70



SİMGELER KISALTMALAR

YYD	:Yüksek Yağlı Diyet
FIAF	:Fasting-induced Adipose Factor
TK	:Total Kolesterol
TG	:Trigliserit
TP	:Total Protein
BKİ	:Beden Kütle İndeksi
RA	:Rölatif Ağırlık
WHO	:World Health Organization
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
KVH	:Kardiyovasküler Hastalıklar
HT	:Hipertansiyon
ABH	:Akut Böbrek Hasarı
KBH	:Kronik Böbrek Hastalıkları
NAYKH	:Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
T2D	:Tip 2 Diyabet
PKOS	:Polikistik over sendromu
HBV	:Hepatit B Virüsü
HCV	:Hepatit C Virüsü
TNF- α	:Tümör nekroz faktörü alfa
PON1	:Paraoksanaz
CRP	:C-Reaktif Protein
IL-I	:İnterleukin-1
IFN- γ	:İnterferon Gama
NJİL	:Lipokalin
NGAL	:Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
NO	:Nitrik Oksit
Na	: Sodyum
KIM-1	:Böbrek hasar molekülü
LPS	:Lipaz
LPL	:Lipoprotein Lipaz
LTİ	:Lenfoid Doku İndükeri
KZYA	:Kısa Zincirli Yağ Asiti
FAO	:Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
MR	:Manyetik Rezonans
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
USG	:Ultrasonografi
TURDEP	:Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Çalışması
OECD	:Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü
IBS	:İrritabl Bağırsak Sendrom

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnsan sağ böbreğinin yapısı	8
Şekil 2.2. Sıçan böbreğinin anatomisi.....	9
Şekil 2.3. Sıçan böbreğinin kesiti	10
Şekil 2.4. Böbrek kapiller sistemi	11
Şekil 2.5. Yüksek yağlı diyetle beslenme ve renal amiloidoz arasında önerilen kavramsal bağlantı	12
Şekil 2.6. İnsan ve rat amiloid fibrilinin Cryo-EM rekonstrüksiyonları	13
Şekil 2.7. Renal amiloidozun ortak mekanizmaları	15
Şekil 2.8. Lipit metabolizması	17
Şekil 2.9. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) parçacığı ve PON1 ilişkisi	19
Şekil 2.10. Enflamasyon tarafından üretilen yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) yapısındaki değişiklikler ı	21
Şekil 3.1. Çalışmada yer alan 24 adet erkek Sprague- Dawley ırkı erkek ratlar	29
Şekil 4.1. Grupların 1. ve 12. haftada vucut ağırlık artışı	40
Şekil 4.2. Grupların serumda total kolesterol (TK) ve Trigliserit (TG) düzey değişimi	41
Şekil 4.3. Serumda gruplar arası HDL, LDL, ve PON1 düzeyleri arasındaki ilişki	42
Şekil 4.4. Gruplar arası üre değerleri	42
Şekil 4.5. Serumda ve böbrek dokusunda TNF- α düzeyleri	43
Şekil 4.6. Gruplar arası serumda ve böbrek dokusunda total beta amiloid protein değerler..	44
Şekil 4.7. Gruplar arası ölçülen HDL, SBTNF- α , PON1 ve STBAP değişimi	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Farklı diyetlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi	23
Tablo 3.1. Yüksek yağlı diyet ile standart rat yeminin % g içeriği ve % Kcal değeri	28
Tablo 3.2. Total Kolesterol düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler	32
Tablo 3.3. Total Kolesterol düzeyinin belirlenmesi	33
Tablo 3.4. Total Protein düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler	33
Tablo 3.5. Total Protein düzeyinin belirlenmesi	33
Tablo 3.6. Albumin düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler	34
Tablo 3.7. Albumin düzeyinin belirlenmesi	34
Tablo 3.8. Trigliserit düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler	35
Tablo 3.9. Trigliserit düzeyinin belirlenmesi	35
Tablo 3.10. Kreatinin düzeyinin belirlenmesi	37
Tablo 4.1. Gruplarda yer alan ratların haftalık olarak vücut ağırlık değişimleri	39
Tablo 4.2. Serumda Grup 1, 2, 3 ve 4'ün serumda total kolesterol (TK), Trigliserit (TG) , HDL, LDL, Üre, Kreatinin, Amilaz(Amy) ve Lipaz düzeyleri	40
Tablo 4.3. Serumda ve Böbrek Dokusunda Total beta Amiloid Protein (STBAP, BTBAP) ve Tümör nekroz faktörü-alfa (STNF- α , BTNF- α) düzeyleri	43
Tablo 4.4. Gruplar arasındaki korelasyon ilişkisi	45

1.GİRİŞ

Obezite günümüzün en büyük sağlık sorunlarından biridir. Obezitenin etiyolojisinde genetik, nöronal, çevresel ve endokrinal faktörlerin önemi oldukça fazladır (WHO Preventing chronic disease, 2005). Obezitenin artmasıyla birlikte kalp ve damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, kas-iskelet sistemi hastalıkları ile bazı kanser türlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Yeşilbağ ve Tuncer 2008). Obezite, böbrek hastalığının gelişimine neden olur. Vücut kitle indeksi (BMI)'nin artması kronik böbrek hastalığının (KBH) oluşmasında en güçlü risk faktörlerinden biridir (Tsujimoto et al., 2014; Elsayed et al., 2008).

Obezite varlığında; insulin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, LDL kolesterol düzeyinde artış, HDL kolesterol düzeyinde azalma görülmektedir (Nino Binns. ILSI Europe Concise Monograph Series). HDL'nin antiinflamatuvar özelliğe sahiptir (Barter et al., 2004). HDL'nin antioksidan ve anti-trombotik (Mineo et al., 2006) aktivitesi olup ve kolesterol taşınmasında rol oynar (Rohatgi et al., 2014). HDL düzeyinin azalması çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Obezite ile yağ dokusunun artması böbreğe baskı yapmakta ve böbrekte basınç artışı, medüller kan akımında azalma, zamanla hiperfiltrasyon zedelenmesi, glomerüloskleroz, nefron kaybı ve sodyum retansiyonuna neden olabilmektedir (Falkner et al., 2006).

Amiloidoz; çözünmeyen fibröz beta amiloid proteinlerin, organların ve dokuların hücre dışı alanlarında birikmesinden kaynaklanan bir hastalıktır (Gillmore et al., 2013). Amiloid proteinleri karaciğer, dalak, böbrek, kalp, sinirler ve kan damarlarında birikerek kardiyomiyopati, hepatomegali, proteinüri, makroglossi, otonomik disfonksiyon, ekimoz, nöropati, böbrek yetmezliği, hipertansiyon gibi farklı klinik sendromlara neden olabilmektedir (Tini et al., 2019; Baiardi et al., 2019; Gavriatopoulou et al., 2018).

Obezite durumu yağ dokusunda makrofajların infiltrasyonunu artırarak tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökinler gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakmaktadır (Gouranton et al., 2014; Finucane et al., 2012). Kronik inflamasyon ve lipid anormallikleri, böbreklerde patolojik değişikliklerin oluşmasına neden olan önemli faktörlerdendir (Wang et al., 2018).Yapılan çalışmalarda böbrek hasarı olan hastalarda TNF- α düzeyinin kontrol grubuna göre

anlamalı düzeyde artığı saptandı (Van Riemsdijk et al., 2000; Cottone et al., 1998; Bai and Chen, 1995).

Obezitede paraoksanaz geni dolaylı olarak etkilenmektedir. Özellikle paraoksanaz ailesinden paraoksanaz 1 (PON 1) geni yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkilidir. Antioksidan ve antienflamatuar özellikler gösterir. PON1 öncelikle karaciğerde eksprese edilmektedir. PON1 geni düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) ve biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korur. PON1 geni ekspresyonu düşük olan farelerde lipoproteinlerin oksidasyona ve inflamasyona karşı daha duyarlı olduğu bildirildi (Furlong et al., 2016; Aviram and Rosenblat, 2008; Deakin et al., 2011). Başta böbrek, mesane, prostat kanseri olmak üzere birçok kanser türlerinde PON1 aktivitesi önemli ölçüde azaldığı belirlendi. PON1 aktivitesindeki azalma, enzimin antioksidan rolünü olumsuz yönde etkileyebilir ve vücudu daha yüksek oksidatif strese maruz bırakabilir (Barrera., 2012).

Probiyotiklerin besin emilimi ve metabolizmasını kontrol etmek, bağırsak bariyerinin normal işlevini düzenlemek ve patojenik organizmaların yayılmasını önlemek gibi birçok fizyolojik işlevi bulunmaktadır (Power SE., et al., 2014). Probiyotiklerin bu fizyolojik fonksiyonlarının dışında üremik toksinlerin üretimini azaltma ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirme gibi fonksiyonlara da sahiptir (Koppe et al., 2015). Kronik inflamasyon, böbrek fonksiyonu ile ters ilişkili bir biyobelirteç olarak kabul edilir ve probiyotikler bu inflamasyonu kontrol edebilir (Gupta et al., 2012).

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlara *L. acidophilus* probiyotiğinin verilmesinin vücut ağırlık değişimi ile serumda ve böbrek dokusunda total beta amiloid protein'ne TNF-alfa düzeylerine etkisi incelendi. Serumda ise paraoksanaz-1, amilaz ve lipaz enzim aktivitesi ile total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, üre ve kreatinin düzeylerine etkisinin karşılaştırılmalı olarak araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obezite

2.1.1.Obezitenin Tanımı

‘Obese’ sözcüğü Yunanca ‘obere’ sözcüğünden türeyen şişman anlamına gelen bir isimdir, ‘gereğinden fazla yemek tüketen’ manasına da gelmektedir. Obezite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (WHO., 2017).

Obezite sebep olduğu sağlık sorunları ile morbidite de artışa yol açtığından kronik bir hastalık olması nedeniyle hem bireysel hem de toplumsal sorunlara yol açmaktadır. Obez durumu bireylerin iş bulma, evlenme, sosyal çevrede kabul görme gibi sosyal ve ekonomik sorunlarını da beraberinde getirmektedir (Gorstein and Grosse.,1994).

Obezite; ihtiyaçtan daha fazla kalorili beslenme, fiziksel aktivitenin az olması veya hiç olmaması ile psikolojik rahatsızlıklar, genetik, metabolik ve hormonal bozukluklar sonucu ortaya çıkmaktadır. Yağ birikiminde oksidatif stresin de rolü olduğu bildirilmektedir. Oksidatif stres, beyaz yağ dokusunun birikimini uyarır ve besin alma ihtiyacını arttırarak obeziteyi tetikler. Kilo alımının azaltılması ile beraberinde oksidatif stresde azalmaktadır (Manna and Jain, 2015).

Yüksek yağ içeren ve enerjisi yoğun besin alımının artması, iş koşulları, ulaşım şeklinin değiştirilmesi ve kentleşmenin artması nedeniyle fiziksel hareketsizlik oranındaki artış, obezite oluşumundaki artışla bağlantılı bulunmuştur (WHO, 2017).

2.1.2.Obezitenin Epidemiyolojisi

Günümüzde obezite en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) verilerine göre dünyada obezite oranları 1980’e göre iki kat artmış olup yaklaşık 600 milyon insan obez kategorisindedir (WHO, 2016).

Obezite yalnızca fazla kilo sorunu değildir, aynı zamanda ciddi ekonomik ve sosyal sonuçlara neden olan toplumsal bir problemdir. Obezitenin ekonomik maliyetlerinde sağlık harcamalarına getirdiği yük doğrudan maliyetler olarak sayılırken; obezite dolayısıyla işe gidememe, verimliliğin azalması, erken emeklilik gibi maliyetler dolaylı maliyetler arasında sayılmaktadır (Cavaliere and Banterle, 2008).

Obezite işgücüne katılma oranlarını da olumsuz etkilemekte; işgücünün niteliğinin ve niceliğinin azalması dolayısıyla üretimin azalmasına, buralardan elde edilen vergilerin azalması gibi dolaylı sonuçlara da yol açmaktadır (PwC., 2015).

2.1.3.Obezitenin patogenezi

Obezite aşırı kalori alımı ve yetersiz kalori harcaması ile karakterize karmaşık, multifaktöriyel bir hastalıktır. Kilo alımı, kalori alımının enerji harcamasını aştığında ortaya çıkar. Genetik ve çevresel etkiler de dâhil olmak üzere birçok faktör, obezitenin gelişimine katkıda bulunabilir (Heymsfield and Wadden. 2017).

Obezitenin patogenezi multifaktöriyeldir. Çevre ve genetik faktörler rol oynar. Çevrenin vücut ağırlığı üzerindeki etkisinin dramatik örnekleri dünya çapında bildirilmiştir. Bu örnekler, belirli genetik geçmişlere sahip kişilerin, özellikle modern bir yaşam tarzına maruz kaldıklarında kilo almak ve obezite ile ilişkili hastalıklar geliştirmek için eğilimli olduklarını göstermektedir (Pratley, 1998). Ebeveynleri obez olan bireylerin obez olma ihtimalleri normal bireylere göre iki kat yüksektir. Annenin gebelik esnasında sigara içmesi çocukluk çağı obezitesine öncülük etmesinin yanı sıra ileri yaşlarda tip2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma olasılığını artırmaktadır (Santangeli et al., 2015).

İnsan genom çalışmalarında obezite ile ilgili 140'tan fazla gen bölgesi tespit edilmiştir (Fall et al., 2017). Obez bir bireyde mental retardasyon ve dismorfik bozukluklar varsa hastalıktan şüphelenilmelidir. Otuza yakın mendelian bozukluk vardır. En yaygın ve iyi bilinen hastalıklar Prader-Willi ve Bardet-Biedl Sendromlarıdır (Chung. and Leibel, 2005).

Serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma, yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulması ve substrat oksidasyonundaki diğer değişiklikler, sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması, enerji harcamasının azalması, hipotalamik leptin ve nöropeptid Y aktivitesinde değişiklikler, kişilerin kullanmış olduğu ilaçlar dolaylı olarak obeziteyi tetiklemektedir (Atkinson, 2005).

2.1.4.Obezitenin komplikasyonları

Obezitenin iskelet sistemi ile ilişkisi

Obezite, gelişmiş yüksek gelirli ülkeler başta olmak üzere tüm dünya genelinde osteoartritin başlaması, major bir risk faktörüdür. Diz osteoartriti, obez bireylerde belirgin bir şekilde görüldüğü hastalıklardan biridir. Bu ilişki diğer çalışmalarla da desteklenmiş ve kadınlarda riskin daha yüksek olduğu görülmüştür (Anderson and Felson, 1988).

Obezite endojen veya Cushing sendromu gibi sekonder osteoporoz sebepleri ile birlikte görülebilmektedir. Ayrıca, postmenopozal kemiklerin iç ve dış yapılarının bozulması obezite ile birlikte artmış prevelansta görülmektedir. Proksimal femur ve vertebral fraktürler obez hastalarda daha az sıklıkla görülmektedir. Fakat proksimal humerus, üst bacak ve ayak bileği kırık riski obez hastalarda artmıştır (Compston et al., 2011).

Deneyisel bir hayvan çalışmasında kollajen ile indüklenerek artrit oluşturulan obez farelerde, normal kilolu fareler ile kıyaslandığında, artrit daha erken geliştiği ve daha ciddi seyrettiği görülmüştür. Her ne kadar artrit gelişmesinde patojenik etkenler rol oynasa da enflamasyonun şiddetli eklem hasarı oluşturmada adipoz dokunun artması önemli görülmüştür (Jhun et al., 2012).

Obezitenin kalp damar hastalıkları ile ilişkisi

Obezitedeki patofizyolojik mekanizma ile koroner arter hastalığındaki gelişim sürecinin birlikte olduğu düşünülmektedir (Wormser et al., 2011). Ayrıca obezlerde sıklıkla görülen kalbin etrafındaki yağ kitlesi ile koroner ateroskleroz, kardiyomyopati, paroksizmal atrial fibrilasyon ve persistant atrial fibrilasyon arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Al Chekatie MO. Et al., 2010).

Obezite ile birlikte yağ dokusunun artması sonucunda glukoz toleransının bozulması, serum da insülin miktarının artması, total kan volumünü ve kardiyak atım hacminin artması sonucu obezite durumunda hipertansiyon görülmektedir (Kenchaiiah et al., 2002).

Obezitenin Diyabet ile ilişkisi

Günümüzde dünya geneli Tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar ile karşı karşıyadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun yaptığı çalışmalar doğrultusunda diyabetli sayısının 21. yüzyılın ilk çeyreğinde 300 milyona ulaşması beklenmektedir (King et al., 1998).

Obezite ve insülin direncinin Tip 2 diyabete tam olarak nasıl dönüştüğü açık olmasa da, obezlerin adipositlerinde TNF- α düzeyinin artması, insülin reseptör sayısının ve fonksiyonunun azalması, postreseptör bozukluklar sonucu artmış serbest yağ asitleri insülin direncinin oluşma nedeni olarak görülmektedir (Smith et al., 1996).

Obezitenin Psikiyatri ile ilişkisi

Obezite ve psikopatoloji ilişkisini inceleyen araştırmalarda, obez bireylerde depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları özellikle posttravmatik stres bozukluğu, sigara bağımlılığı ve yeme bozukluklarının sık görüldüğü bildirildi (Black et al. 1992, Scott et al., 2008).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, obez olan ve olmayan erkekler arasında psikiyatrik belirti sıklığının farklı olmadığı, ancak obez kadınlarda obez olmayanlara göre depresyon ve anksiyete belirtilerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Chen et al., 2009, Kenddie, 2011).

Obezitenin kanser ile ilişkisi

Epidemiyolojik çalışmalarda, kilo artışı ile kanser riski arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki kolon, meme (menapoz sonrası), endometrial, safra kesesi, pankreas ve ösefagus kanserinde ortaya konulmuştur. Ayrıca böbrek ve mesane kanseri, lösemi, multiple miyeloma, non-Hodgkin lenfoma riskleri de doğrudan yağlanma ile ilişkili bulunmuştur (Renehan et al., 2008, Calle et al., 2004).

Obezitenin hipertansiyona neden olması ve dolayısıyla tedavi sırasında diüretik kullanımının renal hücreli kanser oluşumunu tetiklediği bildirilmektedir (Health et al., 1997). Obezitenin kanser yapıcı etkisine ait bir bulgu Lindblad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gözlemlendi. Diyabetli hastalarda saptanan kan insülin düzeyindeki yüksekliğin, böbrek kanseri riskini arttırdığı saptandı (Lindblad et al., 1999).

Obezite obstrüktif uyku apnesi, felç, bazı kanserler (endometriyum, meme, prostat, kolon vb.) ve kolelitiazis başta olmak üzere pek çok hastalık için predispozandır (Çelik, 2007).

Obezitenin virüsler ile ilişkisi

S. M. Ajinkya kendi isminin baş harflerini kullanarak ortaya çıkardığı SMAM-1 isimli hayvan virusunun insanlardaki obeziteyle ilişkisi olabileceği ihtimali görülünce insan adenoviruslarının da obeziteyle ilişkisi olabileceği akla gelmiş ve obezite çalışmaları bu yönde yoğunlaşmıştır. Hayvanlar üzerinde uygulanan bazı

deneylerle insan adenoviruslarının üç tanesinin (Ad-5, Ad-36, Ad-37) obeziteyle ilişkisini ortaya koyan kanıtlar elde edilirken, diğerlerinin obezite ile ilişkisi olmadığı görülmüştür (Granoff, 1999).

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme prevalansı her geçen gün artmaktadır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2015). Obezite prevalansının erişkinlerde görülen bu artışının yanında çocukluk ve adolesan dönemde de obezite prevalansında artış görülmektedir (TEMD Obezite, 2017).

Dünya nüfusunun yaklaşık %10'unda kronik böbrek hastalığı teşhisi konulmaktadır. Kronik böbrek hastalığı dünya çapında mortalite nedenleri arasında hızlı bir şekilde artmakta ve türkiye 3. sırada yer almaktadır. Dünya Böbrek Günü kapsamında yayınlanan raporda (2017); Birleşmiş Milletlerin sağlık bakım programlarında son dönem böbrek yetmezliğinin yıllık maliyetinin 35 milyar dolar, obezite maliyetinin yıllık 2 trilyon dolar olduğu ortaya çıkmıştır (KidneyDisease&Obesity, 2017). Diyalize giren obez hastaların sayısında sürekli bir artış gözlemlenmektedir (Johansen and Lee, 2015).

Obezitenin böbrekler ile ilişkisi

Obezite direk olarak böbrek hasarına sebep olmamaktadır. Obeziteyle birlikte görülen Diabetes Mellitus, nefropati, hipertensif nefroskleroz ve fokal/segmental glomeruloskleroz gibi diğer faktörlerle birlikte hemodinamik, yapısal ve histopatolojik yollarla böbrek ve ilişkili yapıları etkilemekte ve dolaylı olarak böbrek hasarına sebep olmaktadır (Junior et al., 2017).

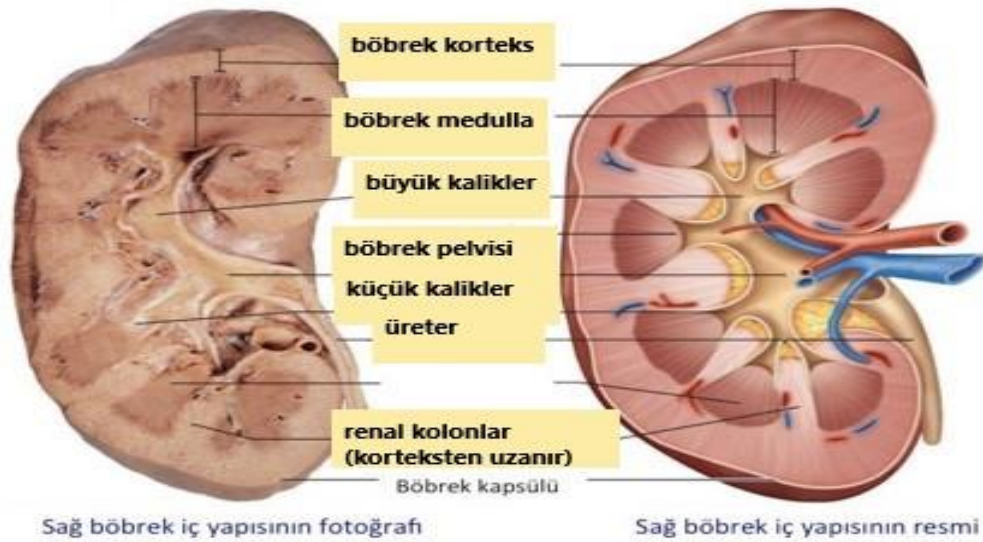
Obez bireylerde böbrek kanseri riskini arttıran çalışmalar yeterince olmamasına karşın erken yaşlarda görülen obezitenin renal karsinom ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. İnsülin direnci, kronik hiperinsülinemi gibi sekonder endokrin etkilerin de tümör hücrelerinin büyümesinde etkili olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir (Kovesdy et al., 2017).

Obezite riskine yönelik planlanan eğitimler ve farkındalığın artması, uygun beslenme ve egzersizi içeren sağlıklı yaşam davranışları obezitenin neden olduğu böbrek hastalıklarının önlenmesinde oldukça etkilidir (Kovesdy et al., 2017).

2.2. Böbrekler

2.2.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

Böbrekler; periton boşluğunun dışında ve karın arka duvarında yer almaktadır. Yetişkin bir insanda ortalama bir böbreğin ağırlığı 150 gramdır. Her böbreğin orta kısmında böbreğin arteri, veni, lenfatikleri, sinirlerinin ve üreterlerin girip çıktığı çukur bir bölge olan hilum yapısı vardır (Guyton and Hall, 2013). Yetişkin bir bireyin böbreğinde, yaklaşık 1.250.000 nefron bulunmaktadır (Barry, 1986; Dere, 2010). Böbreğin dış kısmına korteks adı verilirken iç kısmına medulla adı verilmektedir. Böbreğin medullasında koni şeklinde 8-10 adet böbrek piramitleri bulunmaktadır. Üreter'in üst ucunun bulunduğu bölge böbrek pelvisidir. Burada majör kaliksler açık ceplerde aşağıya doğru uzanır ve burada tübüllerden idrar toplayan minör kalikslere ayrılır. Üreter daha sonra idrarı mesaneye taşır ve buradan üretrayla vücut dışına atılır (Guyton and Hall, 2013).



Şekil 2.1 İnsan sağ böbreğin yapısı (İnsan Anatomisi Atlası, Arıncı and Elhan 2006)

Böbrekler kırmızı kahverengi görünümündedir. Sağ böbrek, sol böbrekten biraz daha küçüktür. Karaciğerin sağ lobundan dolayı, sağ böbrek sola göre 2-3 cm kadar aşağıda yer almaktadır (Snell and Richard, 2004). Böbrek medulla renalis ve korteks renalis olmak üzere ikiye ayrılır. İdrar yapan oluşumlar korteks renalis'te, toplayıcı kanallar medulla renalis'te bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006).

Böbreğin fonksiyonel kısımları, nefronlar ve tubulus renales'tir. Nefronlar, idrar üretiminden sorumluyken, tubulus kollektivus'lar da idrarı pelvis renalis'e taşır

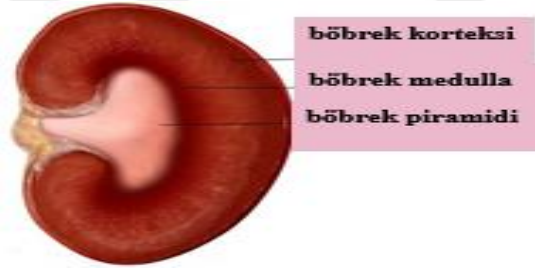
(Bahadır ve Yıldız, 2010). Tubulus renales, interstisyum denilen bağ doku ile desteklenir, buradan kan damarları ve sinirler geçer (Bahadır ve Yıldız, 2010).

Böbreklerin görevi;

- ♣ Vücuttaki yabancı maddelerin ve metabolik atıkların uzaklaştırılması
- ♣ Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- ♣ Asit – Baz dengesinin düzenlenmesi
- ♣ Eritrosit yapımının düzenlenmesi (eritropoetin salgılayarak)
- ♣ Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi
- ♣ Bazı hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması
- ♣ Glikoneogenez (uzun süreli açlık esnasında aminoasitlerden glukoz sentezler) (Guyton and Hall, 2013).

Sıçan Böbreğinin Anatomisi

Sıçanlarda uzun ve kısa nefronlar bir arada bulunmaktadır. Sıçan böbreği üretere tek bir kaliksle bağlanır (Sharp and La Regina, 1998). Sıçan böbreğinin uzunluğu 1,6 cm civarında, genişliği 1 cm, kalınlığı ise 0,9 cm civarındadır. 180 - 280 g ağırlığındaki bir sıçanın böbrek ağırlığı 2,7 – 3 g civarındadır (Nur ve Yoldaş, 2011).

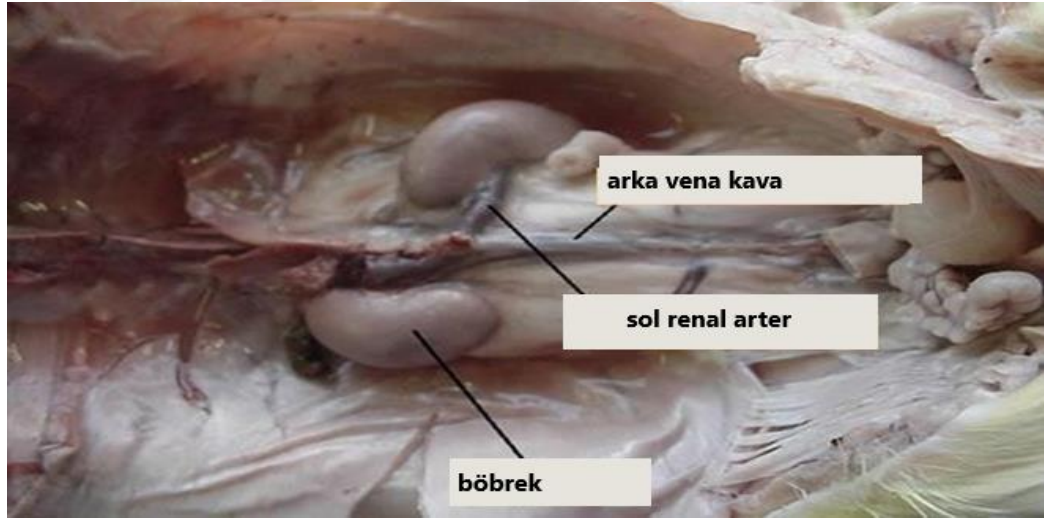


Şekil 2.2.Sıçan böbreği anatomisi (web_2013)

Böbreğin frontal kesitinde periferik kısmı daha açık renkli olup korteks renalis, daha koyu renkli olan merkezi kısmı ise medulla renalis olarak adlandırılır. Korteks'te böbrek yüzeyi ile temas kurmayan konik şekilli medullar ışınlar vardır. Bu medullar ışınlar korteks kısmı ile yüzeyden ayrılmıştır. Medullar ışın da korpuskulum renale, distal ve proksimal tübüller vardır. Yetişkin bir ratta ortalama 30000 korpuskulum renale vardır. Her bir medullar ışında 6-10 toplayıcı kanal, 30-60 proksimal ve distal tübül vardır (Hebel and Stromberg, 1986).

Pelvis renalis böbrekten çıkarken incelerek ureter olarak devam eder. Ureter böbreğin medial kenarında damarlarla birlikte seyreder, arka kaslar boyunca uzanır.

Böbrek kan damarları böbreğe yaklaştığında dallara ayrılır ve ureterin yanında seyreder. A. renalis'deki kan diğer vücut arterlerine göre biraz daha yüksek basınçlıdır. Bu kan böbrek içindeki afferent arteriollerde dağılır. Her bir afferent arteriol içindeki kan glomerulusdaki kapillere girer ve burada bowman kapsülünde filtrasyona uğrar. Bowman kapsülü çok büyük olduğu için kılcal ve glomeruler kapsülün epitelyum tabakasından geçemez. Glomeruler süzüntü korteksin proksimal tübülünde medulla dışında henle kulpu boyunca devam eder ve kortekste distal tübüle gelir ve son olarak toplayıcı kanala girer. Toplayıcı kanal korteksten medullanın tepesine kadar uzanır. Glomerular süzüntü renal tübülün çeşitli yerlerinden geçtiği için vücuda faydalı olan su, iyonlar, besinler ve diğer maddeler renal tübülün duvarı tarafından absorbe edilerek tekrar kana karışır. Bu kana karışan besinlerin akış yönü peritübüler kapillere doğru olur. Peritübüler kapiller efferent arteriollerin etrafında bulunur ki glomerulustan kanı toplayarak renal venüllere bunlar da V. renalis'e drene olur. Artık ürünler özellikle amonyak ve üre glomerular süzüntüde kalarak yoğunlaştırılmış halde yani üreye dönüşerek uretere geçer (Warren and Walker, 1997).

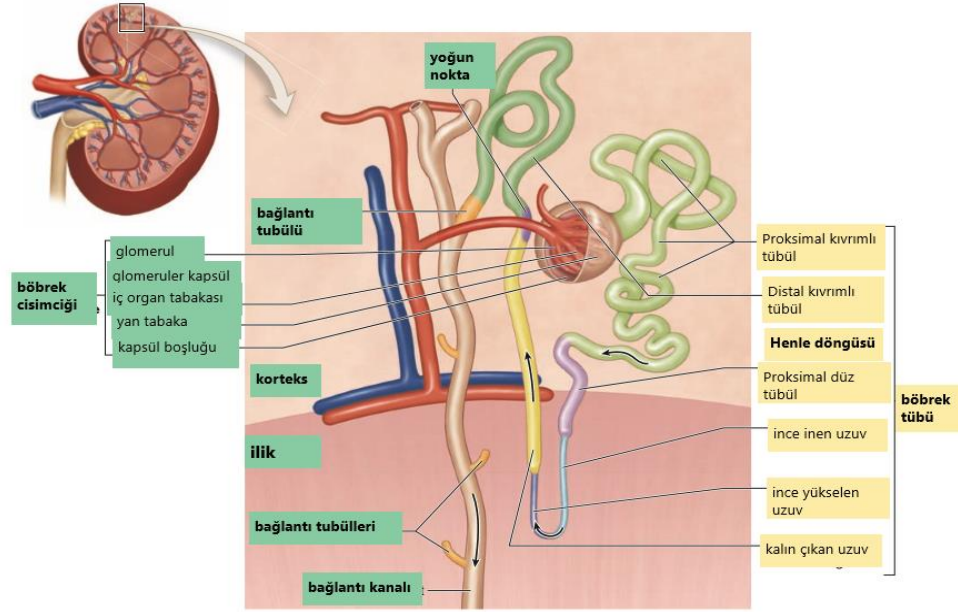


Şekil 2.3 Sıçan böbreği kesiti (web_2 2015)

Böbreğin Kapiller Sistemi

Böbreğin kapiller sistemi; birbirinden efferent arteriyol ile ayrılmış, glomerül ve peritübüler olmak üzere iki kapiller sistemden oluşmaktadır (Guyton and Hall, 2013). Süzülmenin başladığı yerden sonlanma yerine kadar olan kanal sistemine tubulus renalis denilir. Tubulus renalis hem yapısal, hem de fonksiyon bakımından iki farklı bölümden oluşur. Birinci bölüm (idrar kanalcıkları), idrarın kandan süzülerek hazırlanması ile ilgili olup, yapısını nefrojen dokudan alır. İkinci bölüm

(toplayıcı kanallar), yapısını üreter tomurcuğundan alır. Bu kanallar sadece idrarın akışı ile ilgilidir ve idrar bu kanalda herhangi bir değişikliğe uğramaz (Arıncı ve Elhan 1997; Moore and Baltimore., 2007).



Şekil 2.4., Böbrek kapiller sistemi (Guyton and Hall 2006).

Böbrekte kan akımı

Böbreğin kan akımı normalde yaklaşık 1100 ml ve bu ortalama kalp debisinin yaklaşık %22'sine denk gelmektedir. Böbrekte kan dolaşımı iki ayrı kapiller yatağı olmasından dolayı özel bir dolaşım sistemine sahiptir (Guyton and Hall, 2013).

Böbrekte kan akımının hesaplanması renal arter basıncı ile renal venöz basınç farkının toplam damar direncine bölünmesiyle elde edilir. Renal ven basıncı 3-4 mmHg iken renal arter basıncı

$$\text{Renal arter basıncı} - \text{renal venöz basıncı}$$

$$\text{Böbrek kan akımı} = \frac{\text{Renal arter basıncı} - \text{renal venöz basıncı}}{\text{Toplam Böbrek damar direnci}}$$

$$\text{Toplam Böbrek damar direnci}$$

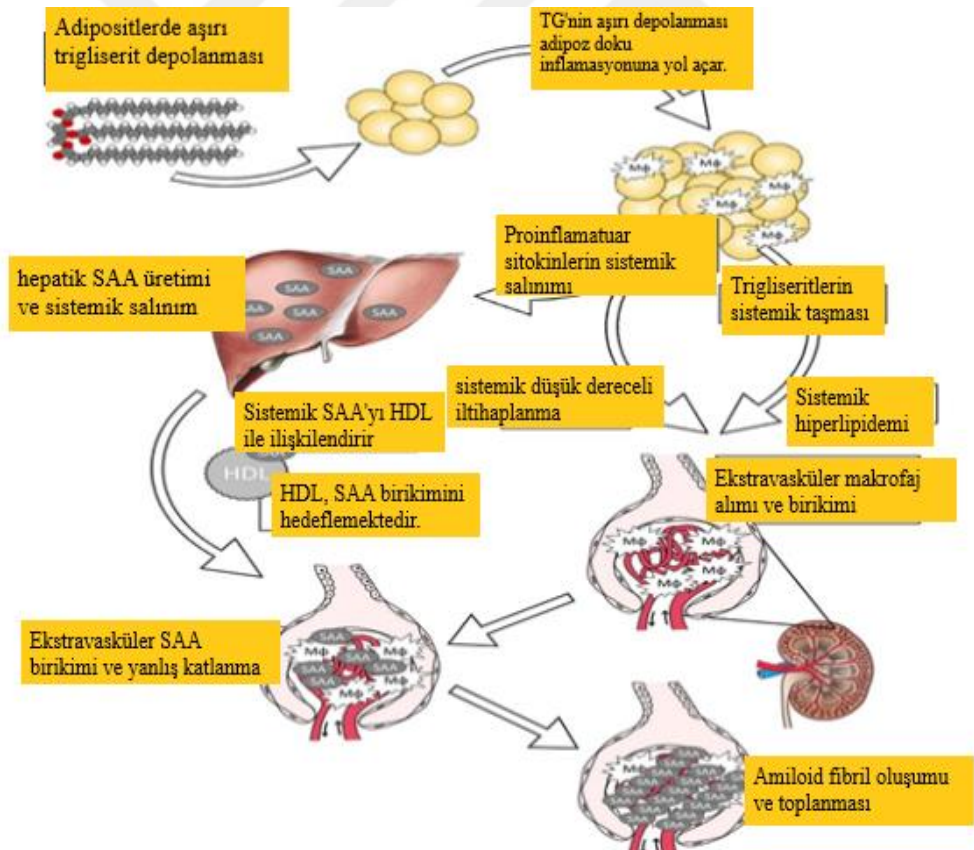
Böbreklerin, oksijen tüketimi de daha fazladır. Böbreklerde tüketilen bu oksijen miktarının bir kısmı metabolik ihtiyaçlar için diğer büyük bir kısmı ise tübüllerde gerçekleşen aktif sodyumun (Na^+) geri Emilimi içindir. Bu yüzden oksijen tüketimi sodyumun geri Emilmesiyle orantılıdır (Guyton and Hall, 2013).

Böbrekte kan akımını azaltan maddeler; epinefrin, norepinefrin, anjiyotensin II ve endotelindir. Böbrekte kan akımını arttıran maddelerin başında prostaglandinler

ve nitrik oksit (NO) gelmektedir. Böbrekte ki kan akımının artışı GFR'yi de etkileyerek artışa neden olmaktadır (Köylü, 2014).

2.2.2 Böbrekte Amiloid Fibril Oluşum

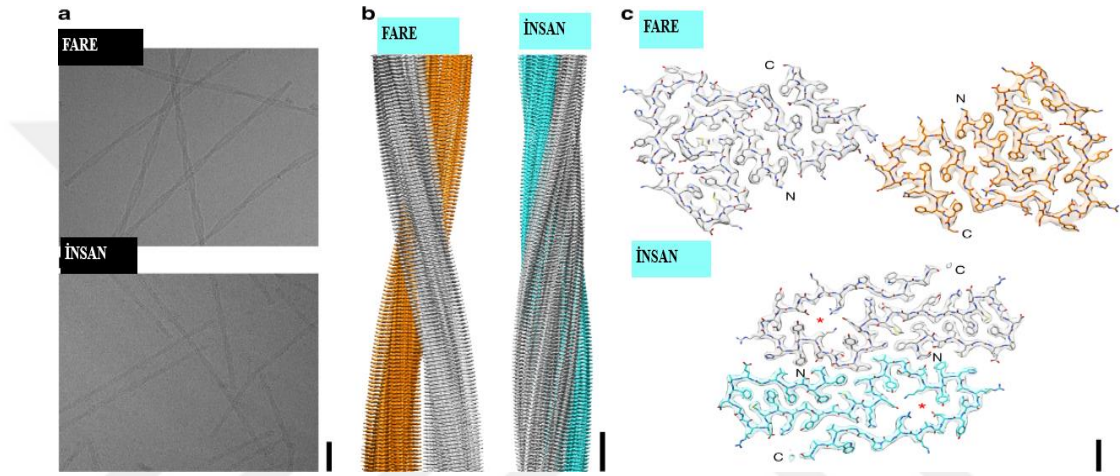
Farklı doku ve organlarda (böbrek, karaciğer, kalp ve dalakta gibi) amiloid protein fibrillerinin anormal bir şekilde birikmesi inflamasyona neden olmaktadır. Vücuttaki kronik inflamasyon ve böbrekte Amiloid proteinlerinin birikmesi sonucu böbrek inflamasyonları hatta ileri dönemde böbrek kayıplarına sebep olmaktadır. Amiloid proteinlerin AA ve AL şeklinde iki formu bulunmaktadır. Böbrekler AA şeklindeki formdan daha çok etkilenir. Amiloidoz görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir (Merlini et al., 2011; Simons et al., 2013). Çinde 5844 hastanın % 0,68 inde, mısırdaki yapılan araştırmada hastaların % 2,5'inde Amiloidoz vakasına raslanmıştır (Abdallah and Waked 2013; Tsai et al., 2011). İnterlökin1, TNF- α ve İnterlökin-6 gibi inflamasyonu yükselten araçlar serum Amiloid A protein düzeyini de arttırmaktadır (Charles et al., 1999).



Şekil 2.5. Yüksek yağlı diyet ve renal amiloidoz arasındaki bağlantı. (Vander Heijden et al.2015).

Amiloid proteinleri çözünmeyen ve proteolitik enzimlerle eritemeyen kalıcı fibriller bir yapıya sahiptir. 25 kadar farklı protein amiloid fibrilleri şekillendirmek üzere bir araya gelmektedir (Westermarck et al., 2007).

Amiloid olarak adlandırılan proteinlerin tümü β katlantı yapısına sahip olmakla beraber, congo red boyama özelliğine sahip ve bu boyama sonucunda elma yeşili rengini veren bir yapıya sahiptir (Westermarck et al., 2007). Amiloid birikimlerinde, fibriller bileşenin arasında daha az miktarda nonfibriller bir bileşen bulunmaktadır. Fibriller, öncü amiloid proteinlerinden oluşmaktadır (Calero et al. 2011).



Şekil 2.6. İnsan ve rat amiloid fibrilinin Cryo-EM rekonstrüksiyonları. A.Cryo-EM görüntüleri (ölçek çubuğu: 50 nm). B. Rekonstrüksiyonların yandan görünüşü. Bir fibril ve iki protein yığını gri ve camgöbeği (insan) renklidir (ölçek çubuğu: 50 Å). C.Bir moleküler katmanın kesit görünümü. Kırmızı yıldızlar boşlukları gösterir (ölçek çubuğu: 10 Å) (Fitzpatrick et al.2017, Guerrero-Ferreira, R. et al.2018).

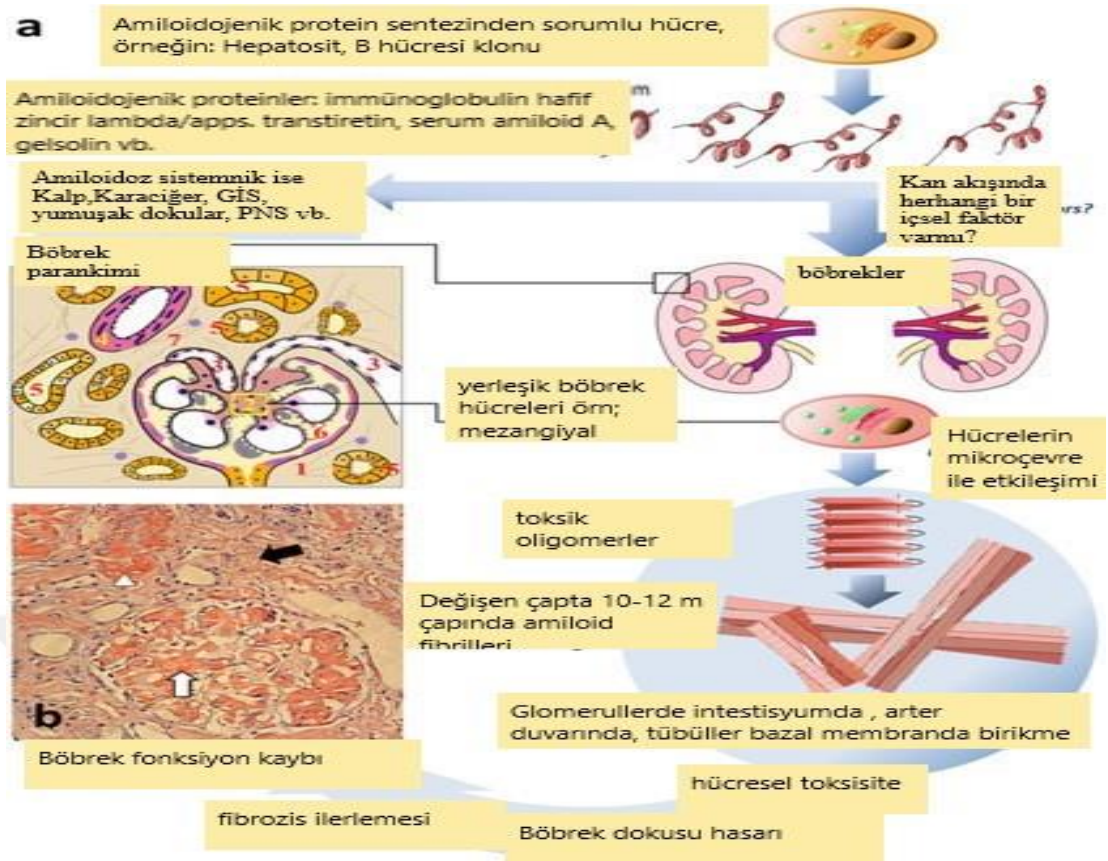
2.2.3. Amiloidosis ve Amiloidosis'in Böbreğe etkisi

Amiloidosis, protein katlanmasında meydana gelen düzensizlik sonucu normalde çözünebilir olan protein yapılarının bir araya gelerek anormal bir şekilde çözünemez fibriller oluşturup doku yapısının bozulmasıyla hastalık oluşumuna sebep olurlar (Scarpioni et al., 2016). Amiloidler, moleküller arası bir çapraz β -yapı oluşturmak için hidrojen bağları ile bağlanan düzenli kompleks proteinlerin fibrilleri oluştururlar (Glennner, 1980; Sunde, 1997). Amiloid fibril oluşumu amiloidojenik öncül proteininin hatalı katlanması sonucu başlamaktadır. Beraberinde hatalı katlanan varyantlar düzenli bir şekilde aynı yerde toplanarak protofilamentleri ve bunlar da kendi aralarında etkileşime girerek fibrilleri oluşturmaktadırlar (Dember, 2006). Protofilamentler yan zincirleri aracılığıyla birbirlerine paralel olarak bağlanırlar (Benson, 2020). Her protofilament, β iplikçiklerinin fibril eksenine dik

olarak istiflendiği bir çapraz β yapısına sahiptir (Chatani et al., 2021). Amiloidler genellikle Thioflavin T (ThT) ve Kongo kırmızısı (Kachkin et al. 2022) gibi spesifik boyaları bağlar ve proteazların ve çeşitli deterjanların etkilerine karşı direnç gösterir (Riesner, 2003; Rubel et al., 2020). Amiloidojenik zellikler, amino asit sekansındaki varyasyonların bir sonucu olabilir ve artan amiloidojenik protein seviyeleri ile ilişkili farklı patolojilerde kendini gösterir (Bunker and Gorevic, 2012).

Rudolph Virchow, amiloid terimini ilk olarak 1854'te kullandı (Hazenber, 2013) ve 1971'de monoklonal hafif zincir, kimyasal olarak karakterize edilen ilk amiloid protein olduğu belirtildi (Glenner et al., 1971). Kütle spektrometrisine dayalı proteomik, amiloidi teşhis etme ve tiplendirme yeteneğini büyük ölçüde artırdı ve bugüne kadar 30'a kadar amiloidojenik protein tanımlanmaktadır (Leung et al., 2012; Sethi et al., 2012).

Amiloidogenezin tetikleyicileri henüz tam olarak keşfedilmemiştir. Lokalize amiloidoz durumunda, tek tek organlar deri, yumuşak dokular, idrar kesesi, sindirim sistemi, solunum yolu ve diğerlerinde lokal amiloid proteini üretiminden etkilenebilir (Biewend, 2006). Sistemik hastalıklarda amiloidojenik proteinlerin dolaşımı, vücuttaki birçok dokuda amiloid birikimine yol açar (Nienhuis, 2016). Sistemik amiloidozlarda, böbrek tutulumunun çok sık olduğu bilinmektedir ve genellikle nefrotik sendrom ve kronik böbrek hastalığı ile kendini gösterir (Dember, 2006).



Şekil 2.7. Renal amiloidozun ortak mekanizmaları. (a) Renal amiloidoz oluşum sürecinin şematik gösterimi. GİS: mide-bağırsak sistemi; PNS: çevresel sinir sistemi; böbrek parankimi şeması: 1.glomerulus; 2.mezangyum; 3.arteriyoller; 4.arter duvarı; 5.tübüller; 6.glomerüler bazal membran; 7.geçiş yeri. (b) Glomerulus (beyaz ok), interstisyum (siyah ok) ve arter duvarında (ok başı) mezangium, kılcak bazal membranlar ve arteriollerde amiloid birikimini gösteren mikrofotograf, homojen Kongo-pozitif kitleler olarak sunuldu. Kongo kırmızısı lekeli, orijinal büyütme $\times 200$ (mikrofotograf VG Sipovsky tarafından elde edilmiştir (Fedotov, 2022)).

2.2.4 Kan lipitleri ve Lipoproteinler

Yağlar tüm canlı metabolizması için önemli bir yere sahiptir. Vücutta birçok önemli görevleri bulunmaktadır başta enerji metabolizması olmak üzere, yağda eriyen vitaminlerin emilmesi, hücre membran yapısında yer alması, esansiyel yağ asitlerinin başlıca kaynağı olması metabolizmadaki önemini açıklamaktadır (Mayes, 1993).

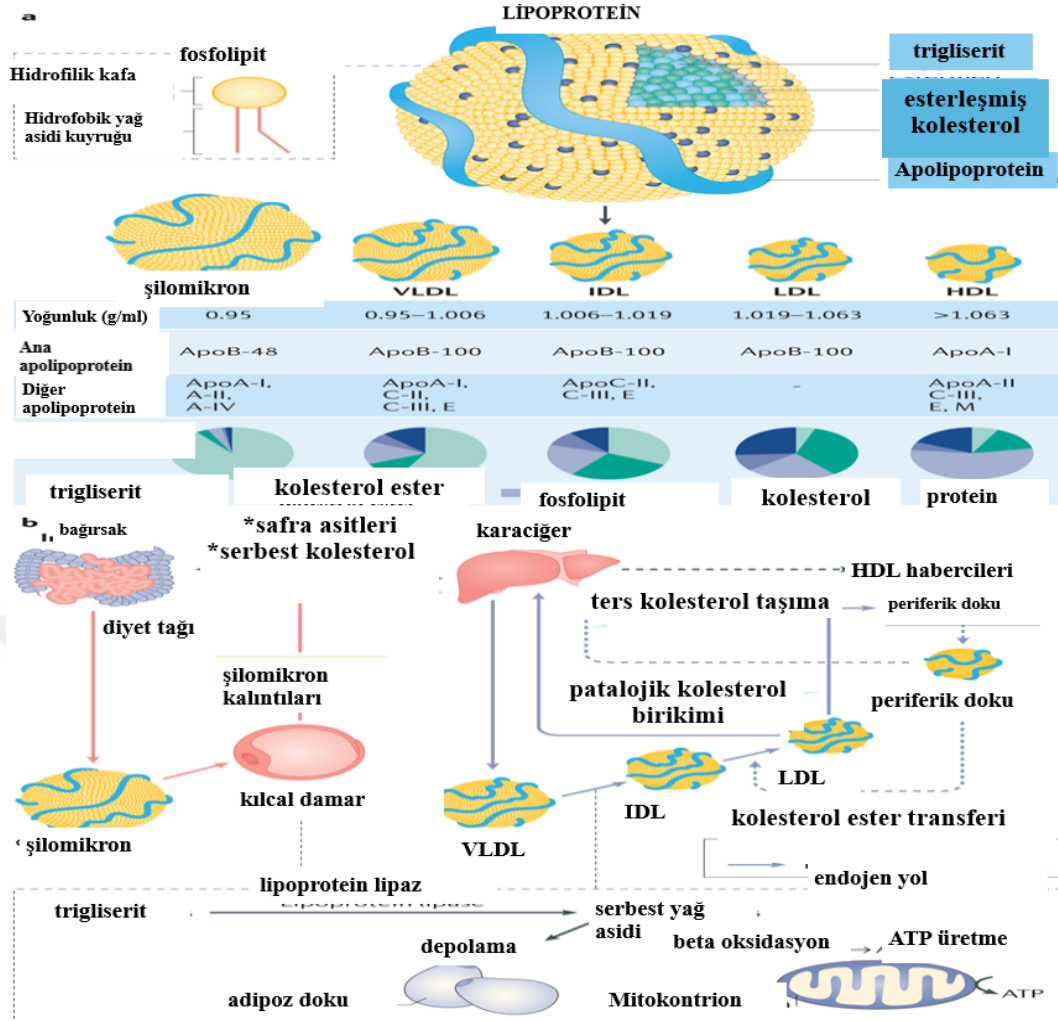
Lipitler sınıflandırma yapılırken 4 ana gruba ayrılmıştır. Bunlar yağ asitleri, gliserin taşıyan lipitler, gliserin taşımayan lipitler, diğer sınıf bileşiklere bağlı lipitlerdir. Plazmada bulunan başlıca önemli lipitler kolesterol, trigliserit ve fosfolipitlerdir (Ası, 1996; Güven, 2005). Lipitler plazmada serbest halde taşınmaz. Dolaşımda serbest yağ asitleri albümine bağlı taşınırken trigliseritler, kolesterol ve fosfolipitler lipoproteinler halinde taşınırlar (Jialal and Devaras, 1996).

Sağlıklı bir erişkinin kan plazmasında 8-10 saat açlıktan sonra toplam 500- 800 mg kadar lipit bulunur. Bunun 1/4'ü trigliserit, 140-200 mg'ı kolesterol ve 160 mg kadarı fosfolipit ve eser miktarda yağ asitlerinden oluşmaktadır (Altınışik, 2009).

Hayvansal ve bitkisel tüm trigliseritler üç yağ asidi ve bir gliserolün birleşmesinden oluşur. Gliserollerin hepsi aynı formdadır değişen sadece diyetle bağlı değişiklik gösteren yağ asitleridir (Gültekin, 2011; Champe and Harvey, 1997).

Kolesterol, hayvansal kaynaklı besinlerde, tüm vücut hücrelerinde ve bazı hormonların ve safranin yapısında bulunur. Kan kolesterol'ün çoğunu vücut üretir çok az bir kısmı besinlerle alınmaktadır. Mum yapısındadır (Eoin et al., 2011)

Organizmada çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), ara yoğunluklu lipoproteinler (IDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) trigliserit ve kolesterolü taşımaktadır (Ahotupa, Ruutu, Mantyla 1996; Öner 2004). Lipoproteinler makromoleküler bileşiklerdir. İç kısımlarını trigliserit ve kolesterol dış kısımlarını ise kolesterol, fosfolipit ve apoproteinler oluşturur. Kandaki plazma lipoproteinleri lipitlerin parçacıklarına ve onların yoğunluklarına göre sınıflandırılır. Başlıca şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerden (HDL) oluşmaktadır. İnsan lipoproteininin en büyük kısmını şilomikronlar oluşturmaktadır. Yapısında en fazla kolesterol ihtiva eden lipoprotein LDL'dir (Nizamlioğlu, 2000).



Şekil 2.8. Lipit metabolizması (Mach, F. et al. 2019) ; Lipitlerin metabolizmada dağılımı (CRC, 2014).

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) trigliserit düzeyinin yüksek ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması ile ilişkili bir dislipidemidir. LDL-kolesterol seviyeleri genellikle yükselmez; bununla birlikte proteinüri, kolesterol ve trigliseritler ile ilişkilidir. KBY, lipoprotein lipaz ve LDL-reseptörünün ekspresyonunu azaltır ve KBY'de trigliserid düzeyinin artması üretim hızında herhangi bir fark olmaksızın, trigliserid açısından zengin lipoproteinlerin katabolizmasının gecikmesine bağlıdır (Chan, 2009). Lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT) aktivitesinin azalması ve kolesterol ester transfer proteinin (CETP) aktivitesinin artması, HDL-kolesterol seviyelerine azalmasına katkıda bulunur. KBY de HDL kolesterol seviyelerinin azalması ile HDL'nin anti-oksidatif ve anti-inflamatuar fonksiyonları daha az etkili olur (Schuchardt et al., 2015).

Nefrotik sendrom da dislipidemi, kolesterol, LDL-kolesterol, trigliseritler ve lipoprotein düzeyindeki artışlar önemli olabilir; HDL kolesterol genellikle düşüktür.

Lipit düzeylerinin yükselmesinin nedeni, apoB sentezini uyaran onkotik basınçtaki azalma (bunun tam olarak hangi mekanizma ile gerçekleştiği bilinmemekle birlikte), azalan lipoprotein metabolizması ve azalan klirens dâhil olmak üzere birçok faktör etkilidir. Nefrotik sendromlu hastalarda LDL-reseptör aktivitesinin azalması, açıl-CoA kolesterol asitransferaz (ACAT) ve HMG-CoA redüktaz aktivitesinin artması, bu da LDL-kolesterol düzeylerinin artmasına neden olabilir (Vaziri N.D.,2003a; Vaziri N.D., 2003b). HDL-kolesterol'ün azalması LCAT'ın aktivitesinin artması renal kaybı artırdığı düşünülmektedir (Vaziri, 2001). Trigliseritler, şilomikronların ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin klirensinin bozulması ve trigliserit üretiminin artması nedeniyle yükselir (Vaziri, 2004).

Amilaz ve lipaz

Pankreastan amilaz, lipaz ve tripsinojen salgılanmaktadır. Amilaz karbonhidratların sindiriminde, lipaz yağların sindiriminde ve tripsinojen ise proteinlerin sindiriminde rol oynayan enzimlerdir. Pankreastan salgılanan bu enzimler normal sağlıklı insanın serumunda normal değerlerde iken, herhangi bir enzim salınımında tıkanıklık sonucu gelişen pankreatik yetmezlik ve böbrek yetmezliği olan durumlarda artış göstermektedir (Durmaz, 2020).

Amilazda böbrek filtrasyon hızı, böbrek tübül hücrelerinden salgılanarak inaktive edildiği için önemlidir (Fredriksson and Jacobson, 1974; Waller and Ralston, 1971).

Yapılan çalışmalarda hiperlipidemi ile ilişkili pankreas hasarına aracılık edebilen proteinleri tanımlamak için hiperlipidemik sıçanlardan elde edilen pankreas dokusunun karşılaştırmalı proteomik analizi sonucunda α -amilaz aktivitesinin hiperlipidemi nedeli ile pankreas hasarının varsayılan bir biyobelirteci olabileceği öne sürülmektedir (Zhang et al., 2010).

Lipaz, pankreasın asiner hücrelerinde sentezlenir ve depolanır. Pankreatik lipazın esas görevi trigliseritleri yağ asitlerine kadar parçalamaktır. Amilaz gibi lipaz da böbrek tarafından filtre edilebilen nispeten küçük bir moleküldür ancak amilazdan farklı olarak böbrek tübül hücrelerinden geri emilebilme özelliği sayesinde yarı ömrünü uzatır. Serumda amilaz ile lipaz karşılaştırıldığında amilazın ömrü daha kısa olduğundan pankreas tutulumu ve böbrek yetmezliği tanılarında normal düzeyde çıkabilir. Lipaz değeri ise ömrü uzun olduğundan herhangi bir anormal durum karşısında her zaman yüksek çıkmaktadır (Tietz and Shuey, 1993).

2.3. Paraoksanaz

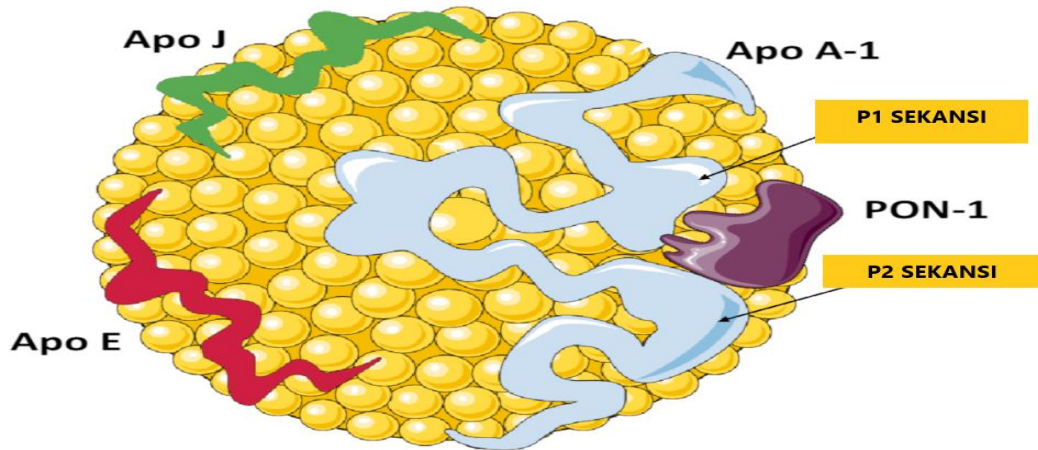
2.3.1. Paraoksanaz'ın Tarihçesi

W. Norman Aldridge tarafından 1953 yılında paraoksanaz araştırmaları başladı (Aldridge, 1953). 1961'de Jose Uriel tarafından insan serumunda elektroforezden sonra yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) immünopresipitatlarında PON varlığını tespit etti. 1973'te Geldmacher-Von Mallinckrodt vd. insan serumunda PON varlığını genetik olarak gösterdi. Daha sonraki yıllarda da paraoksanaz'ın çeşitli polimorfizimleri saptandı (Uriel, 1961; Geldmacher-von et al., 1973; Eckerson, 1983).

1985 yılında koyunlarda ve insanlarda PON'un, HDL'nin farklı bölgelerine bağlandığı gösterildi. Daha sonra PON'un HDL üzerinde apolipoprotein A1 (Apo A1) aracılığıyla taşındığı ve HDL'nin, düşük yoğunluklu lipoproteini (Low Density Lipoprotein: LDL) bakır iyonları tarafından indüklenen oksidasyona karşı PON aracılığıyla koruyabileceği belirtildi (Mackness and Walker, 1988; Mackness et al., 1991).

2.3.2. Paraoksanaz'ın yapısı ve fonksiyonları

Paraoksanaz (hPON) ailesi PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç farklı genden oluşmaktadır. İnsanlarda PON kromozom 7, üç farklı gen tarafından kodlanmaktadır. PON2 geni diğer PON1 ve PON3 göre daha genç yapıya sahiptir. PON1 ve PON3'ün her ikisi de antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahip olmanın yanı sıra yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partikülleri ile ilişkilidir (Furlong et al., 2016).



Şekil 2.9. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) parçacığı ve PON1 ilişkisi (Marsillach et al., 2020).

PON1 de 106. sırada lizin amino asidi bulunmasına karşın, PON2 ve PON3'te lizin bulunmaz. Karaciğer ve böbrekte yoğun bir şekilde eksprese edilen PON1 ve

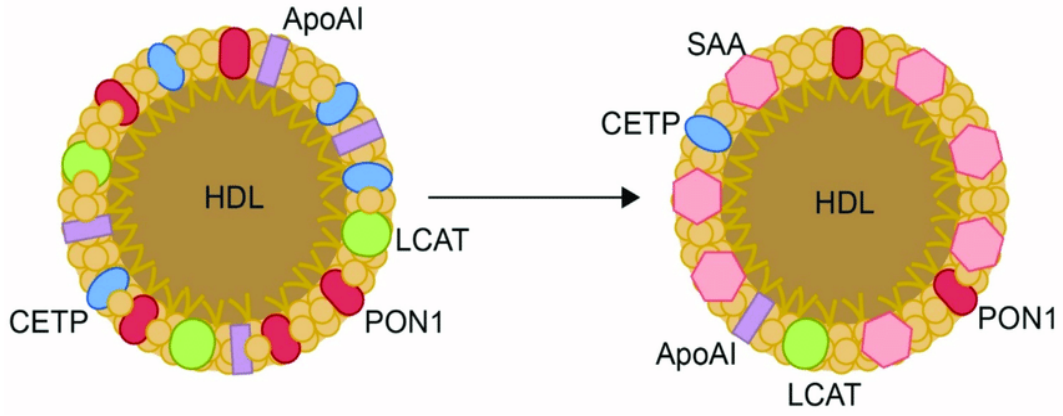
PON3 dolaşımında HDL ile bağılı olarak taşınmasına karşın pek çok dokuda ekspres edilen PON2 dolaşımında HDL bağılı taşınmaz (La Du, 1992; Jaouad et al., 2006). İnsan PON1'in karaciğerden sentezlenmesi ve salgılanmasıyla ilgili çalışmalar bulunmakla beraber akciğer, beyin, pankreas ve plasenta gibi dokularda da %70 oranında paraoksonazla benzerlik gösteren mRNA'lar tespit edilmiştir (Hassett et al., 1991).

Paraoksanaz enzimi tepkimesiyle lipid peroksidlerinin aterojenik etkilerini etkisizleştirdiği ve hücre membranlarını koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca paraoksanaz'ın lökotrien metabolizmasında da önemli rol oynadığı Watson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile desteklenmiştir (Watson et al., 1995, Navab et al., 1995).

2.3.3. Paraoksanazın, Probiyotik ve Obezite ile ilişkisi

Bireylerde beslenme ile sağlık arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Bireylerin uygun şartlarda dengeli ve yeterli beslenmesi kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltarak kaliteli bir yaşam sağlamaktadır. Özellikle diyet ile doymuş yağ asitleri, kolesterol ve trans yağ alımı serumdaki trigliserit ve kolesterol düzeylerini etkileyen en önemli faktörlerdendir (Freeman et al., 2017; Muzio et al., 2007; Ridker et al., 2002). Probiyotiklerin çeşitli mekanizmalar yoluyla kolesterol ve LDL düzeylerini düşürdüğü öne sürülmüştür. *Lactobacillus acidophilus* suşlarının, bağırsakta bulunanlara benzer koşullar altında kültür ortamında yetiştirildiğinde, ortamda safra varlığı ile birlikte besiyerindeki kolesterol miktarını azaltabileceği bildirildi (Gilliland et al., 1985; Tanaka, 1999).

Sıçanlarda diyetle indüklenmiş obezite modeli insan popülasyonlarındaki obeziteyi en iyi şekilde temsil etmektedir. Obezite gelişimi ile lipid parametreleri arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, obez insanlarda serum/plazma ghrelin ve PON seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü gösterildi (Shiia et al., 2002). Oksidatif stresin artması PON1 aktivitesi azaltırken, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına neden olmaktadır (Camps and Joven, 2015). Kronik enflamatuvar süreçler, paraoksanaz-1 (PON1), apolipoprotein AI (Apo AI), lesitin: kolesterol açıltransferaz (LCAT) ve kolesterol ester transfer proteini (CETP) içeriğinde azalmaya ve serumda Amiloid A düzeyinde artışa neden olmaktadır (Şekil 2.10)



Şekil 2.10. Enflamasyon tarafından üretilen yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) yapısındaki değişiklikler(Camps et al., 2021)

2.4.Mikrobiyota

Mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan mikroorganizmaların tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir (Xu and Knight, 2015). Mikrobiyota; coğrafi köken, genetik, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca değişen endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, bebeklikten başlayarak yaşlılığa doğru *Firmicutes* bakterisi artar, *Bacteroidetes* ise azalır. Yine antibiyotik kullanımı, türüne ve kullanıldığı yaşa bağlı olarak, geçici ya da kalıcı mikrobiyal disbiyozise neden olur (Ottman et al., 2012). Yaklaşık iki kat ağırlığında olduğu düşünülen insan mikrobiyotası bireyler arasında üçte bir oranında benzerlik gösterip üçte iki oranında farklılık göstermektedir. Başka bir deyişle mikrobiyota bir kimlik kartı gibidir. Bağırsak mikrobiyotası parmak izi gibi olup, her insanın kendine özgü içeriği ve dağılımı mevcuttur (Cerdea et al., 2016).

Yenidoğanların bağırsak mikrobiyotası daha anne karnındayken oluşmaya başlamaktadır. Gelişimi ise takip eden 2-3 yıllık süreçte devam etmektedir. Annenin meme, vajina, bağırsak florasının yanı sıra yenidoğanın diyeti gibi birçok etmenden etkilenen yenidoğan mikrobiyotası gastrointestinal sistem sağlığı, bağışıklık sistemi, beyin gelişimi, yenidoğan- bebeklik ve çocukluk döneminde görülen hastalıklar gibi birçok süreçle ilişkilendirilmiştir (Ede ve Özel, 2018). Yaşlanmayla birlikte mikrobiyotadaki değişiklikler kesin olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte değişimin sadece yaşlanmaktan kaynaklanmadığı yaşlılıkla birlikte beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı (antibiyotik ve non-steroidal antiinflatuar ilaçlar), kas tonusunda azalma

bağırsak motilitesi, çiğneme yutmada zorlanma gibi birçok etkenin de bu değişimde rol oynadığı düşünülmektedir (Mariangela Rondanelli et al., 2015).

2.4.1. İntestinal Mikrobiyotanın Fonksiyonları

İntestinal bakteriler ayrıca immün sistem gelişimi ve matürasyonunda da rol oynamaktadır. Peyer plakları ve mezenterik lenf nodlarını içeren GALT, prenatal dönemde verimsiz ortamda lenfoid doku induker (LTi) hücrelerden gelişir. GALT oluşuktan sonra gelişimi, doku boyutlarında artış ve germinal merkezlerde büyüme, postnatal mikrobiyal kolonizasyona bağlıdır. Mikrobiyal kolonizasyon ile paralel olarak, lamina propriada doğumda ‘cryptopatch’ olarak adlandırılan lenfoid doku benzeri hücre kümelerinden oluşan yapılar meydana gelir. Bu yapılara B lenfosit göçü ile izole lenfoid foliküller oluşur ve bu durum bakteriyel kolonizasyonla ilişkilidir (Sommer et al., 2013)

Mikrobiyotayı etkileyen ilk diyetel etmen anne sütü alma durumudur. Çünkü anne sütü, prebiyotikler ve probiyotikleri bir arada içeren sinbiyotik bir besindir. Anne sütünde bulunan oligosakkarit, lizozom, laktoferrin, antikor ve sitokinlerin bağırsaktaki *Bifidobacterium* sayısını arttırdığı iyi bilinmektedir. Mikrobiyota yaklaşık 2-3 yaşlarında, yetişkin mikrobiyotasına benzer kompozisyon ve çeşitliliğe ulaşmaktadır (Özdemir ve Demirel, 2017).

Beslenme diyeti uygulanan bireylerde kısa süreli değişikliklerin bile insan bağırsak mikrobiyomunu değiştirebileceği çeşitli çalışmalarda sunulmuştur (Al-Assal and others, 2018; Özdemir and Demirel, 2017).

Tablo 2.1. Farklı diyetlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi (Baothman and others, 2016)

Diyet tipi	Bakteriyal etkisi
Yüksek Yağlı Diyet	İleum'da <i>Clostridia</i> cinsinin azalması. Bacteriodetes cinsinin kalın bağırsakta artışı <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> , ve <i>Enterococcus spp.</i> artışı, <i>Clostridium leptum</i> ve <i>Enterobacter spp.</i> 'de azalma <i>Firmicutes/Bacteriodetes</i> oranında artış ve <i>Enterobacteriaceae</i> artışı <i>Bacteroidales</i> , <i>Clostridiales</i> ve <i>Enterobacteriales</i> artışı
Vejeteryan Diyet	<i>Acteroides spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> ve <i>Enterobacteriaceae</i> spp.'de azalma <i>Enterobacteriaceae</i> 'da azalma ve <i>Bacteroides</i> 'te artış <i>Bacteriodetes</i> artışı, <i>Firmicutes</i> ve <i>Enterobacteriaceae</i> 'da azalma
Kalori Kısıtlama Diyetleri	<i>Firmicutes/Bacteriodetes</i> oranında azalma

İntestinal mikrobiyota K₂, B₁, B₃, B₆, B₁₂, folik asit ve pantotenik asitin sentezinde görev almaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin parçalanmasında ve linoleik asidin konjugasyonunda rol oynamaktadır (O'Hara, 2006).

İntestinal mikrobiyotada proteinler de karbonhidratlar gibi fermentasyona uğramaktadır. Ancak diyet ile alınan proteinlerin yalnızca %10'u kolona ulaşmakta ve fermente olabilmektedir. Fermente olabilen proteinler ise çeşitli metabolik ürünlere dönüşmektedir (Davila et al., 2013).

Bağırsak mikrobiyotası, trigliseridleri hidroliz ederek serbest yağ asitlerine dönüşümünü sağlayan lipoprotein lipazın inhibitörü olarak çalışarak açlık anında adipoz faktör (FIAF-) ekspresyonunu azaltabilir ve bu durum yağ hücrelerinde trigliserid depolarının birikimine neden olur (Davis, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen önemli metabolit gruplarından biri de safra asitleridir. Safra asitleri, konağın lipid homeostazında ligand rolü oynayarak, bu reseptörün artışına sebep olur. Bu durum, yağlı beslenme ile indüklenen

obezitede, karaciğerde trigliserid birikimini artırır (Stefanaki et al., 2017; Tseng and Wu, 2018).

Yoğun miktarda antibiyotik kullanımı da safra asitlerinin metabolizmasını etkilemekte, eikozanoid ve steroid hormon sentezini değiştirerek mikrobiyota içeriğinde büyük ölçüde değişime neden olmaktadır (Bengmark, 2013).

2.4.2. Mikrobiyota ve Obezite

İntestinal mikrobiyotada disbiyoz oluştuğunda bağırsak geçirgenliğinde artma ve kısa zincirli yağ asidi üretiminde değişim olmaktadır. Bu değişiklikler ise glukoz ve lipid metabolizmasındaki değişime, inflamasyona ve metabolik endotoksemiye neden olmakta ve sonuç olarak obeziteye yol açmaktadır (Nadal et al., 2009)

Yüksek yağlı diyet bağırsak mikrobiyotasını bozmaktadır. Ancak, metabolik endotoksemi olarak tanımlanan dolaşımdaki lipaz seviyesinin artması, septik şokta gözlenen lipaz seviyesinden daha düşük düzeydedir. Farelerde deneysel olarak indüklenen endotoksemi de yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde vücut ağırlığı artışı, açlık hiperglisemisi ve hiperinsülinemiye yol açtığı görülmüştür. Özellikle yağlı beslenme, obezite, Tip 2 diyabet ve lipaz arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Cani PD et al., 2007).

Lactobacillus ve *Bifidobacterium* cinslerinin, obezite ve metabolik bozuklukları iyileştirdiği gösterilmiştir. 10^8 CFU / mL *Lactobacillus acidophilus*, 10^8 CFU / mL *Bifidobacterium bifidum* ve 2 g oligofruktoz içeren 200 mL simbiyotik bir içeceğin 30 gün tüketimi sonrasında yaşlı diyabet hastalarında, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde anlamlı bir artış ve açlık glisemisinde belirgin bir azalma olduğu saptandı (Robert et al., 2014).

Laktobasiller ve *Escherichia coli* mukozal bariyerin oluşumunda görev alırken, bununla birlikte immün tolerans oluşumunu sağlamakta, ayrıca *B. thetaiotaomicron* intestinal epitel hücrelerine glukoz alımını artırarak hücrelerin beslenmesini sağlamaktadır (Arumugam et al., 2011).

2.4.3. Yüksek Yağlı Diyet Tüketiminin Mikrobiyotaya Etkileri

Günümüzde obezitenin yaygın olmasında erken dönemde aşırı protein tüketimi neden olmaktadır, özellikle 6-24 aylık dönemde günlük enerjinin %14'ten fazlasının proteinden sağlanması durumunda, bu riskin arttığı ileri sürülmektedir (Agostoni et al., 2005).

Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin obez bireylerde oksidatif stres ve inflamasyonun artmasına neden olduğu bilinmektedir.

Yüksek yağlı diyet, oksijen metabolizmasını değiştirebilir. Yağ depoları oksidasyon reaksiyonuna eğilim gösterirler. Kadınlarda erkeklere göre yağ oranının daha yüksek olması nedeniyle lipit peroksidasyonun düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Lipit peroksidasyonu ile plazma kolesterol seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konuldu (Khan et al., 2006). Obez ve fazla kilolu olanlarda yüksek posalı diyet tüketimi bakteri kolonizasyonu ile gen çeşitliliğini arttırdığı bildirildi (Cotillard et al., 2013).

Bağırsak mikrobiyotası besinlerden enerji elde edilmesinin yanı sıra ince bağırsaktan salınan bazı proteinlerin fonksiyonunu da düzenlemektedir. Bu proteinler fasting-induced adipose factor (FIAF), lipoprotein lipaz (LPL)'ın inhibitörüdür. FIAF lipoprotein lipazı inhibe ederek trigliseridlerden yağ asitlerinin ayrılmasını ve dokular tarafından alınmasını önlemektedir. Adipozitlere trigliserit girişini kontrol ederek adipogenezi azaltıp yağ asidinin oksidasyonunu düzenlemektedir. Mikrobiyatayla adipozitte adipoz faktörün baskılanması, lipaz aktivitesini artırıp yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltarak enerjinin adipozitte trigliserit olarak depolanmasının artmasına neden olarak obezitenin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Karina et al., 2018).

2.4.4. Mikrobiyota ve Besin alımı

Karbonhidratlar, vücudun en önemli enerji kaynağı olduğu gibi, mikrobiyotanın da esas enerji kaynağıdır. Büyük moleküllü karbonhidratlardan olan polisakkaritler; sindirilemediğinde fermentasyona uğrayarak kısa zincirli yağ asitlerini (KZYA) oluşturmaktadır. KZYA, besinlerin emilimini ve depolanmasını arttırmaktadır (Tekin et al., 2018).

Mikrobiyota tarafından sentezlenen KZYA'ları ile LPS'nin konak gen ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Mikrobiyota, açlık ile uyarılan yağ dokusu faktörünü baskılayarak, LPS aktivitesinin artmasına ve beta-oksidasyonda görevli peroksisomal proliferatör-aktif reseptör ko-aktivatör 1'in (Pgc-1) baskılanmasına neden olur. Bu durum obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların oluşumunu hızlandırmaktadır (Backhed et al., 2004).

Bağırsak mikrobiyotası, vücudun absorbe ettiği kalori miktarını etkiler ve vücut ağırlığı alınan kalorilerden ziyade, absorbe edilen kalorilerden etkilenir. İnsan vücudundaki sindirim enzimleri nişastaları kolay emilir basit şekerlere dönüştürür. Ancak, birçok polisakkariti sindiremez. Oysa mikrobiyal enzimler bu polisakkaritleri sindirilebilir enerji kaynaklarına dönüştürür. Bağırsak mikrobiyotasının

kompozisyonu, obeziteyi etkilerken, fazla besin alımıyla birlikte obeziteninde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkileyebileceği gösterildi (Jumpertz et al., 2011)

2.4.5 *Lactobacillus Acidophilus* Probiyotik Bakterilerin Genel Özellikleri

Laktik asit bakterileri en çok kullanılan probiyotik mikroorganizmalardır. *L. acidophilus* türleri Gram-pozitif çomak (boyutlar 0,5–1 x 2–10 mm aralığında), yuvarlak uçlu, çiftler halinde ya da kısa zincirlerden meydana gelmektedir. *L. acidophilus*, pH 3'te ve altında gelişebilir ve bazıları gastrointestinal sistemden geçerken hayatta kalırlar (Saxelin et al., 2005).

Lactobacillus acidophilus, süt endüstrisinde geleneksel ve yaygın olarak kullanılan ve daha yakın zamanda probiyotik olarak kullanılan gram pozitif bir laktik asit bakterisidir. Günümüzde giderek yaygınlaşan probiyotikli süt ürünlerinin üretiminde en fazla kullanılan bakteriler *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei* ve *Bifidobacterium* türleridir (Uymaz, 2010). Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kabul edilebilmesi için insan orijinli olmalıdır. İnsan sağlığı için zararsız ve güvenilir olması, kısa süre de olsa bağırsakta kolonize olabilmesi, doğal mikrofloraya adapte olabilmesi, yüksek oranda canlı mikroorganizma içermesi (10⁸ cfu/ml-g), gastrointestinal kanalda canlı kalıp metabolik aktivitesini devam ettirebilmesi, immün sistemi uyarabilmesi ve antimikrobiyal madde üretebilmesi gerekmektedir (Özden, 2013).

Lactobacilluslar mikroorganizmaların gelişmesini engellemektedir. Sindirimde *Lactobacillus acidophilus*'un, bağırsakta hızlı üreme potansiyeline sahip olduğu ve vücutta oluşabilecek baskıya karşı gösterdiği inhibe edici etkisinden dolayı konum değiştirerek patojen mikroorganizmaların yerleşmelerine engel olduğu düşünülmektedir (Saxelin et al., 2005).

Yüksek kolesterol'ün damar sertliklerine bağlı kalp hastalıklarının en önemli nedeni olduğu bilinmektedir. *Lactobacilluslar acidophilus* takviyesinin fermente süt ürünleri ile birlikte alınması durumunda kan serumunda kolesterol düzeyini azaltmaktadır. Bu bakterilerin ürettiği asitlerle kolesterol absorpsiyonu ve aynı zamanda düşük yoğunluklu lipoprotein miktarıda azalmaktadır (Gill and Guarner, 2004).

Robinson ve Thompsan yaptığı bir çalışmada biberonla beslenen bebeklere *L. acidophilus* ile desteklenmiş formülasyonlar eklendiğinde kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında takviye verilen grupta kilo artışının daha az olduğunu gözlediler (Gurr, 1984).

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlara *L. acidophilus* probiyotığının verilmesinin vücut ağırlık değişimi ile böbrek dokusunda ve serumda total beta amiloid protein ve TNF- α düzeylerine etkisi, serumda paraoksanaz-1, amilaz ve lipaz enzim aktivitesi ile total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, üre ve kreatinin düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.



3. MATERİYAL ve METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırma Yeri ve Hayvan Materyali

Çalışma materyalini başlangıçta ağırlıkları 184 ± 5 g arasında değişen 10 haftalık 24 adet Sprague-Dawley ırkı erişkin erkek rat oluşturdu. Ratlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma 2020/14 numaralı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izniyle başladı. Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi HADYEK tarafından 31/05/2021 tarihli E68489742-604.01.03-64330 nolu yazı ile onaylandı. Çalışma boyunca 22 ± 2 °C'lik oda sıcaklığı, % 60 nem oranı, 12/12 saat aydınlık/karanlık ortamı sağlandı. Deney hayvanları çalışma boyunca *ad libitum* olarak beslendi.

3.1.2. Yüksek Yağlı Diyet

% 60 kcal yağ içeren yüksek yağlı kemirgen diyeti ticari olarak firmada hazırlatıldı (D12492). Yüksek yağlı diyet ve kontrol diyetin içeriği tabloda sunuldu (Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. Yüksek yağlı diyet ile standart rat yeminin % g içeriği ve % Kcal değeri

	YÜKSEK YAĞLI DİYET		KONTROL DİYET	
	(5.24 kcal/g)		(3.85 kcal/g)	
	g %	Kcal %	g %	Kcal %
PROTEİN	26.2	20	19.2	20
KARBONHİDRAT	26.3	20	67.3	70
YAĞ	34.9	60	4.3	10

3.1.3. Probiyotik Süspansiyonunun Hazırlanması

Çalışmada tedavi amacıyla kullanılacak olan ve probiyotik özelliklerine sahip olduğu bilinen *L. acidophilus* bakterisi liyofilize olarak temin edildi. Liyofilize haldeki bakteri MRS broth ile sulandırıldıktan sonra canlılık ve saflık kontrolü için MRS agara inokule edildi. Canlı ve saf olduğu belirlenen kültürden 500 ml MRS içerisine 1 ml miktarında eklenip 35 °C'de 48 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda sıvı kültürden 10^9 'a kadar FTS ile süspansiyonlar hazırlandı. Bu süspansiyonlardan 3'er adet MRS agara ekim yapıp 35 °C'de 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında üreyen bakteri kolonileri sayıldı ve ana kültürdeki bakteri miktarı hesaplandı. Hesaplama sonrasında ana kültürde 10^{10} kob/ml bakteri

olacak şekilde süspansiyon yapıldı ve tedavi amacıyla kullanılacak olan *L. acidophilus* probiyotik süspansiyonu hazırlandı (Park Heo et al., 2006).

3.2. Metot

3.2.1. Deneme Planı

Çalışmada her grupta 6'şer rat içeren 4 gruptan oluştu.

Grup 1 (n= 6) (kontrol grubu): Grup 1 kontrol grubu olup bu gruptaki hayvanlar standart rat yemi ile 12 hafta beslendi.

Grup 2 (n= 6) (Yüksek yağlı diyet): Bu gruptaki hayvanlar % 60 yağ (Research diyet, toplam 5.24 kcal, karbonhidrat %20, yağ %60, protein %20) içeren yüksek yağlı diyetle (YYD) beslendi (Buettner et al., 2006; Lionetti et al., 2014; Hariri and Thibault, 2010).

Grup 3 (n= 6) (*Lactobacillus acidophilus*) : Standart rat yemi ile beslendi ve 12 hafta boyunca *Lactobacillus acidophilus* probiyotiği 2×10^8 kob/ml/gün içerecek şekilde oral gavaj yoluyla verildi (Laurens-Hattinh et al., 2001; Nguyen et al., 2007) .

Grup 4 (n= 6) (Yüksek yağlı diyet+ *Lactobacillus acidophilus*) : Yüksek yağ içeren (toplam 5.24 kcal, karbonhidrat %20, yağ %60, protein %20) diyet *ad libitum* olarak tüketildi ayrıca 12 hafta boyunca *Lactobacillus acidophilus* probiyotiği 2×10^8 kob/ml/gün içerecek şekilde oral gavaj yoluyla verildi (Laurens-Hattinh et al., 2001; Nguyen et al., 2007).



Şekil 3.1.Çalışmada yer alan 24 adet erkek *Sprague –Dawley* ırkı erkek ratlar

3.2.2. Canlı Ağırlık ve Canlı Ağırlık Artışının Belirlenmesi

Canlı ağırlık artışlarının belirlenmesi amacıyla, çalışmanın başından sonuna kadar her hafta ratlar bireysel olarak tartıldı ve canlı ağırlıklar belirlenerek haftalık grup ortalamaları hesaplandı.

12 haftalık deneme süresinin sonunda ratlar 12 saat öncesinden aç bırakılarak sadece normal içme suyu içmelerine izin verilerek teker teker tartıldı. Ratlara %10 ketasol (0.8-1.3ml/kg) ve %2 basilazin (2-5 mg/kg) IP olarak uygulanarak uyutuldu ve kalpten kan örnekleri alındı. Kan alımı sonrasında ratlar dekapite edildi. Bunu takiben nekropsileri yapılarak, böbrek dokusu çıkarıldı. Böbrek dokusu analiz yapılana kadar -20 °C'ye kaldırıldı.

Kan örnekleri laboratuvar ortamında 20 dk bekletilip pıhtılaşması sağlandıktan sonra +4 °C 10 dk 1550 x g santrifüj edilerek serumları çıkartılarak alikotlara bölündü. Serumlar analizlerde kullanılabilecek kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

3.2.3. Böbrek dokusu homojenizasyonunun hazırlanması

Böbrek doku homojenizasyonu ELISA test kiti prosedüründe belirtildiği şekilde hazırlandı. Bunun için homojenizasyondan önce doku buz soğukluğunda PBS (0.01 mol / L, pH 7.0-7.2) ile yıkandıktan sonra tartıldı. Doku ufak parçalara ayrıldıktan sonra buz içinde homojenizatör ile 5-10 mL PBS ile homojenizasyon gerçekleştirildi. Daha sonra buz içinde 1 veya 2 defa da ultrasonikatör ile hücre membranının parçalanması sağlandı ve hücrenin daha iyi parçalanması için 2 kez dondurma çözündürme işlemi uygulandı. Daha sonra homojenat 5000 x g'de, 4°C 5 dk santrifüj edilerek süpernatant alikotlara bölünerek -20 °C analiz yapılana kadar muhafaza edildi.

Böbrek doku süpernatantlarında ve serumda total beta amiloid protein, TNF- α düzeyleri ratta spesifik ELISA test kitleri prosedürü takip edilerek belirlendi.

3.2.4. Böbrek Doku Süpernatantında ve Serumda Total Beta Amiloid Protein ile TNF- α Düzeyinin Belirlenmesi

TNF- α düzeyinin belirlenmesi

Böbrek doku süpernatantlarında ve serumda TNF- α düzeyinin belirlenmesi için ratta spesifik ELISA test kiti (Nepenthe Elisa kit, cat no. NEO010076403) kullanıldı. ELISA testi üretici firmanın bildirdiği metoda göre gerçekleştirildi. ELISA testinin saptama aralığının 10- 1280 ng /L ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 2.51 ng /L'nin altında olduğu test prosedüründe bulunmaktadır. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kit

içerisinden çıkan hazır konsantre standart solüsyonundan (640 ng/L) dilüsyonlar yapılarak standartlar oluşturuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnek ve 10 µl biotin antibody konuldu. Ayrıca başta ve sonda birer kuyucuk ta blank olarak ayrıldı ve bu kuyucuklara hiçbir solüsyon konulmadı. Blank olarak ayrılan kuyucuklar hariç olmak üzere diğer tüm kuyucukların üzerine 50µl HRP-konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37°C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklendi ve karanlık ortamda 37°C’de 10 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 10 dk içerisinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA reader da okutuldu. Belirlenen OD₄₅₀ değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD₄₅₀ değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

Total Beta Amiloid Protein düzeyinin belirlenmesi

Böbrek doku supernatantlarında ve serumda Total Beta Amiloid Protein (TBAP) düzeyinin belirlenmesi için ratta spesifik ELISA test kiti (Nepenthe Elisa kit, cat no. NEO010290203) kullanıldı. ELISA testi üretici firmanın bildirdiği metoda göre gerçekleştirildi. ELISA testinin saptama aralığının 31.25-4000 ng /L ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 0.52 ng /L’nin altında olduğu bildirildi. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kit içerisinden çıkan hazır konsantre standart solüsyonundan (2000 ng/L) dilüsyonlar yapılarak standartlar oluşturuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnek ve 10µl biotin antibody konuldu. Ayrıca başta ve sonda birer kuyucuk ta blank olarak ayrıldı ve bu kuyucuklara hiçbir solüsyon konulmadı. Blank olarak ayrılan kuyucuklar hariç olmak üzere diğer tüm kuyucukların üzerine 50µl HRP-konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37°C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklendi ve karanlık ortamda 37°C’de 10 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 10 dk içerisinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA reader da okutuldu. Belirlenen OD₄₅₀ değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD₄₅₀ değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

3.2.5. Serumda PON1 ve Bazı Rutin Biyokimyasal Analizlerin Yapılışı ve Prensipleri

Serumda trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, üre, kreatinin, albümin ve total protein düzeyi ile amilaz ve lipaz enzim aktivitesi spektrofotometrik yöntemle otoanalizör cihazında (Biosistem A25, İspanya) spesifik Biosistem kitleri kullanılarak ölçüldü. Bu cihazda kısaca; numune ve reaktifler cihaz tarafından uygun ölçülerde alınıp karıştırılarak belirli süre ve ısıda optik okuma yapılarak ilgili analiz sonuçları hesaplanmış olarak cihazdan alındı.

Serumda Paraoksanaz-1 (PON1) düzeylerinin belirlenmesi

Paraoksanaz-1 enzim aktivitesi, ticari olarak temin edilen kit (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kullanılarak, spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Bu ölçüm substrat olan paraoksanaz 37 °C ve 412 nanometre dalga boyundaki enzimatik hidrolizi ile oluşan serbest p-nitrofenolun spektrofotometrik ölçüm esasına dayanmaktadır (Eckerson and Du, 1983). PON1 enzim aktivitesi ünite/litre (U/L) olarak ifade edildi.

Total Kolesterol Düzeyinin Belirlenmesi

Total Kolesterol düzeyi Biosistem-TC kiti kullanılarak otoanalizör (Biosistem A25, İspanya) ile direkt enzimatik olarak ölçüldü (Sacks, 1999). Bu yöntemde kolesterol esteraz, kolesterol esterlerini ayırdıktan sonra 4-kolesterolon oluşturmakta ve kırmızı renkli quinon üretilmekte olup serumdaki kolesterol düzeyi ile doğru orantılı olmaktadır. Test prosedürü gereğince serumlardan 10 µL alınarak 100 µL çalışma reaktifi (Tablo 4 ve 5) ile karıştırıldı. 37°C de 5 dakika inkübasyon sonrasında dakikadaki absorbans değişimi 500 nm dalga boyu otoanalizör ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Tablo 3.2 Total Kolesterol düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

Reaktif	Konsantrasyon
Phosphate buffer	100mmol/L
Phenol	5 mmol/L
4-Aminoantipyrine	0,3mmol/L
Cholesterolesterase	>150 U/L
Cholesteroxidase	>100 U/L
Peroxidase	5 U/L

Tablo 3.3. Total Kolesterol düzeyinin belirlenmesi

	Blank	Örnek
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distilesu	10 µL	—
Örnek	—	10 µL
37°C’de 10 dk inkubasyondan sonra absorbansı okundu.		
$\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$		

Total Protein Düzeyinin Belirlenmesi

Kan serumunda total protein miktarı Biosistem-TP otoanalizör kiti kullanılarak otoanalizör cihazında, bakır sülfatın iki ya da daha fazla peptit bağı taşıyan maddelerle alkali ortamda reaksiyona girerek menekşe renkli kompleks oluşturması esasına dayanan yöntem ile ölçüldü (Weichselbaum, 1946). Bu amaçla deneme grubundaki her bir kan serumunun 20 µL’si alındı ve 1 000 µL çalışma reaktifi cihaz tarafından alınıp küvetlerde karıştırarak 10 dakika süre ile inkübasyon sonrasında dakikadaki absorbans değişimi 1 saat içinde 550 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi

Tablo 3.4.Total Protein düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

Reaktif	Konsantrasyon
Sodyum-potasyumtartarat	32mmol/L
Sodiumhydroxide	200mmol/L
Potassiumiodide	30mmol/L
Cupricsulfate	12mmol/L

Tablo 3.5.Total Protein düzeyinin belirlenmesi

	Blank	Örnek
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distile su	20 µL	—
Örnek	—	20 µL
37°C’de 10 dk inkubasyondan sonra absorbansı okundu.		
$\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$		

Total protein değerinden albümin çıkarılarak globülin bulundu ve albümin düzeyi globüline bölünerekte Alb/Glo oranı hesaplandı.

Albümin Düzeyinin Belirlenmesi

Kan serumunda albümin miktarı Biosistem-ALB otoanalizör kiti kullanılarak otoanalizör cihazında ölçüldü. Serumda kantitatif olarak 3,3',5,5'-tetrabrom, kresol sülfonftalein (BCG) bağlanma esası ile çalışan kit kullanılarak kan serum örneklerinde albumin miktarı belirlendi (Grant and Kachmar, 1976). Bu amaçla, deneme gruplarındaki her bir kan serumundan ve çalışma reaktifi ile cihaz tarafından aşağıda belirtilen oranlarda karıştırılarak, dakikadaki absorbans değişimi 600 nm dalga boyunda ölçüldü (Tablo 3.2.5.5 ve Tablo 3.2.5.6). Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi

Tablo 3,6 Albümin düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

Reaktif	Konsantrasyon
Sitrat buffer	30mmol/L
Bromocresolgreen	0,26mmol/L
Surfactant	1,5g/L

Tablo 3,7. Albümin düzeyinin belirlenmesi

	Blank	Örnek
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distile su	10 µL	—
Örnek	—	10 µL

37°C'de 5 dk inkubasyondan sonra absorbansı okundu.
 $\Delta A = [\Delta A_{sample}] - [\Delta A_{blank}]$

Total Triglicerit Düzeyinin Belirlenmesi

Trigliserid analizi, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı (Bucolo and David, 1973; Fossati and Prencipe, 1982). Kan serum örneklerindeki trigliserid düzeyi otoanalizörde Biosistem test kitleri kullanılarak belirlendi. Kullanılan reaktifler Tablo 3.2.5.7. ve Tablo 3.2.5.8. sunuldu. Triglicerid düzeyinin ölçümü, lipoprotein lipaz tarafından trigliseridlerin gliserol ve yağ asitlerine dönüşümü izleyen, gliserol kinaz, gliserol fosfat oksidaz ve peroksidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda gerçekleşmektedir. Hidrojen peroksit, peroksidaz enziminin etkisiyle 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile etkileşerek pembe bir ürün oluşturur. Triglicerid düzeyi ile doğru orantılı oluşan rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak 505 nm'de belirlendi. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendiril

Tablo 3.8. Triglicerit düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

Reaktif	Konsantrasyon
Fosfat buffer	50 mmol/L
4-Klorofenol	5 mmol/L
ATP	2 mmol/L
Mg +2	4-5 mmol/L
Gliserokinaz	0,4 U/mL
Peroksidaz	0,5 U/mL
Lipoprotein lipaz	1,3 U/mL
4-Aminoantipirin	0,25 mmol/L
Gliserol-3-fosfat-oksidaz	1,5 U/mL

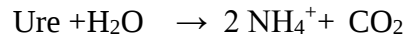
Tablo 3.9. Triglicerit düzeyinin belirlenmesi.

	Blank	Örnek
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distile su	10 µL	—
Örnek	—	10 µL
37oC’de 10 dk inkubasyondan sonra 500nm absorbansı okundu.		
$\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$		

Üre düzeyinin belirlenmesi

Üre düzeyi Biosistem analizör kitleri kullanılarak otoanalizör (Biosistem A25, İspanya) cihazında oluşan renkli kompleks spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (Talke and Schubert, 1965).

ureaz

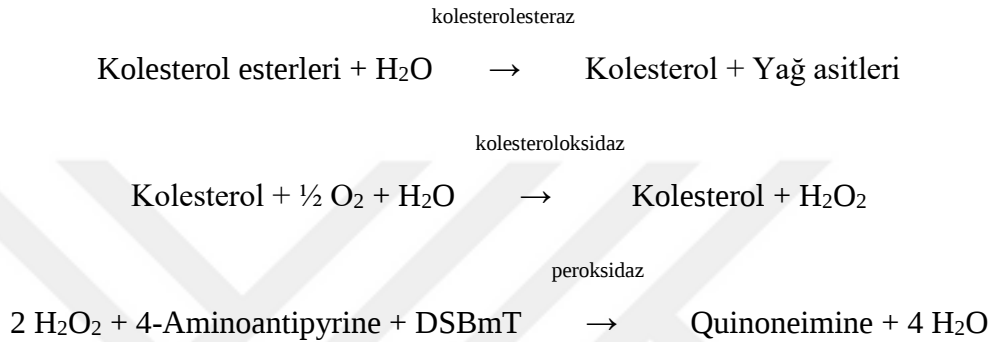


glutamat dehidrogenaz



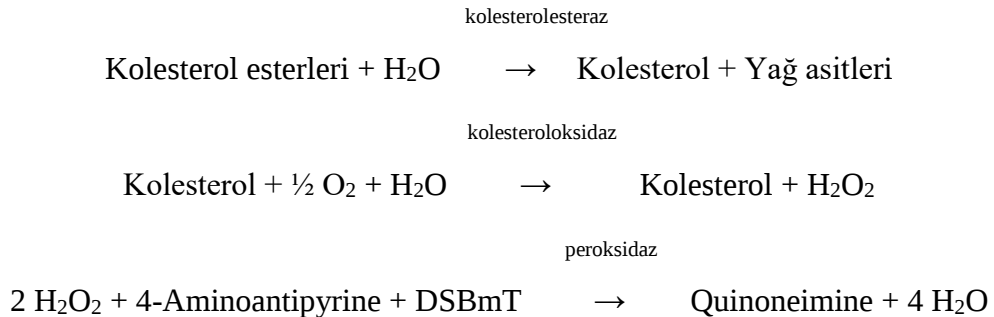
HDL Düzeyinin Belirlenmesi

HDL düzeyi Biosistem-TC kiti kullanılarak otoanalizör cihazında (Biosistem A25, İspanya) direkt enzimatik olarak ölçüldü (Warnick et al., 2001). Düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (VLDL) ve şilomikronlardan gelen kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından enzimatik hızlandırılmış renksiz bir şekilde parçalanır. Reaktif B'de bulunan deterjan, numunedeki yüksek yoğunluklu lipoproteinlerden (HDL) kolesterolü çözer. HDL kolesterol daha sonra spektrofotometrik olarak ölçülür.



LDL düzeyinin hesaplanması

Spesifik bir deterjan, kolesterolü yüksek yoğunluklu lipoproteinlerden (HDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (VLDL) ve şilomikronlardan çözer. Kolesterol esterleri, renk oluşturmeyen bir reaksiyonda kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz tarafından parçalanır. Reaktif B'de bulunan ikinci deterjan, numunedeki düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (LDL) kolesterolü çözer. LDL kolesterol daha sonra aşağıda açıklanan birleştirilmiş reaksiyonlar vasıtasıyla spektrofotometrik olarak ölçülür (Nauck et al., 2002).



Kreatinin Düzeyinin Belirlenmesi

Kreatinin düzeyi Biosistem-TC kiti kullanılarak otoanalizör cihazında (Biosistem A25, İspanya) direkt enzimatik olarak ölçüldü. Numunedeki kreatinin, alkali ortamda pikrat ile reaksiyona girerek renkli bir kompleks oluşturur (Bartels and Böhmer, 1971; Fabiny and Ertingshausen, 1971).

Tablo 3.10. Kreatinin düzeyinin belirlenmesi

	Blank	Örnek
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distile su	10 µL	—
Örnek	—	10 µL
37°C’de 10 dk inkubasyondan sonra 500nm absorbansı okundu.		
$\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$		

Amilaz

Amilaz düzeyi Biosistem kiti kullanılarak otoanalizör cihazında (Biosistem A25, İspanya) belirlendi. α -Amilaz, 2-kloro-4-nitrofenil-malto-triozidin (CNP-G3) 2-kloro-4-nitrofenole (CNP) hidrolizini katalize eder. Katalitik konsantrasyon, 405 nm’de ölçülen 2-kloro-4-nitrofenol oluşum hızından belirlenir (Winn-Deen et al., 2005; Gella et al.1997; Gubern et al. 1996).

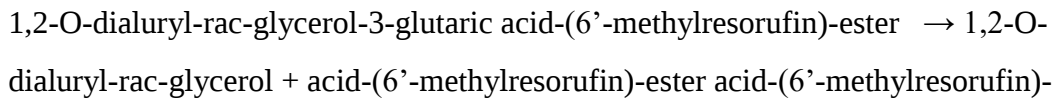
α -Amilaz



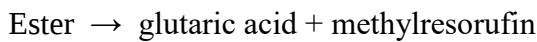
Lipaz

Lipaz düzeyi Biosistem kiti kullanılarak otoanalizör cihazında (Biosistem A25, İspanya) belirlendi. Lipaz, kromojenik substrat 1,2-O-dialuril-rac-gliserol-3-glutarik asit-(6' metilresorufin)-esterin 1,2-O-dialuril-rac-gliserol ve kararsız bir ara maddeye hidrolizini katalize eder. Bu, glutarik asit ve metilresorufin oluşturmak için alkali çözeltide kendiliğinden ayrışır. Katalitik konsantrasyon, 570 nm’de ölçülen kırmızı boya oluşum hızından belirlenir (Neumann et al., 1984).

lipaz



H₂O₂



3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS statistical software for Windows (SPSS-PC, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Gruplar arasında farklılığın belirlenmesinde One-way analysis of variance (ANOVA) testi ve Duncan's multiple range-test uygulandı. Grupdaki değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile belirlendi.



4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlık Değişimi

Çalışma materyalini başlangıçta ağırlıkları 187 ± 4 g arasında değişen 10 haftalık 24 adet erkek Sprague-Dawley ırkı erişkin erkek rat oluşturdu. Her hafta düzenli olarak tek tek ratların ağırlıkları belirlendi. Tabloda her grupta yer alan ratların vücut ağırlıklarının haftalık değişimi gösterildi (Tablo 4.1, Şekil 4.1.).

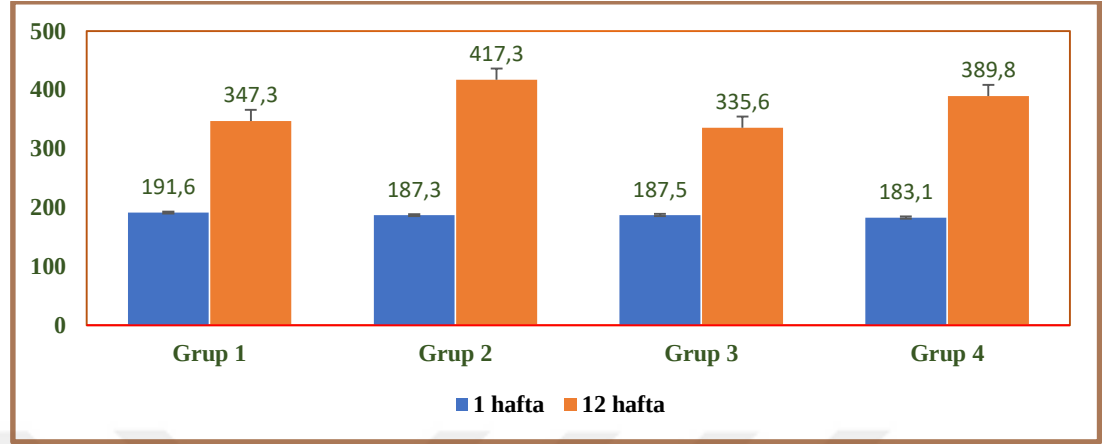
Tablo 4.1. Gruplarda yer alan ratların haftalık olarak vücut ağırlık değişimleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1 hafta	191.6 ± 5.3	187.3 ± 3.6	187.5 ± 3.2	183.1 ± 3.2
2 hafta	218.8 ± 4.7^{ab}	228.5 ± 4.5^b	210.1 ± 3.2^a	216.8 ± 3.2^{ab}
3 hafta	248.3 ± 5.6^a	259.1 ± 4.04^b	233.5 ± 5.5^b	247 ± 5.5^{ab}
4 hafta	265.5 ± 8.1^{ab}	287 ± 4.3^c	250 ± 5.0^a	273.6 ± 5^{bc}
5 hafta	281.1 ± 8.3^{ab}	310.8 ± 4.7^c	267.6 ± 6.2^a	314.1 ± 6.2^c
6 hafta	290.8 ± 8.6^{ab}	323.8 ± 4.6^c	275.3 ± 6.4^a	307.6 ± 6.4^{bc}
7 hafta	306.1 ± 9.5^a	354 ± 5.7^c	296.3 ± 7.4^a	322.3 ± 7.4^b
8 hafta	312.8 ± 9.2^a	366.5 ± 6.5^b	304.3 ± 7.9^a	349 ± 7.9^b
9 hafta	323.8 ± 9.5^a	381.3 ± 6.6^b	310.1 ± 8.1^a	360.3 ± 8.1^b
10 hafta	338.3 ± 8.9^a	394 ± 6.3^b	323.8 ± 9.4^a	373.6 ± 9.4^b
11 hafta	343.3 ± 9.7^a	400.6 ± 6.2^b	331.6 ± 10.1^a	382 ± 10.1^b
12 hafta	347.3 ± 10.8^a	417.3 ± 6.9^c	335.6 ± 9.9^a	389.8 ± 9.9^b

a, b, c, d: Aynı sütundaki farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli ($P < 0.05$)

Grup 1, 2, 3 ve 4 başlangıç vücut ağırlık değişimleri sırasıyla, 191.6 ± 5.3 , 187.3 ± 3.6 , 187.5 ± 3.2 ve 183.1 ± 3.2 g belirlendi. Çalışmanın 12. haftasında ise sırasıyla 347.5 ± 7.97 , 417.3 ± 6.9 , 335.6 ± 9.9 ve 389.8 ± 9.9 g belirlendi. Kontrol grubuna göre canlı ağırlık artışının en fazla yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta olduğu daha sonra sırasıyla yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* uygulanan (Grup 4) grup olduğu bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($P < 0.05$). Standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus* uygulanan (Grup 3) grupta ise

12 hafta sonunda ağırlık artışının kontrol grubuna göre daha az olduğu ama bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü ($P>0.05$).



Şekil 4.1. Grupların 1. ve 12. haftada vücut ağırlık artışı

4.2. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyleri

Kontrol grubu (Grup 1), yüksek yağlı diyetle maruz bırakılan (Grup 2) ve tedavi amacıyla *L. acidophilus* probiyotiklerini verilen grupların (Grup 3 ve 4) serumdaki yüksek total kolesterol (TK), Trigliserit (TG), HDL, LDL, üre (BUN), kreatinin düzeyleri tablo’da sunuldu (ortalama $\pm$ SE) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Serumda Grup 1, 2, 3 ve 4’ün serumda total kolesterol (TK), Trigliserit (TG), HDL, LDL, Üre, Kreatinin, Amilaz(Amy) ve Lipaz düzeyleri

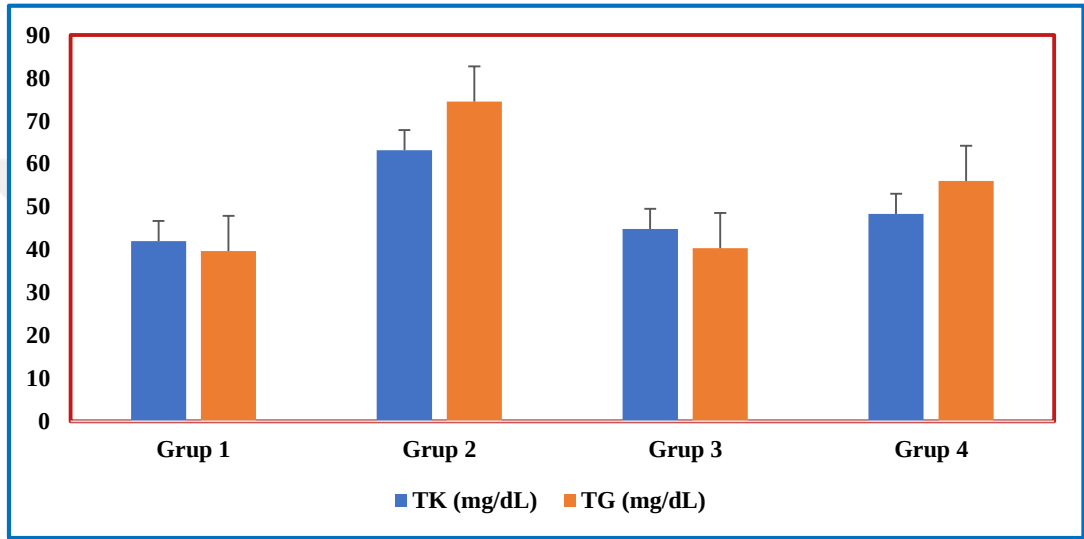
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Üre (mg/dL)	31.5 $\pm$ 0.8 ^a	51 $\pm$ 3.78 ^b	35 $\pm$ 1.61 ^a	43.33 $\pm$ 1.17 ^c
Kreatinin(mg/dL)	0.31 $\pm$ 0.016	0.33 $\pm$ 0.02	0.3	0.35 $\pm$ 0.02
HDL(mg/dL)	43.5 $\pm$ 3.35 ^a	27 $\pm$ 1.06 ^b	32.66 $\pm$ 2.48 ^b	28.33 $\pm$ 1.66 ^b
LDL(mg/dL)	12.5 $\pm$ 0.61 ^a	14.66 $\pm$ 0.33 ^b	10 $\pm$ 0.51 ^c	13 $\pm$ 0.85 ^{ab}
TG (mg/dL)	39.66 $\pm$ 2.48 ^a	74.5 $\pm$ 7.54 ^b	40.33 $\pm$ 1.52 ^a	56 $\pm$ 6.86 ^a
TK (mg/dL)	42 $\pm$ 1.31 ^a	63.16 $\pm$ 4.5 ^b	44.83 $\pm$ 2.89 ^a	48.33 $\pm$ 2.43 ^a
Amy(U/L)	1956.16 $\pm$ 110.4 ^a	2177.66 $\pm$ 100.17 ^a	1470.83 $\pm$ 63.26 ^b	2125.5 $\pm$ 93.1 ^a
Lipaz (U/L)	2.83 $\pm$ 0.3 ^a	5 $\pm$ 0.36 ^b	2.5 $\pm$ 0.22 ^a	3.5 $\pm$ 0.56 ^a

a, b, c, d: Aynı satır farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli ($P<0.05$)

TG düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı ($P<0.05$), *L. acidophilus* probiyotiklerini verilen grupta (Grup 3) trigliserit düzeyi kontrol

grubundaki düzeyine yakın olduğu görüldü ($P>0.05$). Yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta ise (Grup 4) yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) gruba göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı saptandı ($P<0.05$).

TK düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta diğer (Grup 1, 3 ve 4) gruplara göre en yüksek olduğu ($P<0.05$) saptandı. Yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta (Grup 4) ve sadece *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 3) grupta ise yüksek yağlı diyet ile beslenen gruba göre düştüğü ve kontrol (Grup 1) grubuna yaklaştığı görüldü.



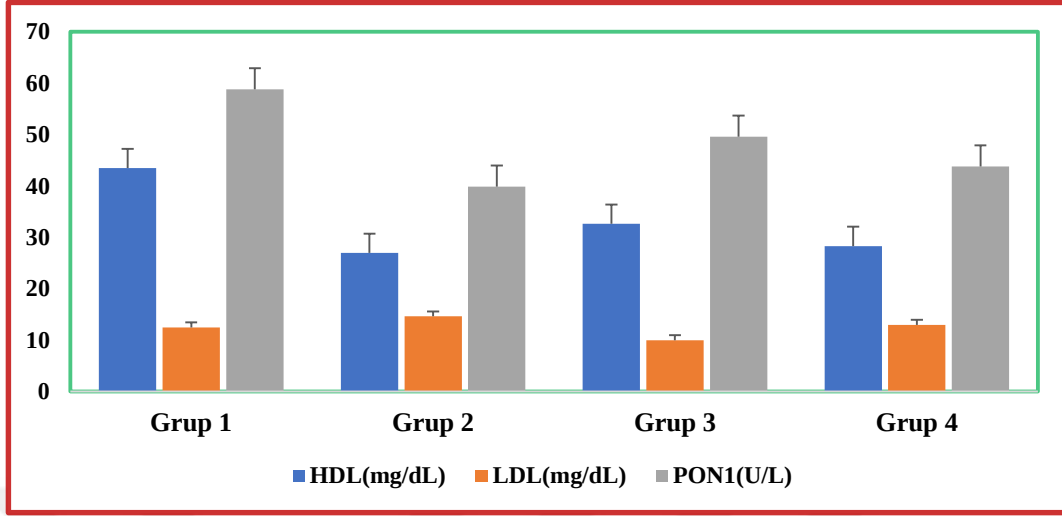
Şekil.4.2. Grupların serumda total kolesterol (TK) ve Trigliserit (TG) düzey değişimi

HDL düzeyi kontrol (Grup1) grubu ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda (Grup 2, 3 ve 4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü ($P<0.05$) görüldü. *L. acidophilus* probiyotiği verilen gruplarda (Grup 3 ve 4) kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli bir azalma olduğu belirlendi.

PON1 düzeyi Grup 1, 2, 3 ve 4 sırasıyla 58.8 ± 12.5 , 39.9 ± 6.6 , 49.6 ± 12.6 , 43.8 ± 6.9 (U/L) belirlendi. PON1 düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta diğer (Grup 1, 3 ve 4) gruplara göre en düşük olduğu ($P>0.05$) saptandı. Yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta (Grup 4) ise yüksek yağlı diyet (Grup 2) beslenen gruba göre bir artış olduğu ama gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı ($P>0.05$) görüldü.

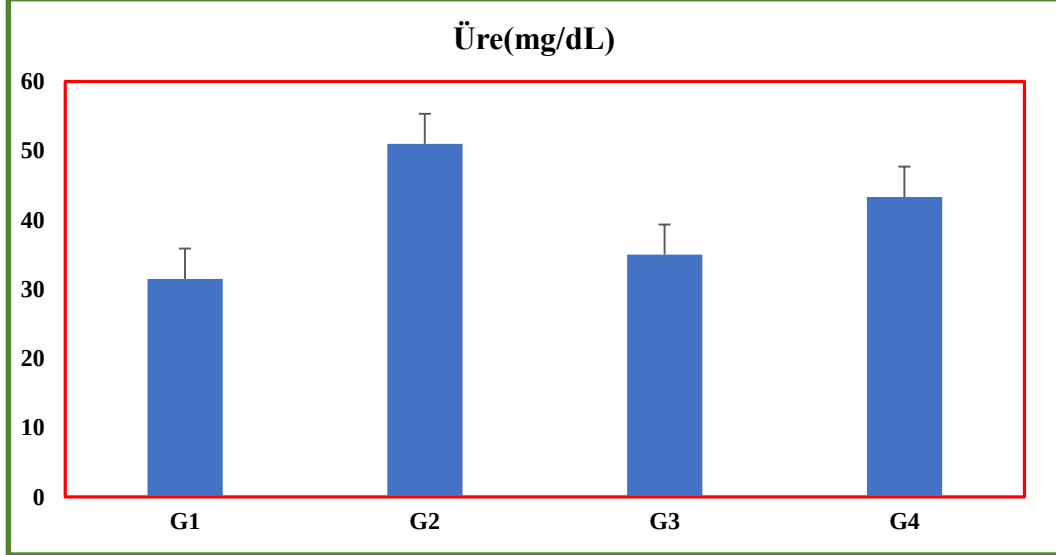
LDL düzeyi kontrol (Grup1) grubuna göre yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta arttığı ($P<0.05$), *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta (Grup 3) en düşük olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Yüksek yağlı diyet ile beslenip *L.*

acidophilus probiyotiği verilen grupta (Grup 4) ise yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) gruba göre düştüğü görüldü ($P>0.05$).



Şekil 4.3 Serumda gruplar arası HDL, LDL ve PON1 düzeyleri arasındaki ilişki

Serumda üre düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 3 ve 4) gruplarda ise Grup 2 göre azaldığı görüldü ($P<0.05$).



Şekil.4.4. Gruplar arası üre değerleri

Serumda kreatinin düzeyi yağlı diyet ile beslenen gruplar da hafif bir artış olduğu ama bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı($P>0.05$).

Sindirimde görevli olan amilaz ve lipaz enzim düzeyleri serumda belirlendi. Amilaz enzim aktivitesinin yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2 ve Grup 4) gruplarda kontrol (Grup 1) grubuna göre yüksek olduğu ama bunun istatistiksel olarak

önemli olmadığı saptandı ($P>0.05$). Standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 3) grupta ise diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($P<0.05$). Lipaz enzim düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta en yüksek olduğu daha sonra YYD ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 4) grup geldiği, standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 3) grupta ise en düşük olduğu bulundu.

4.3. Böbrek Dokusunda ve Serumda Total Beta Amiloid Protein ile TNF- α Düzeyi

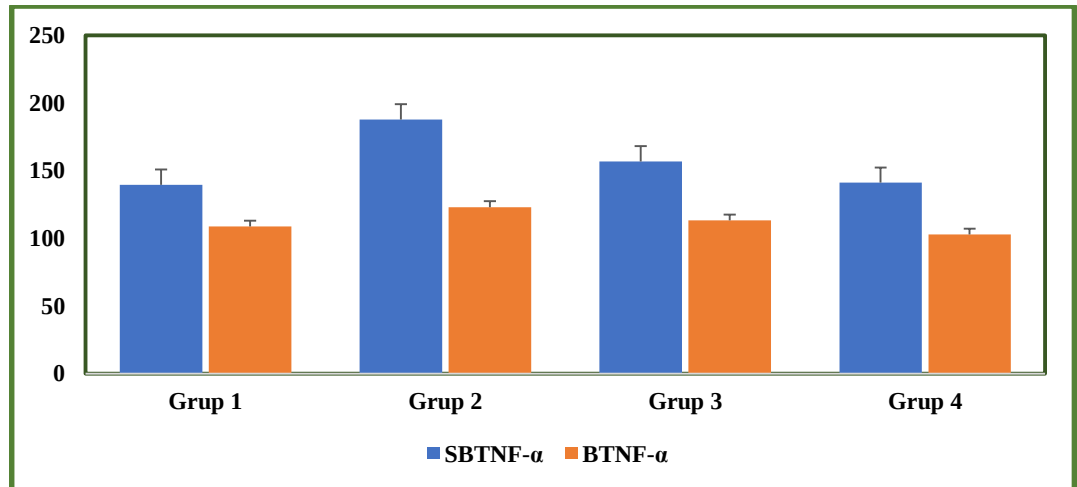
Serumda ve böbrek dokusunda Total Beta Amiloid Protein ile TNF- α düzeyleri tabloda sunuldu (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Serumda ve Böbrek Dokusunda Total beta Amiloid Protein (STBAP, BTBAP) ve Tümör nekroz faktörü-alfa (STNF- α , BTNF- α) düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
SBTNF-α (ng /L)	139.5 $\pm$ 11	187.8 $\pm$ 33.8	156.8 $\pm$ 7.3	141.1 $\pm$ 14.3
BTNF-α (ng /g doku)	108.6 $\pm$ 9.6	123 $\pm$ 9.6	113.2 $\pm$ 6.2	102.7 $\pm$ 9.6
STBAP (ng /L)	405.7 $\pm$ 26.4 ^a	531 $\pm$ 43.7 ^b	452.4 $\pm$ 25.8 ^{ab}	485.5 $\pm$ 16.5 ^{ab}
BTBAP (ng /g doku)	459.9 $\pm$ 32 ^a	570.7 $\pm$ 26.1 ^b	504.6 $\pm$ 25.4 ^{ab}	563.9 $\pm$ 39.7 ^b

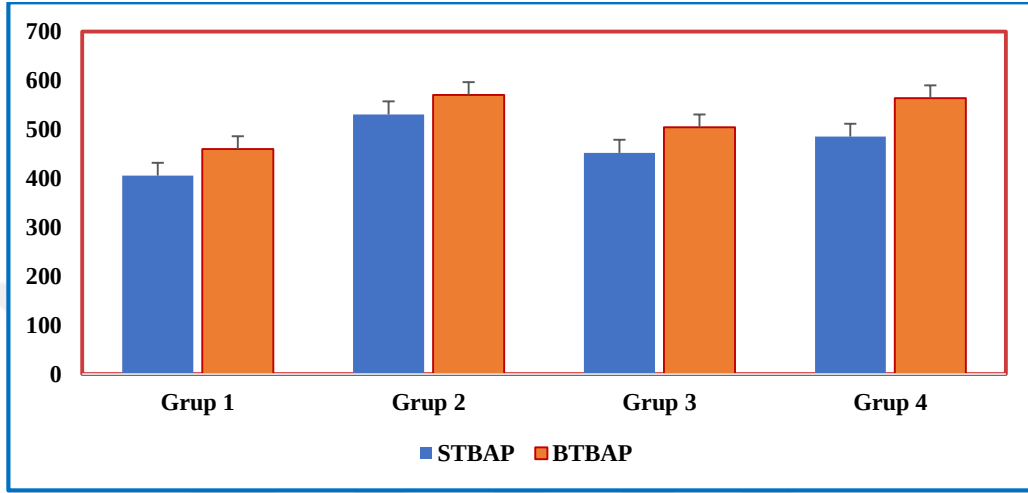
^{a, b}: Aynı satır farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli ($P<0.05$)

Serumda ve böbrek dokusunda TNF- α düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta diğer gruplardan daha yüksek olduğu ama bunların istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

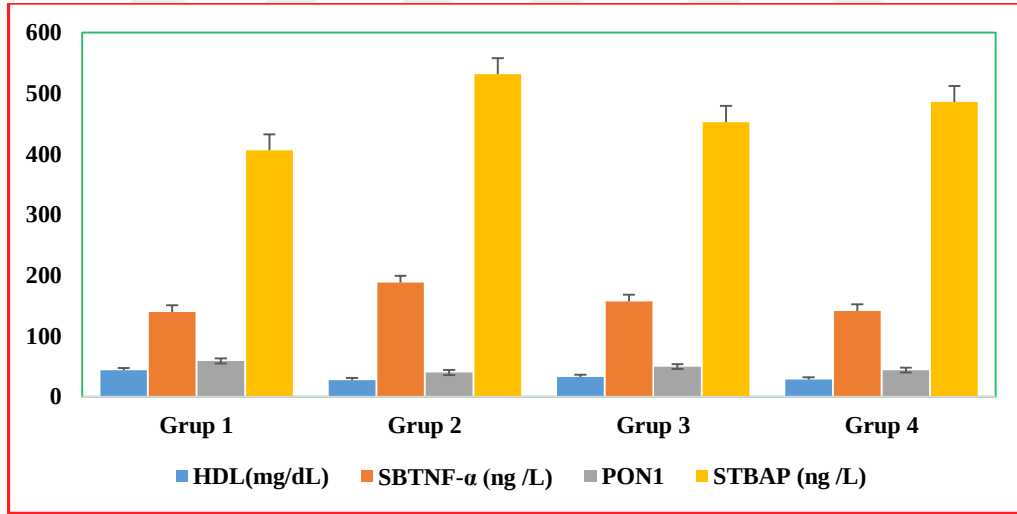


Şekil 4.5 Serum ve böbrek dokusunda TNF- α düzeyleri

Serumda ve böbrek dokusunda TBAP düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü ($P<0.05$). Standart rat yemi ile beslenen (Grup 3) grup ile yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 4) grupta yüksek yağlı diyet ile beslenen gruba (Grup 2) göre hafif düştüğü ama bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.6 Gruplar arası serumda ve böbrek dokusunda total beta amiloid protein değerleri



Şekil 4.7 Grupların serumda ölçülen HDL, SBTNF-α, PON1 ve STBAP değişimi

Yaptığımız çalışmada serumda TNF-α ve STBAP düzeyinin yüksek yağlı diyet (grup 2) grubunda diğer gruplardan en yüksek olduğu, HDL ve PON1 düzeyinin ise en düşük olduğu Şekilde (4,7) görüldü.

Gruplar arasındaki korelasyon ilişkisi

Üre düzeyi ile TK, amilaz, lipaz, trigliserit, STNF- α , STBAP, BTBAP, LDL, düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0.544^{**}$, 0.448^{**} , 0.605^{**} , 0.489^{*} , 0.538^{**} , 0.473^{*} , 0.453^{*}) HDL ($r=-0.463^{*}$) bulundu.

Kreatinin düzeyi ile amilaz enzimi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi($r=0.414^{*}$).

HDL düzeyi TK, üre ve TG düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu ($r=-0.527^{**}$, -0.463^{*} , -0.539^{**}) belirlendi.

LDL düzeyi ise TK, amilaz, üre ve TG arasında pozitif bir korelasyon olduğu ($r=0.433^{*}$, 0.474^{*} , 0.449^{*} , 0.453^{*} , 0.410^{*}) görüldü.

Lipaz düzeyi üre, LDL, TK, amilaz arasında pozitif bir korelasyon ilişkisi ($r=0.605^{**}$, 0.449^{*} , 0.609^{**} , 0.591^{**} , 0.523^{**}) saptandı.

STBAP düzeyi üre, TG, TK arasında pozitif bir korelasyon ilişkisi olduğu ($r=0.538^{**}$, 0.718^{**} , 0.635^{**} , 0.502^{*}) belirlendi (Tablo 4.4.2.

Tablo 4.4. Gruplar arasındaki korelasyon ilişkisi

	Üre	Kre	HDL	LDL	TG	TK	Amy	Lipaz	STNF- α	BTNF- α	STBAP	BTBAP	PON1
Üre	1	0.318	0.463*	0.453*	0.659*	0.544*	0.448*	0.605**	0.489*	0.016	0.538**	0.475*	0.158
Kre		1	-0.177	0.39	0.09	0.268	0.414*	0.019	0.149	0.224	0.134	-0.222	-0.08
HDL			1	-0.34	0.539*	0.527*	0.078	-0.287	-0.063	0.074	-0.404	-0.257	0.05
LDL				1	0.410*	0.433*	0.474*	0.449	0.189	0	0.246	0.192	0.148
TG					1	0.756*	0.551*	0.609**	0.123	0.109	0.718**	0.286	0.147
TK						1	0.419*	0.591**	0.200	0.138	0.635**	0.123	0.264
Amy							1	0.523**	0.015	0.031	0.289	0.139	0.108
Lipaz								1	0.282	0.064	0.502*	0.345	0.370
STNF- α									1	0.059	0.046	0.025	0.036
BTNF- α										1	0.086	0.331	0.277
STBAP											1	0.305	0.275
BTBAP												1	0.291
PON1													1

5. TARTIŞMA

Obezite, vücut yağının anormal veya aşırı birikmesi ile karakterize küresel bir sağlık sorunu haline gelen kronik bir hastalıktır. Obezite, insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon vb. dâhil olmak üzere çeşitli durumlara neden olabilir. Obezitenin tek başına kronik böbrek hastalığı (KBY)'nın ilerlemesine neden olabileceği yönünde çalışmalar vardır (Johansen and Lee, 2015). Obezite ile ilgili insülin direnci (Secor et al., 2022), enflamasyon (Huang vd., 2022), bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu (Silva-Veiga, et al. 2022) ve enerji metabolizmasında dengesizlik gibi (Mueller et al., 2021) birçok faktör KBY ilerlemesine katkıda bulunabilir. Lipit metabolizmasının bozulması ile ilişkili patolojiler proteinin aşırı üretimine ve amiloidogeneze neden olabilmektedir. Renal fibrozis ilerledikçe, bu artan sistemik hacim yükü glomerüler hiperfiltrasyonu ve hipertansiyonu tetikleyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak homeostazının sürdürülmesi için gereklidir ve dolayısıyla obezitenin gelişimini önlemek için faydalıdır (Arboleya et al., 2012; Chang et al., 2015; Collins et al., 2016). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotası, obezitenin önlenmesi veya tedavisi için potansiyel yeni bir hedef olarak hizmet edebilir. Çalışmamızda yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlara *L. acidophilus* probiyotığının verilmesinin vücut ağırlık değişimi ile böbrek dokusunda ve serumda total beta amiloid protein ile TNF- α düzeylerine etkisi, serumda paraoksanaz- 1, amilaz ve lipaz enzim aktivitesi ile total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, üre ve kreatinin düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Obesite'nin oluşmasında Yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenme yaygın olarak kullanılmaktadır. Enerji ihtiyacının %30'dan fazlasını yağ içeren bir diyetten sağlanması durumunda vücut ağırlığında artışa ve visseral yağ dokusunda birikime neden olmaktadır (Hariri, 2010; Buettner et al., 2007). Yağ oranı % 40-60 olan diyetler en sık kullanılır. YYD varlığında obezitenin fenotipik ve metabolik özelliklerinin ortaya konulması için 10 ila 12 haftalık besleme süresi önerilmiştir (Murdaca et al., 2009; Savetsky et al., 2015). % 30 yağ içeriğine sahip yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde toplam ağırlık artışında azalma olduğu bildirildi (Huang et al., 2008; Woods et al., 2004), enerjinin % 45'ni (Briaud et al., 2002) ise enerjinin %58'ni yağdan sağlanacak şekilde beslenen ratlarda kontrol grubuna göre canlı ağırlık artışının bağlantılı olduğunu belirtirler (Woods et al., 2004; Briaud et al., 2002). 4 hafta, 12 hafta ve 32 hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanan farklı bir

çalışmalarda vücut ağırlığında ve yağ oranlarında önemli bir artış olduğu görüldü (Davidson et al., 2010; Esposito et al., 2009; Stephen et al., 2013). Çalışmamızda 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların vücut ağırlığındaki artışının kontrol grubuna göre yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta en fazla olmuştur. Ardından daha sonra sırasıyla yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* uygulanan (Grup 4) grup olduğu bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($P<0.05$). Standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus* uygulanan (Grup 3) grupta ise 12 hafta sonunda ağırlık artışının kontrol grubuna göre daha az olduğu ama bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü ($P>0.05$). Probiyotiklerin obezite üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada obez farelere sekiz hafta boyunca probiyotik verilmesi sonucu ağırlık kaybı ve beyaz yağ dokusunda azalma olduğu görüldü (Lee et al., 2006). Farelere oral yol ile verilen *Lactobacillus acidophilus* probiyotiğinin abdominal obezite patolojisini ve yaşla ilişkili kilo alımını önlediği ve yoğurtta bulunan probiyotik bakterilerin etkisi ile bu besini tüketen bireylerde yaşa bağlı kilo almanın azaldığı belirtildi (Zhang et al., 2015). Yapılan başka bir çalışmada, 70 adet fazla kilolu/obez kadın katılımcı iki gruba ayrılmış, katılımcılara 8 hafta boyunca düşük kalorili diyet ve düşük kalorili diyetle beraber 50 gram yüksek protein içeren probiyotikle zenginleştirilmiş yoğurt verildi. Çalışma sonucu probiyotik verilen grupta trigliserit ve LDL-kolesterol seviyesinin, BKİ, yağ yüzdesi ve bel çevresinin önemli ölçüde azaldığı belirtildi (Razmpoosh et al., 2020). Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile indüklenerek obez oluşturulan farelere 2 hafta boyunca *L. acidophillus* takviyesi uygulandı. İki hafta sonunda gruplarda kilo alımı, yağ birikimi, adipoz doku boyutu ve CD4 hücre infiltrasyonu azalarak obeziteyi önlediği sonucuna varıldı (Roselli et al., 2018). Çalışmalar sonucunda beslenme ile ilişkili obezite oluşumunda barsak mikrobiyotasının rolü olduğu, mikrobiyota fermentasyonunu iyileştirdiği, ağırlık kaybı sağladığı sonucuna varıldı.

Serumdaki üre ve kreatinin düzeyi böbrek hasarını ve karaciğer enzim aktivitesi de karaciğerin fonksiyonu ve hasarını değerlendirmek için kullanılan biyokimyasal parametrelerdir. Yapılan bir çalışmada obez köpeklerde kan üre azotu ve kreatinin değerlerinin normal referans aralığının üzerinde olduğu görüldü (Abinaya et al., 2018). Benzer bir çalışmada obez köpeklerde artmış glomerüler hiperfiltrasyonun sonucu olarak kan üre azotu ve kreatinin seviyelerinin düştüğu gözlemlendi (Rafaj et al., 2005). Ural ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrekteki

glomerüler hiperfiltrasyonun azalması sonucu kanda serum üre ve kreatinin seviyelerinin arttığı ileri sürüldü (Ural et al., 2004). Yapılan başka bir çalışmada serum kreatinin düzeyindeki artışın glomerular filtrasyondaki azalma, konsantrasyon yeteneğindeki azalma ve üre değerindeki artışa bağlı olarak böbrekte nefrotoksisite neden olabileceği belirtildi (Shifow et al., 2000). Farklı ağırlık (normal kilolu, preobez ve obez gruplar) grubundaki bireylerde obezitenin renal fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada obezite için geçen süre ve şiddetin renal fonksiyonlar için önemli olduğu vurgulandı. Obez bireylerde kreatinin düzeyinde artış olduğu belirtildi (Gomez-Ambrosi et al., 2018). Yaptığımız çalışmada serumda üre düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta kontrol (Grup 1) grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 3 ve 4) gruplarda ise Grup 2 göre azaldığı görüldü ($P<0.05$).

Yüksek yağlı diyetle ile beslenme farelerin karaciğerinde lipotoksisite ve lipid birikimine yol açarak plazmada trigliserit ve kolesterol seviyesini arttırmaktadır. Lipit profili sonuçlarının araştırıldığı birçok çalışmada yüksek yağlı bir diyet ile beslenmenin serumdaki TG, kolesterol ve LDL konsantrasyonunu yükselttiği ve HDL düzeyini azalttığı bildirildi (Cho et al., 2010; Lim et al., 2013). Yapılan çalışmalarda laktik asit bakterilerinin konakçı fizyolojisini ve lipid metabolizmasını iyileştirebileceğini belirtildi. Probiyotikler diyabet ve hiperkolesterolemi tedavisinde önerilmektedir (Kim et al., 2017). Probiyotiklerin kolesterol düşürücü etkisinin safra asidi ile dekonjugasyonu ve kolesterol'e bağlanması ile gerçekleştirmektedir (Ooi et al., 2010). Bazı *Lactobacillus* türleri ise safra asidi konjugatlarını hidrolize ederek suda çözünmez hale getirip dışkı yoluyla atılmasını sağlayarak azaltabilir (Begley et al., 2006). Bu süreç, homeostaz yoluyla kolesterolden safra asidi sentezini artırır ve bağırsaktan yağ asidi emilimini azaltarak yağ asitlerinin sabunlaşmasını engeller (Ooi et al., 2010). Her iki yolda plazmadaki yağ asidi düzeyini azaltır. Ayrıca probiyotikler, kolesterol'ü doğrudan dışkıyla atılan koprostanol'e çevirebilir (Lye et al., 2010). Akiyama ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1 ay boyunca gastrik kanül ile yüksek yağlı diyet verilen erkek wistar ratlarda serum TG, total kolesterol, serbest yağ asit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış gösterdiğini bildirdi (Akiyama, 1996). Farklı bir çalışmada 16 hafta boyunca % 45 YYD uygulanan ratların serum da LDL, TG ve kolestrol düzeylerinin anlamlı arttığı, HDL düzeyinin ise azaldığı belirtildi (Xie, 2010). Obezite'nin lipit profili üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artması kronik kalp

damar hastalığına yakalanma riskini artırdığı belirtildi. LDL/HDL oranının 3/1 ve daha düşük orana sahip olması ve HDL/ Total Kolesterol oranında yüksek olması gerektiği sonucuna varıldı (Peker et al., 2000). Yaptığımız çalışmada yüksek yağlı diyetle birlikte *Lactobacillus acidophilus* uygulanan (Grup 3) grupta sadece yüksek yağlı diyet tüketen (Grup 2) gruba göre trigliserit ve total kolesterol miktarının önemli düzeyde azaldığı saptandı. *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* türleri, kolesterol'ü parçalayarak ve safra tuzlarını dekonjuge ederek deneysel modellerde kolesterol düşürücü etkiler gösterebilir (Kim et al., 2017; Anderson and Gilliland, 1999). *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. lactis* ve *B. breve*) ve *Lactobacillus*'tan (*L. reuteri* ve *L. plantarum*) oluşan bir probiyotik karışımı, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda lipid profillerini azalttığı belirtildi (Kim et al., 2017). *Lactobacilli* türlerinin epitel bariyerini güçlendirme yeteneğine sahip olduğu potansiyel olarak lipopolisakarit (LPS) nedenli inflamasyonu ve hiperglisemiyi önleyebileceği belirtildi (Hummel et al., 2012).

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki anahtar enzimler olan amilaz ve lipaz, anti-diyabetik ve anti-obezite'nin geliştirilmesinde etki gösterir. Lipazı aktive etmek veya pankreatik lipazı inhibe etmek, obezite önleyici bir etkiye sahip olabilir. Pankreatik lipaz, ince bağırsakta trigliserit emiliminde anahtar rol oynar. Bu enzim pankreastan salgılanır ve TG'leri gliserol ve yağ asitlerine hidrolize eder (Van Gaal et al., 2006). Bu nedenle, pankreatik lipaz inhibitörlerinin insanlarda diyetle bağlı obeziteyi tedavi etmek için değerli bir terapötik reaktif olduğu düşünülmektedir. Birçok anti-lipidemik ilaç, lipaz inhibitörü görevi görür ve klinik olarak obezite ve hiperlipidemiyi önlemek için kullanılır. Plazma lipoprotein lipaz aktivitesi obez hastalarda azalarak plazma trigliserid düzeyini artırmakta, diğer taraftan da karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesi artarak HDL yıkımını hızlandırmakta ve dislipidemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Işıldak, 2004). Lipaz enzim düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen grupta (Grup 2) en yüksek olduğu daha sonra YYD ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen grup (Grup 4) geldiği, standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta (Grup 3) ise en düşük olduğu bulundu. Pankreas ve tükürük bezlerinden salgılanan sindirim enzimlerinden biri olan α -amilaz, vücuda enerji sağlamak için diyet nişastasını hidrolize eder (Pieper-Bigelow et al., 1990). Amilaz enzim aktivitesinin yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2 ve Grup 4) gruplarda kontrol (Grup 1) grubuna göre yüksek olduğu ama bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ($P>0.05$). Standart rat yemi ile

beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 3) grupta ise diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($P<0.05$). Buda *L. acidophilus* probiyotiğinin karbonhidratların bağırsak emilimini azaltma ve anti-hiperglisemik ve anti-obez etkilerine katkıda bulunabilir.

Obezite, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezlikleri durumunda PON1 düzeyinin arttığı belirtildi (Mackness et al., 1988). Farklı bir çalışmada HDL ilişkili olan PON1 enziminin LDL için oksidatif modifikasyonların önlenmesinde HDL'nin kapasitesini belirleyen önemli bir belirteç olduğu belirtildi (Navab et al., 1995). Yapılan bir çalışma da PON1 enzim aktivitesinin antioksidan rolü ile LDL-K tahribatını engellemede önemli olduğu sonucuna varıldı (Rozenberg et al., 2003). Beslenme şekli ve yaşam tarzı faktörlerinin PON1 aktivitesinin etkilenebileceği, bozulmuş yemeklik yağın ve aterojenik bir diyetin tavşanlarda, farelerde ve insanlarda PON1 aktivitesini azalttığı görüldü (Jarvik, 2002). Yaptığımız çalışmamızda HDL ve PON1 düzeylerinin yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta en düşük olduğu görüldü. Probiyotik kullanımının PON1 değerlerinde değişim oranına etkisinin az olduğu bunda istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı.

Farelerde yapılan bir çalışmada bağırsak permabilitesinin kontrollü bir şekilde prebiyotik uygulandığında hormon ve inflamatuvar markerler üzerine etki ederek probiyotiğin obezite üzerinde etkisi olduğu gösterildi (Cani et al., 2009). Başka bir çalışmada yüksek yağlı diyet uygulanan ratlarda (YYD) kontrol grubuna göre TNF- α düzeyi yüksek bulunmuş, probiyotik uygulanan grupta ise stokinlere etki ederek baskılandığı ve azalma gösterdiği belirtildi (Esposito et al., 2009). TNF- α serbest yağ asidi salınımına neden olarak dislipidemiye sebep olabilmektedir. TNF- α düzeyi HDL düzeyi ile negatif bir ilişki olduğu sonucuna varıldı (Xydakis et al., 2004; Sheu et al., 2000). Çalışmamızda serum ve böbrek dokusunda TNF- α düzeyi YYD ile beslenen (Grup 2) grupta kontrol (Grup 1) grubuna göre anlamlı artış olduğu saptandı ($P<0.05$).

Renal amiloidoz, böbrekte beta kıvrımlı tabaka yapısına sahip anormal şekilde katlanmış protein birikmesinden kaynaklanır (Laiho et al., 1999). Bu çözünmeyen beta iplikçikleri, dallanmayan ve 8-10 nm kalınlığında ip benzeri amiloid fibriller oluşturur. Böbrek, kalp ve kas dâhil olmak üzere hayati organlarda bu tür amiloid protein birikintileri organ işlev bozukluğuna yol açar ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Gillmore et al., 2001). Renal fonksiyon bozukluğu, sistemik amiloidozun yaygın nedenidir ve sıklıkla morbidite ve mortalitenin ana nedenidir.

Yağlı beslenme ve artan kilo artışı obeziteyi beraberinde getirmekte ardından amiloid birikimi artmaktadır. Yapılan iki farklı çalışmada amiloid betanın hücrelerde H₂O₂ birikimini arttırdığı ve lipid peroksidasyonuna yol açarak hücreyi ölüme götürdüğü sonucuna varıldı (Behl, 1997; Behl et al., 1994). Yapılan farklı bir çalışmada amiloid birikiminin apoptoza yol açarak sinyal veren yolağı tetiklediği ve mitokondrial fonksiyonun bozukluğuna yol açtığı belirtildi (Kadowaki et al., 2005). Böbrek amiloid birikiminin böbrek hasarında öncül rol oynadığı birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Fakat böbrek ve serumda total beta amiloid proteinin önemi hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada serumda ve böbrek dokusunda TBAP düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü (P<0.05). Standart rat yemi ile beslenen (Grup 3) grup ile yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 4) grupta yüksek yağlı diyet ile beslenen gruba (Grup 2) göre hafif düştüğü ama bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0.05).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek yağlı diyet ile beslenmek obesiteyi indüklemektedir. Obesite durumu inflamasyona ve amiloid birikime neden olmaktadır ve bundan en çok etkilenen organlardan biride böbrektir. Yaptığımız çalışmada yüksek yağlı diyet ile indüklenerek obesite oluşturulan ratlara *Lactobacillus acidophilus* takviyesinin vücut ağırlık değişimleri, kan lipid profili, üre, kreatinin ve amilaz, lipaz, paraoksanaz enzim aktivite değerleri, serumda ve böbrek dokusunda TNF- α ve TBAP düzeylerine koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- Gruplar arasında 12 hafta sonunda kontrol grubuna göre ağırlık artışının en fazla yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta olduğu daha sonra sırasıyla yüksek yağlı diyet ile *L. acidophilus* uygulanan (Grup 4) grup olduğu belirlendi ($P<0.05$). Standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus* uygulanan (Grup 3) grupta ağırlık artışının en düşük olduğu ama bunun kontrol (Grup 1) grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü.
- TG, TK, LDL ve üre düzeyleri kontrol (Grup 1) grubuyla kıyaslandığında yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta ise (Grup 4) yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) gruba göre azaldığı saptandı ($P<0.05$).
- HDL düzeyi kontrol (Grup1) grubu ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda (Grup 2, 3 ve 4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü ($P<0.05$) görüldü. *L. acidophilus* probiyotiği verilen gruplarda (Grup 3 ve 4) kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli bir azalma belirlendi.
- YYD ile beslenen grupta (Grup 2) üre düzeyinin önemli düzeyde arttığı *Lactobacillus acidophilus* uygulanmasının yapıldığı grupta (Grup 4) ise üre düzeyinde azalma olduğu belirlendi($P<0.05$).
- Serumda kreatinin düzeyleri incelendiğinde yağlı diyet ile beslenen gruplar da hafif bir artış olduğu ama gruplar arasındaki farkın önemli olmadığı görüldü ($P>0.05$).
- Amilaz enzim aktivitesinin yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2 ve Grup 4) gruplarda kontrol (Grup 1) grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($P>0.05$). Standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus*

probiyotiği verilen (Grup 3) grupta ise diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($P<0.05$).

- Lipaz enzim düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta en yüksek olduğu daha sonra YYD ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 4) grup geldiği, standart rat yemi ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 3) grupta ise en düşük olduğu bulundu.
- PON1 düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta diğer (Grup 1, 3 ve 4) gruplara göre en düşük olduğu ($P>0.05$) saptandı. Yüksek yağlı diyet ile beslenen *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta (Grup 4) ise bir artış olduğu görüldü ($P>0.05$).
- Serumda ve böbrek dokusunda TNF- α düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta diğer gruplardan daha yüksek bulundu ($P>0.05$). Serumda ve böbrek dokusunda TBAP düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen (Grup 2) grupta kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü ($P<0.05$). Standart rat yemi ile beslenen (Grup 3) grup ile yüksek yağlı diyet ile beslenip *L. acidophilus* probiyotiği verilen (Grup 4) grupta yüksek yağlı diyet ile beslenen gruba (Grup 2) göre hafif düştüğü belirlendi ($P>0.05$).
- Yaptığımız çalışmada serumda TNF- α ve STBAP düzeyinin yüksek yağlı diyet (grup 2) grupda diğer gruplardan en yüksek olduğu, HDL ve PON1 düzeyinin ise en düşük olduğu görüldü.

Yüksek yağlı diyet ile beslenip *Lactobacillus acidophilus* probiyotik takviyesinin yapılmasının vücut ağırlık artışını engelleme, lipid profili ve böbrek dokusundaki TNF- α ve total beta amiloid protein düzeyini azaltıcı olumlu etkisinin olduğu belirlendi. Obesitenin önlenmesinde *Lactobacillus acidophilus* probiyotiğinin koruyucu etkisinin olduğu ve takviye edici gıda maddesi olarak önerilebileceği ancak bu konuda yapılacak daha kapsamlı ve uzun süreli deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

- Abdallah E, Waked E (2013). Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: A retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*; 24(5):950-958
- Abinaya A, Pasupathi Karu, Karunakaran R, Cecilia Joseph, Senthil NR, Vairamuthu S, (2018). Influence of age on blood biochemical profile of obese dogs. *International Journal of Chemical Studies*, 6, 991- 3.
- Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. (2005). How much protein is safe? *Int J Obes*. (29)2:8-13. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803095>
- Ahotupa, M., Ruutu, M., Mantyla, E. (1996) Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clinical Biochemistry*, 29, 139-144.
- Akiyama T, Tachibana I, Shirohara H, et al.(1996). High-fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia in normal adult male Wistar rat. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 31: 27-35.
- Al Chekakie MO. Christine C. Welles, Raymond Metoyer, Ahmed Ibrahim, Adam R. Shapira, Joseph Cytron, Peter Santucci, David J. Wilber, and Joseph G. Akar.(2010). Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation.56 (10) 784–788.
- Aldridge, W.N.(1953). Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination, *Biochem. J*. 53, 1, 110-117.
- Ali Bahadır, Hüseyin Yıldız.(2010). Veteriner Anatomi: Hareket Sistemi ve İç Organlar. *Ezgi kitapevi 7th edition*. ISBN-10 : 6.054.484.249
- Altınışık M.(2009).Lipit,1-16.Erişim:08.08.2012; <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-12.pdf>
- Anderson JJ, Felson DT. (1988). Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol*.128: 179-89.
- Anderson, J. W. & Gilliland, S. E. (1999).Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J. Am. Coll. Nutr*. 18, 43–50.
- Arbolea S., Binetti A., Salazar N., Fernandez N., Solis G., Hernandez-Barranco A., Margolles A., de Los ReyesGavilan G. C., Gueimonde M. (2012). Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates, *FEMS Microbiol. Ecol*. 79, 763–772.
- Arıncı K, Elhan A. (2006). Anatomi. 1. Cilt. İstanbul: Güneş Kitabevi, 236-249
- Arıncı K, Elhan A.(1997). Anatomi, Güneş Kitabevi, Ankara,392-398 s.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., et al. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*.473, 174–80
- Ası, T. (1996). Tablolarla Biyokimya Cilt 1 [Elektronik Sürüm].
- Atkinson RL. (2005). Etiologies of obesity. In *The Management of Eating Disorders and Obesity*. Humana Press, 105-118.
- Aviram M, Rosenblat M, 2008. Paraoxonases (PON1, PON2, PON3) analyses in vitro and in vivo in relation to cardiovascular diseases. *Methods in Molecular Biology*, 477: 259–276.

- Baiardi S, Rossi M, Capellari S, Parchi P. (2019). Recent advances in the histo-molecular pathology of human prion disease. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland).
- Bai LO, Chen XM, (1995). Effects of methylprednisolone pulse therapy on TNF- levels. *Zhongguo Nai Ke Zai*.33(12): 827-9
- Barrera G, (2012). Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncology*, 137289.
- Barry MB. The Kidney.(1986). Third Ed.Collingwood: *Saunders Book Company*.1,3-60.
- Bartels H, Bohmer M.(1971). Eine Mikromethode zur Kreatininbestimmung. *Clin Chim Acta*.32: 81–5.
- Barter, P.J.; Nicholls, S.; Rye, K.-A. (2004). Anantharamaiah, G.M.; Navab, M.; Fogelman, A.M. Antiinflammatory Properties of HDL. *Circ. Res.* 95, 764–772.
- Begley, M., Hill, C. & Gahan, C. G. (2006). Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 1729–1738.
- Behl, C. (1997). Amyloid beta-protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Cell Tissue Res*, 290(3), 471-480.
- Behl, C., Davis, J.B., Lesley, R. and Schubert, D. (1994). Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell*, 77(6), 817-27.
- Bengmark, (2013). Processed Foods, Dysbiosis, Systemic Inflammation, and Poor Health. *Current Nutrition & Food Science*, Volume 9, Number 2, pp. 113-143(31)
- Benson, M.D.; Buxbaum, J.N.; Eisenberg, D.S.; Merlini, G.; Saraiva, M.J.M.; Sekijima, Y.; Sipe, J.D.(2020). Westermark, P. Amyloid Nomenclature 2020:Update and Recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) *Nomenclature Committee. Amyloid*.27, 217–222.
- Black DW, Goldstein RB, Mason EE (1992) Prevalance of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. *Am J Psychiatry*, 149: 227-234
- Biewend, M.L.; Menke, D.M.; Calamia, K.T.(2020). A Case Series of 20 Patients and Review of the Literature. Amyloid. *The Spectrum of Localized Amyloidosis*: 13, 135–142.
- Buettner, R., Schölmerich, J., & Bollheimer, L. C. (2007). modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity, High, fat diets*: (Silver Spring, Md.), 15(4), 798–808.
- Bunker, D.; Gorevic, P. AA Amyloidosis: Mount Sinai Experience, (1997-2012). *Mt. Sinai J. Med*.79, 749–756.
- Calle EE, Kaaks R.(2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*.4(8):579–91.
- Calero M, Rostagno A, Ghiso J.(2012). Search for amyloid-binding proteins by affinity chromatography. *Methods Mol Biol*;849:213-223.
- Camps J, Castañé H, Rodríguez-Tomás E, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, Arenas M, Iftimie S et al. (2021) On the Role of Paraoxonase-1 and Chemokine Ligand 2 (C-C motif) in Metabolic Alterations Linked to Inflammation and Disease. *A 2021 Update. Biomolecules*.11.971.
- Camps, J.; Joven, J. (2015). Chemokine ligand 2 and paraoxonase-1 in non-alcoholic fatty liver disease: The search for alternative causative factors. *World J. Gastroenterol.* 21, 2875–2882
- Cani, P. D., Lecourt, E., Dewulf, E. M., Sohet, F. M., Pachikian, B. D., Naslain, D., De Backer, F., Neyrinck, A. M., & Delzenne, N. M. (2009). Gut microbiota fermentation

- of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *The American journal of clinical nutrition*, 90(5), 1236–1243.
- Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R. G., Tuohy, K. M., Gibson, G. R., & Delzenne, N. M. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve highfat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, 50(11), 2374–2383.
- Catherine Buettner, MD MPH, Gloria Y Yeh, MD MPH, Russell S Phillips, MD, Murray A Mittleman, MD DrPH ve OMD'den Ted J Kaptchuk.(2006). Systematic Review of the Effects of Ginseng on Cardiovascular Risk Factors, <https://doi.org/10.1345/aph.1G216>
- Cavaliere, Alessia ve Alessandro Banterle (2008), “Economic Factors Affecting Obesity: An Application in Italy”, *In International Congress, August* (pp. 26-29).
- Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M.(2016). Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Front Physiol* 1. (7), 51.
- Champe, P., Harvey, RA. (1997). Lippincott's Illustrated reviews: Biyokimya (c. 2). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Charles P, Elliott MJ, Davis D. (1999).Regulation of cytokines, cytokine inhibitors and acute phase proteins following anti TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J. Immunol*;163:1521.
- Chan D. T.Dogra G. K., Irish A. B., Ooi E. M., Barrett P. H., Chan D. C., Watts G. F.(2009). Chronic kidney disease delays VLDL-apoB-100 particle catabolism: potential role of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res*.50,2524–2531.
- Chang C. J. Lin C. S., Lu C. C., Martel J., Ko Y. F., Ojcius D. M., Tseng S. F., Wu T. R., Chen Y. Y., Young J. D., Lai H. C.(2015). Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota, *Nat. Commun.* 6, 7489.
- Chatani, E.; Yuzu, K.; Ohhashi, Y.; Goto, Y. (2021).Current Understanding of the Structure, Stability and Dynamic Properties of Amyloid Fibrils. *Int. J. Mol. Sci.*22, 4349.
- Chen Y, Jiang Y, Mao YJ (2009) Association between obesity and depression in Canadians. *Womens Health (Larchmt)*, 18: 1687-1692.
- Chung W.K. and Leibel R.L.(2005). Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol Metab*.16: 267-72
- Cho, A.-S.; Jeon, S.-M.; Kim, M.-J.; Yeo, J.; Seo, K.-I.; Choi, M.-S.; Lee, M.-K.(2010). Chlorogenic Acid Exhibits Anti-Obesity Property and Improves Lipid Metabolism in High-Fat Diet-Induced-Obese Mice. *Food Chem. Toxicol.* 48, 937–943.
- Collins B., Hoffman J., Martinez K., Grace M., Lila M. A., Cockrell C., Nadimpalli A., Chang E., Chuang C. C., Zhong W., Mackert J., Shen W., Cooney P., Hopkins R.(2016). and McIntosh M. A polyphenol-rich fraction obtained from table grapes decreases adiposity, insulin resistance and markers of inflammation and impacts gut microbiota in high-fat-fed mice, *J. Nutr. Biochem.* 31, 150–165.
- Cotillard A, Kennedy SP, Kon LC, Prift E, Pons N, Le Chatelier E.(2013) Dietary intervention impacton gut microbial gene richness. *Nature*. (500): 585-88
- Cottone S, Vadala A, Vella MC. (1998). Comparason of TNF-between essential and renal hypertensives. *J HUM Hypertens*.12 (6): 351-4
- Çelik H. (2007). Eksojen Obez Adolesanların Düşük ve Yüksek Glisemik İndeksli Kahvaltıya Yanıtının Serum Glikoz, İnsülin, C-Peptid ve Lipid Düzeyleri ile

Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.76.

- Da Silva, S. T. dos Santos, C. A., & Bressan, J. (2013). Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutricion hospitalaria*, 28(4), 1039–1048.
- Davidson, E. P. Coppey, L. J. Calcutt, N. A., Oltman, C. L., & Yorek, M. A. (2010). Diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats causes microvascular and neural dysfunction. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 26(4), 306–318.
- Davis CD.(2016). The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today*.51 (4): 167-174.
- Deakin SP, Bioletto S, Bochaton-Piallat M. James RW, (2011). HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 50: 102–109.
- Dember, L.M. (2006). Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*, 17, 3458-3471.
- Dere F. (2010). Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 173- 180.
- Eckerson, H.W.Wyten, C.M. and La Du, B.N.,(1983). The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism, *Am. J. Hum. Genet.* 35, 6, 1126-1138.
- Eda G, Özel H. (2018).Mikrobiyota, Fetal Yaşam, Erken Çocukluk Dönemi ve Çocuk Sağlığına Etkisi. mikrobiyota, beslenme ve sağlık.1-8.
- Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, et al. (2008).Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*.52,29-38
- Eoin, F., Dawn, C., Manish, S., Shankar, S. (2011) Lipid classification, structure and tools. *Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1811 (11), 637-647.
- Esposito, E., Iacono, A., Bianco, G., Autore, G., Cuzzocrea, S., Vajro, P., Canani, R. B., Calignano, A., Raso, G. M., & Meli, R. (2009). Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *The Journal of nutrition*, 139(5), 905–911.
- E S Winn-Deen 1, H David, G Sigler, R Chavez (2005). Development of a direct assay for alpha-amylase. PMID: 3262455; 1988 Oct;34(10):2005-8.
- Fabiny, DL ve Ertingshausen, G. (1971) CentrifChem ile Serum Kreatinin Belirlenmesi için Otomatik Reaksiyon Oranı Yöntemi. *Klinik Kimya*, 17,696-700. <https://doi.org/10.1093/clinchem/17.8.696>
- Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout SA, West D, Rappaport EB: The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr* 2006;148:195- 200
- Fedotov, S.A.; Khrabrova, M.S.; Anpilova, A.O.; Dobronravov, V.A.; Rubel, A.A.(2022). Noninvasive Diagnostics of Renal Amyloidosis: Current State and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 12662.
- Fredrik Bäckhed, Hao Ding, Ting Wang, Lora V. Hooper, Gou Young Koh, Andras Nagy, Clay F. Semenkovich, and Jeffrey I. Gordon. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. October 25,101 (44) 15718-15723 <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Fredriksson A, Jacobson G.(1974). Influence of renal function on the urinary excretion of amylase. An experimental study in the rat. *Scand J Clin Lab Invest*.33(4):313-21.

- Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. (2017). Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*.69(9):1172–87.
- Finucane OM, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM (2012) Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc* 71: 622-633
- Fitzpatrick et al. (2017).Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature* 547, 185–190.
- Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG, (2016). Paraoxonases-1, -2 and -3: what are their functions? *Chemico-Biological Interactions*, 259: 51–62.
- Fossati P., Prencipe L. (1982). *Clinical Chemistry*, Volume 28, Issue 10, 1 October. Pages 2077 2080, <https://doi.org/10.1093/clinchem/28.10.2077>
- Gavriatopoulou M,Fotiou D,Ntanasis-Stathopoulos I,Kastritis E,Terpos E,Dimopoulos MA.(2018). How I treat elderly patients with plasma cell dyscrasias. *Aging*.
- Gella, F.J., Gubern, G., Vidal, R., Canalias, F. (1997). Determination of total and pancreatic a-amylase in human serum with 2-chloro-4- nitrophenyl-a-D-maltotrioxide as substrate. *Clinica Chimica Acta* 259, 147–160.
- Geldmacher-von Mallinck, Lindorf, H.H., Petenyi, M., Flügel, M., Fischer, T. and Hiller, T., 1973,Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2), *Humangenetik*, 17, 4, 331-335.
- Giampaolo Merlini, David C. Seldin, and Morie A. Gertz.(2011). Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J Clin Oncol*. 2011 May 10; 29(14): 1924–1933.doi: 10.1200/JCO.2010.32.2271.
- Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C.(1985). Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol*.49: 377.
- Gill, H. S., Guarner, F.(2004). Probiotics and human health: A clinical dondurma, sütlü tatlılar, peynir, fermente soya vb. gibi perspective. *Postgraduate Med J*. 80: 516-526.
- Gillmore, J.D.; Hawkins, P.N.(2013).Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat. Rev. Nephrol*. 9, 574–586.
- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. (2001) Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 358(9275):24–9.
- Giovanni Bucolo, Harold David.(1973). Quantitative Determination of Serum Triglycerides by the Use of Enzymes. *Clinical Chemistry*, Pages 476–482, <https://doi.org/10.1093/clinchem/19.5.476>.
- Glenner, G.G. (1980). Amyloid Deposits and Amyloidosis. The Beta-Fibrilloses (First of Two Parts). *N. Engl. J. Med*. 302, 1283–1292.
- Glenner GG, Terry W, Harada M, et al. (1971)Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*. 172:1150–1151. [PubMed] [Google Scholar]
- Gorstein & Grosse. *Pharmacoeconomics* (1994) ;5(suppl 1):58-6.
- Gómez-Ambrosi J, González-Crespo I, Catalán V, Rodríguez A, Moncada R, Valentí V, et al.(2018). Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. *Clinical Nutrition*. 37(2):580-9.

- Gouranton E, Romier B, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, et al. (2014) Visfatin is involved in TNF α -mediated insulin resistance via an NAD(+)/Sirt1/PTP1B pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Adipocyte* 3: 180-189.
- Grant, G. H. and Kachman. J. F. (1976): The proteins Of body fluids. In: Fundamentals of clinical chemistry. Edited by N.Tietz, PP: 298-400, W.B .. Saunders. Philadelphia.
- Granoff A, Webster RG. (1999). Adenoviruses. 2th ed. England, *Academic Press*.1-7
- Gubern, A., Joaquin, M., Real, F.X., Marque, M., Nadal, E. De, Posas, F., Maseres, P., Garcia-garcia, J., and Amat, R. (2016). The N-Terminal Phosphorylation of RB by p38 Bypasses Its Inactivation by CDKs and Prevents Proliferation in Cancer Cells Article The N-Terminal Phosphorylation of RB by p38 Bypasses Its Inactivation by CDKs and Prevents Proliferation in Cancer Cells. 1–12.
- Guerrero-Ferreira, R. et al. (2018). Cryo-EM structure of alpha-synuclein fibrils. *eLife* 7, e36402.
- Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG. (2012). Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7: 1938–1946.
- Gurr, MI. (1984). Gıda ve Beslenmede Yağların Rolü. Londra: Elsevier Uygulamalı Bilim . Google Akademik
- Guyton, A. Hall, J. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. B. Çağlayan Yeğen (çev.). (2013). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri (orijinal baskı tarihi 2011).
- Guyton, A. C. Hall, J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji. (11. bs.) (H. Çavuşoğlu., B. Çağlayan Yeğen, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. şti.
- Gültekin, F. (2011) Gıda Katkı Maddeleri; Sorunlar ve Çözüm Önerileri. 1. Ulusal Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, 19-20 Kasım 2011, 1, 70-75.
- Güven, A. (2005) Hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanlarda kefirin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi. Kafkas Üniversitesi *Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 11 (2), 127-131.
- Hariri, N.Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr. Res. Rev.* 23, 270–299.
- Hassett, C. Richter, R. J. Humbert, R. Chapline, C. Crabb, J. W. Omiecinski, C. J. Furlong, C. E. (1991). “Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence.”, *Biochemistry*, 30: 10141-10149.
- Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39,323–345. [PubMed] [Google Scholar]
- Health CW Jr, Lally CA, Calle EE et al.(1997).Hypertension, diuretics, and Antihypertensive and medications as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol*. 145(7):607-13.
- Hebel R. Stromberg M. V. (1997).Anatomy And Embryology Of Laboratory Rat. Appel-Druck Donau, Günzburg, pp 65
- Heymsfield SB, Wadden TA. (2017). Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*; 376:1492
- Huang, C.; Wei, X.; Luo, Q.; Xia, Y.; Pan, T.; He, J.; Jahangir, A.; Jia, L.; Liu, W.; Zou, Y.; et al.(2022). Loss of TRIM67 Attenuates the Progress of Obesity-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.*23, 7475. [Google Scholar] [CrossRef]

- Huang XF, Liu Y, Rahardjo GL, McLennan PL, Tapsell LC, Buttemer WA. (2008). Effects of diets high in whey, soy, red meat and milk protein on body weight maintenance in diet-induced obesity in mice. *Nutr Diet*. 65: 53–59.
- Hummel, S. Veltman, K. Cichon, C. Sonnenborn, U. & Schmidt, M. A. (2012). Differential targeting of the E-Cadherin/beta-Catenin complex by gram-positive probiotic Lactobacilli improves epithelial barrier function. *Appl. Environ. Microbiol*. 78, 1140–1147.
- Işıldak, M. Güven, G. & Gürlek, A. (2004). Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 96-99
- Jarvik, G.P., Tsai, N.T., McKinstry, L.A., Wani, R., Brophy, V.H., Richter, R.J., Schellenberg, G.D., Heagerty, P.J., Hatsukami, T.S., Furlong, C.E. (2002). Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol*, 22 (8), 1329-1333.
- Juliet E. Compston, Nelson B. Watts, Roland Chapurlat, PhD, Cyrus Cooper, Steven Boonen, PhD, Susan Greenspan, Johannes Pfeilschifter, Stuart Silverman, Adolfo Díez-Pérez, PhD Robert Lindsay, PhD, Kenneth G. Saag, J. Coen Netelenbos, PhD, Stephen Gehlbach, Frederick H. Hooven, Julie Flahive, Jonathan D. Adachi, Maurizio Rossini, Andrea Z. LaCroix, Christian Roux, Philip N. Sambrook, and Ethel S. Siris. (2011). Obesity is Not Protective Against Fracture in Postmenopausal Women: *GLOW. Am J Med*. 2011 Nov; 124(11): 1043–1050. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.013
- Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, 94(1): 58-65.
- Junior GBS, Bentes ASN, Daher EF, Matos SMA. (2017). *Obesity and Kidney Disease. BrasNefrol*. 39 (1): 65-69.
- Johansen KL, Lee C. (2015) Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 24: 268-275.
- Jaouad, L. de Guise, C., Berrougui, H., Cloutier, M., Isabelle, M., Fulop, T., Pavette, H. and Khalil, A., (2006). Age-related decreased in high density lipoproteins antioxidant activity is due to an alteration in the PON1s free sulphhydryl groups, *Atherosclerosis*, 185, 1, 191–200.
- Kadowaki, H., Nishitoh, H., Urano, F., Sadamitsu, C., Matsuzawa, A., Takeda, K., Masutani, H., Yodoi, J., Urano, Y., Nagano, T. and Ichijo, H. (2005). Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death & Differentiation*, 12(1), 19–24. Doi:10.1038/sj.cdd.4401528
- Kachkin D.V.; Volkov, K.V.; Sopova, J.V.; Bobylev, A.G.; Fedotov, S.A.; Inge-Vechtomov, S.G.; Galzitskaya, O.V.; Chernoff, Y.O.; Rubel, A.A.; Aksenova, A.Y. (2022). Human RAD51 Protein Forms Amyloid-like Aggregates In Vitro. *Int. J. Mol. Sci*. 23, 11657.
- Karina Al-Assal, Ana Cristina Martinez, Raquel Susana Torrinhas, Camila Cardinelli, Dan Waitzberg. (2018). Gut microbiota and obesity. Laboratory of Nutrition and Metabolic Surgery (LIM 35), *Department of Gastroenterology*, University of São Paulo, School of Medicine, Brazil. <https://doi.org/10.016/j.yclnex.2018.03.001>
- Keddie AM (2011) Associations between severe obesity and depression: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Chronic Dis*, 8: 57.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347: 305–13

- Khan N, Naz L, Yasmeen G.(2006). Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Park J Pharm Sci.* 19: 62–69.
- Kidney Disease & Obesity.(2017)
[.http://www.worldkidneyday.org/wpcontent/uploads/2017/02/WKD-WOF_Joint-Position.pdf](http://www.worldkidneyday.org/wpcontent/uploads/2017/02/WKD-WOF_Joint-Position.pdf).
- Kim, S.-J. et al. (2017). Hypocholesterolemic effects of probiotic mixture on diet-induced hypercholesterolemic rats. *Nutrients* 9, 293.
- King H, Aubert RF, Herman WH. (1998) Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes care*.21: 1414-31.
- Koppe L, Mafra D, Fouque D.(2015). Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.*88: 958–966. doi: 10. 1038/ki.2015.255.
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C.(2017). World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Nephrol.*30(1):1-10.
- Köylü, H. (2014). Tıbbi Fizyoloji Klinik Anlatımlı. Birinci Baskı. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*.
- La. Du,B.N.(1992).Human serum paraoxonase/arylesterase. In Kalow W, Ed. *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. Pergamon Press, New York, 51- 91.
- Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H.(1999)Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol.* 18(2):122–3.
- Laurens-Hattin, A. ve Viljoen, B.C. (2001).Yogurt as probiotic carrier food. *Int Dairy J*, 11: 1-17.
- Lee HY, Park JH, Seok SH, et al.(2006). Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta.*1761:736–744
- Leung N, Nasr SH, Sethi S.(2012). How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood.* 120:3206–3213. [PubMed] [Google Scholar]
- Lim, D.; Kim, Y.; Jang, Y.-J.; Kim, Y.-E.; Han, D. (2012).Anti-Obesity Effect of *Artemisia Capillaris* Extracts in High-Fat Diet-Induced Obese Rats. *Molecules.* 18, 9241–9252.
- Lindblad P, Chow WH, Chan J et al. (1999).The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia.*42(1):107-12
- Lilla Lionetti, Maria Pina Mollica, Immacolata Donizzetti, Giorgio Gifuni, Raffaella Sica, Angelica Pignalosa, Gina Cavaliere, Marcello Gaita, Chiara De Filippo, Antonio Zorzano, Rosalba Putt (2014). Lard and High-Fish-Oil Diets Differ in Their Effects on Function and Dynamic Behaviour of Rat Hepatic Mitochondria. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092753>
- Lye, H. S., Rusul, G. & Liong, M. T. (2010).Removal of cholesterol by lactobacilli via incorporation and conversion to coprostanol. *J. Dairy Sci.* 93, 1383–1392.
- Mach, F. et al. (2020) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 41, 111–188.
- Mackness, M.I. and Walker, C.H. (1988). Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein, *Biochem. J.* 250, 2, 539-545.
- Mackness, M.I. Arrol, S. and Durrington, P.N.(1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein, *FEBS Lett.*, 286, 1-2, 152- 154.

- Maija Saxelin, Soile Tynkkynen, Tiina Mattila-Sandholm, Willem M de Vos. (2005). Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms: *Current Opinion in Biotechnology*. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.02.003>
- Matias, A.M.; Estevam, W.M.; Coelho, P.M.; Haese, D.; Kobi, J.B.B.S.; Lima-Leopoldo, A.P.; Leopoldo, A.S.(2018). Differential effects of high sugar, high lard or a combination of both on nutritional, hormonal and cardiovascular metabolic profiles of rodents. *Nutrients*. 10, 1071.
- Manna P, Jain SK. (2015). Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 13(10):423-444.
- Mariangela R, Attilio G, Milena AF, Simone P, Francesca A, Anna MC.(2015). Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases*. 3(2): 156-62.
- Marsillach J., Adorni M. P., Zimetti F., Papotti B., Zuliani G., C. (2020). HDL Proteome and Alzheimer's Disease: Evidence of a Link by Antioxidants. 9, 1224
- Mayes PA (1996). Biyoenerji vericiler ve karbonhidrat ile lipid metabolizması "Harper'in Biyokimyası" Çeviri Dikmen N, Özgünen T, Barış Kitapevi, 116-306, İstanbul, 24.baskı.
- Mineo, C.(2006). Deguchi, H.; Griffin, J.H.; Shaul, P.W. Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. *Circ. Res.*98, 1352–1364.
- Moore, D., Baltimore (2007)., Bobel Lippincott Williams Wilkins, Baltimore USA, *Clinically Oriented Anatomy* 279-349 s.
- Mueller, A.M. Kleemann, R.; Gart, E.; van Duyvenvoorde, W.; Verschuren, L.; Caspers, M.; Menke, A.; Krömmelbein, N.; Salic, K.; Burmeister, Y.; et al. (2021). Cholesterol Accumulation as a Driver of Hepatic Inflammation Under Translational Dietary Conditions Can Be Attenuated by a Multicomponent Medicine. *Front. Endocrinol.* 12, 601160.
- Murdaca G, Colombo BM, Puppo F.(2009). Anti-TNF-alpha inhibitors: a new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. *Int J Immunopathol Pharmacol.*22(3):557-65
- Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, Sommariva D, Branchi A.(2007). Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition* 86(4):946–51
- Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. (2009). Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes* 33: 758-767
- Navab, M., Hama, S., Nguyen, T., Aldons, J.L. and Fogelman, A. M.(1995). "High density lipoprotein from fatty streak prone mice on atherogenic diet contains reduced levels of paraoxonase.", *FASEB J.*9: A584.
- Navab M, Hamalevy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardinez CJ, Castellani LW, Brennan ML, Lusis AJ, Fogelman AM. (1997). Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/PON ratio. *J Clin Invest.*99: 2005-2019.
- Newman DM, Coury T, Lingeman JE, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy experience in children. 136:238-240, 1986
- Nienhuis, H.L.A.; Bijzet, J. (2016). Hazenberg, B.P.C. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis.* 2, 10–19.

- Nizamlioğlu M (2000) Lipidler “Biyokimya” İkinci Baskı, *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınevi Ünitesi*, 216-264, Konya.
- Nur, İ.H. and Yoldaş, A.(2011). Bir Wistar Rat’da *A.renalis*’in değişik dallanması, *Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 8(3) 211-216.
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688–693.
- Ooi, L. G. & Liong, M. T. (2010). Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 2499–2522.
- Othman A. Baothman, Mazin A. Zamzami, Ibrahim Taher, Jehad Abubaker & Mohamed Abu-Farha. (2016) The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes: *Lipids in Health and Disease*.108:294-42
- Ottman, N., Smidt, H., de Vos, W. M., & Belzer, C. (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Frontiers in cellular and infection microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.201200104>
- Öner, Z. (2004) Süt ve süt ürünleri ile alınan kolesterol ve kolesterol sentezi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8, 38-
- Özdemir A, Demirel B. (2017). Beslenme ve Mikrobiyota ilişkisi. *Journal Of Biotechnology And Strategic Health Research* 1: 25-33.
- Özden A.(2013). Probiyotik —Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakterilerl. *Güncel Gastroenteroloji*.17(1)22-38.
- Özlem DURMAZ DDZÖ. (2020). Ekzokrin Pankreas Hastalığı. In: Olcay Neyzi TE, Feyza Darendeliler, editor. *Pediyatri*. 1. 5. ed. p. 1205-16.
- Park, Y. H., Kim, J. G., Shin, Y. W., Kim, S. H., & Whang, K. Y. (2007). Effect of dietary inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *Journal of microbiology and biotechnology*, 17(4), 655–662.
- Peker, İ., Çiloğlu, F., Buruk, Ş. ve Bulca, Z. (2000). Egzersiz Biyokimyası ve Obesite, *Nobel Tıp Kitapevleri*, İstanbul, 83-97.
- Pieper-Bigelow C, Strocchi A and Levitt MD.(1990). Where does serum amy-lase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin N Am*19:793–810.
- Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. (2014). *Intestinal microbiota, diet and health*. *Br J Nutr*.111:387–402. doi: 10. 1017/S0007114513002560.
- Pratley RE: (1998). Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc*. 57: 175-81.
- PwC (2015), “Weighing the Cost Obesity: A Case For Action” <http://www.pwc.com.au/pdf/weighing-the-cost-of-obesity-final.pdf> (Erişim Tarihi: 14.03.2017).
- Rafaj RB, Mrljak V, Guelfi JF, (2005). Number of thrombocytes and mean platelet volume in canine babesiosis. *Review Medical Veterinary*, 156, 95-8
- Razmpoosh E, Zare S, Fallahzadeh H, Safi S, Nadjarzadeh A.(2020). Effect of a low energy diet, containing a high protein, probiotic condensed yogurt, on biochemical and anthropometric measurements among women with overweight/obesity: *A randomised controlled trial*. *Clin Nutr ESPEN*.35: 194-200.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M et al.(2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* .371(9612):569-78.

- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. (2002). Comparison of C-reactive protein and LDL cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 347: 1557-1565.
- Riesner, D. (2003). Biochemistry and Structure of PrPC and PrPSc. *Br. Med. Bull.* 66, 21–33.
- Rohatgi, A.; Khera, A.; Berry, J.D.; Givens, E.G.; Ayers, C.R.; Wedin, K.E.; Neeland, I.J.; Yuhanna, I.S.; Rader, D.R.; De Lemos, J.A.; et al. (2014). HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 371, 2383–2393.
- Robert S, Gysemans C, Takiishi T, Korf H, Spagnuolo I, Sebastiani G, et al. (2014). Oral delivery of glutamic acid decarboxylase (GAD)-65 and IL10 by *Lactococcus lactis* reverses diabetes in recent-onset NOD mice. *Diabetes.* 63: 2876–87
- Roselli M, Finamore A, Brasili E, et al. (2018). Beneficial effects of a selected probiotic mixture administered to high fat-fed mice before and after the development of obesity. *J Funct Foods.* 45: 321-9
- Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, et al. (2003). Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knock out mice. *Free Radic Biol Med.* 34: 774– 784.
- Rubel, M.S.; Fedotov, S.A.; Grizel, A.V.; Sopova, J.V.; Malikova, O.A.; Chernoff, Y.O. (2020). Functional Mammalian Amyloids and Amyloid-Like Proteins. *Life.* 10, 156.
- Sacks FM, Willett WC, Smith A, Brown LE, Rosner B, Moore TJ. (1998). Effect on blood pressure of potassium, calcium, magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension.* 31: 131– 138
- Santangeli L, Sattar N, Huda SS. (2015). Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 29: 438-48.
- Savetsky, I.L.; Albano, N.J.; Cuzzzone, D.A.; Gardenier, J.C.; Torrisi, J.S.; García Nores, G.D.; Nitti, M.D.; Hespe, G.E.; Nelson, T.S.; Kataru, R.P.; et al. (2015). Lymphatic function regulates contact hypersensitivity dermatitis in obesity. *J. Invest. Dermatol.* 135, 2742–2752.
- Secor, J.D.; Cho, B.S.; Yu, L.J.; Pan, A.; Ko, V.H.; Dao, D.T.; Feigh, M.; Anez-Bustillos, L.; Fell, G.L.; Fraser, D.A.; et al. (2022). Structurally-engineered fatty acid 1024 (SEFA-1024) improves diet-induced obesity, insulin resistance, and fatty liver disease. *Lipids.* [Google Scholar] [CrossRef]
- Sethi S, Vrana JA, Theis JD, et al. (2012). Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int.* 82: 226–234.
- Scarpioni, R., Ricardi, M. and Albertazzi, V. (2016). Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World J Nephrol.* 5(1), 66-75. doi: 10. 5527/wjn.v5.i1.66
- Silva-Veiga, F.M.; Miranda, C.S.; Vasques-Monteiro, I.M.L.; Souza-Tavares, H.; Martins, F.F.; Daleprane, J.B.; Souza-Mello, V. (2022). Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation and dipeptidyl peptidase-4 inhibition target dysbiosis to treat fatty liver in obese mice. *World J. Gastroenterol.* 28, 1814–1829. [Google Scholar] [CrossRef]
- Schuchardt M., Tolle M., van der Giet M. (2015). High-density lipoprotein: structural and functional changes under uremic conditions and the therapeutic consequences. *Handbook of experimental pharmacology.* 224:423–453.

- Scott KM, Mc Gee Magnus A, Wells J (2008). Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res*, 64: 97-105.
- Sharp, P.E ve La Regina, M.C. (1998).The Laboratory Rat, *CRC Press*, 204 s.
- Sheu WH-H, Lee W-J, Chang R-L, Chen Y-T.(2000). Plasma tumor necrosis factor α levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clinical and experimental hypertension*. 22(6):595-606.
- Shifow AA, Kumar KV, Naidu MU, Ratnakar KS (2000). Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron*, 85, 167-174.
- Shiia, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K. and Matsukura, S.(2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*87, 1, 240-244.
- Simons, J P., Al-Shawi, R., Ellmerich, S., Speck, I., Aslam, S., Hutchinson, W L., Mangione, P P., Disterer, P., Gilbertson, J A., Hunt, T., Millar, D J., Minogue, S., Bodin, K., Pepys, M B., Hawkins, P N. (2013). *Pathogenetic Mechanisms Of Amyloid A Amyloidosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(40): 16115-20.
- Sridevi Devara, Ishwarlal Jialal.(1996). Laboratory Investigation of Dyslipidemia. *Laboratory Medicine*, Volume 29, Issue 7, 1 July 1998, Pages 432–436, <https://doi.org/10.1093/labmed/29.7.432>
- Smith SR.(1996). Obesity: The endokrinology of obesity. *Endokrinology and Metabolism Clinics of North America* 25: 921-42.
- Snell S. Richard. (2004).*Klinik Anatomi*. 6. baskı. İstanbul: Nobel.232-238.
- Sommer F, Backhed F. (2013).The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*.11: 227-38.
- Sunde, M.; Serpell, L.C.; Bartlam, M.; Fraser, P.E.; Pepys, M.B.; Blake, C.C.F.(1997). Common Core Structure of Amyloid Fibrils by Synchrotron X-ray Diffraction. *J. Mol. Biol.* 273, 729–739.
- Stefanaki C, Peppas M, Mastorakos G, Chrousos GP.(2017). Examining the gut bacteriome, virome, and mycobiome in glucose metabolism disorders: Are we on the right track? *Metabolism*.73: 52-6.
- Stephen J. Kentish, Gary A. Wittert, L. Ashley Blackshaw, Amanda J.(2013). Page, A chronic high fat diet alters the homologous and heterologous control of appetite regulating peptide receptor expression, *Peptides*, Volume 46. Pages 150-158, ISSN 0196-9781.
- Tanaka H, Doesburg K, Iwasaki T, Mierau I. (1999).Screening of lactic acid bacteria for bile salt hydrolase activity. *J Dairy Sci*.82: 2530.
- Tekin T, Çiçek B, Konyalıgil N. (2018). İntestinal Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 27: 95-99.
- TEM D Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 2017: 11-19.
- Tietz NW, Shuey DF.(1993). Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem*.39(5):746-56.
- Thoi D. Nguyen, Yi Liu, Sourav Saha, Ken C.-F. Leung, J. Fraser Stoddart, and Jeffrey I. Zink.(2007). Design and Optimization of Molecular Nanovalves Based on Redox-Switchable Bistable Rotaxanes. *J.Am. Chem. Soc.*2007; 129, 3, 626–634 <https://doi.org/10.1021/ja065485>

- Tini G, Vianello PF, Gemelli C, Grandis M, Canepa M. (2019). Amyloid Cardiomyopathy in the Rare Transthyretin Tyr78Phe Mutation. *Journal of cardiovascular translational research*.
- Tsai SF, Wen MC, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, Yu TM, Chuang YW, Huang ST, Shu KH. (2011). Clinical features of renal amyloidosis: An analysis of 40 patients in a 28-year follow-up. *Intern Med*.50: 2511-2517
- Tseng C-H. Wu CY. (2018). The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*.doi.org/10. 1016/j.jfma.2018.07.009.
- Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, et al. (2014). The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol*.24: 444-451.
- Türkiye İstatistik Kurumu. 2015. http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2015_58_2015_1008.pdf. (Alınma Tarihi: 20.02.2017).
- Ural M, Özgüner M, Senal D, Sütçü R, Delibas N (2004). Siklosporin A'nın sıçanlarda oluşturduğu nefrotoksositeye Vitamin C ile Vitamin E'nin ve verapamilin etkilerinin ışık mikroskopunda değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12, 28-35.
- Uriel, J. (1961). Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum, *Ann. Inst. Pasteur (Paris)*, 101, 104-119.
- Uymaz B. (2010). Probiyotikler ve kullanım alanları. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*.16(1): 95-104.
- Van der Heijden R.A. , Bijzet J. , Meijers W.C., Yakala G.K., Kleemann R., Nguyen T.Q. et al. (2015). Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis. *Sci Rep*. 2015; 5: 16474.
- Van Gaal LF, Mertens IL and De Block CE. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444:875–880
- Van Riemsdijk, Overbeeke JC, Baan CC. (2000) m-RNA, plasma protein levels and soluble receptors in patients on chronic hemodialysis, on CAPD and with end-stage renal failure. *Clin Nephrol*.53(2): 115-23
- Vaziri N. D., Kim C. H., Phan D., Kim S., Liang K. (2004). Up-regulation of hepatic Acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase-1 (DGAT-1) expression in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 66: 262–267.
- Vaziri N. D., Liang K., Parks J. S. (2001). Acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*.280:F823–828.
- Vaziri N. D. (2003a) Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 63: 1964–1976.
- Vaziri N. D., Sato T. (2003b). Liang K. Molecular mechanisms of altered cholesterol metabolism in rats with spontaneous focal glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 63;1756–1763.
- Waller SL, Ralston A. (1971). The hourly rate of urinary amylase excretion, serum amylase, and serum lipase: Part I In control subjects and patients with renal disease. *Gut*. 12(11):878- 83.

- Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du, B.N., Faul, K.F., Fogelman, A.M. and Navab, M.(1995).“Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized LDL.”, *J Clin Invest.* 96: 2882-2891.
- Wang Z., Huang W., Li H., Tang L., Sun H., Liu Q., et al.. (2018). Synergistic action of inflammation and lipid dysmetabolism on kidney damage in rats. *Ren. Fail.* 40, 175–182.
- Warren F. Walker, Jr. And Dominique G.Homberger. (1997).Anatomy and dissection of the rat Third Edition, *W. H. Freeman and Company, New York*, 1997: pp 66
- Weichselbaum, T. E. (1946) An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am. J. clin. Path. tech. Suppl.* 10, 40.
- Westermarck p, benson md, buxbaum jn, cohen as, frangione b, ikeda s, masters cl, merlini g, saraiva mj, sipe jd. (2007). A primer of amyloid nomenclature. *amyloid*, 14(3):179-83.
- WHO.2005 Preventing chronic disease: a vital investment. 1th ed. Geneva, World Health Organization. 1-56.
- WHO (2000), “Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic”, WHO Technical ReportSeries894.http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ (Erişim Tarihi: 12.04.2017).
- World Health Organization (WHO).2015. Fact sheet: Obesity and Overweight, n. 311, 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> accessed 20 July 2016.
- WorldHealthOrganization2017.Obesityandoverweight.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, 2017.
- Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. 2011.Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: *collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet* 2011; 377:1085
- Woods, SC, D’alessio DA, Tso P, 2004: Consumption of a high-fat diet alters the homeostatic regulation of energy balance. *Physiol Behav*, 83(4), 573-578.
- Xie Z, Li H, Wang K, et al. 2010. Analysis of transcriptome and metabolome profiles alterations in fatty liver induced by high-fat diet in rat. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010; 59: 554-560.
- Xu Z, Knight R.2015. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015; 113: 1–5.
- Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu M-Y, Smith EOB, et al. 2004. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 89(6):2697-703.
- Yeşilbağ K, Tuncer P. 2008.Viral Etiology in Obesity. *Turkish Journal of Infection*, 2008, 22: 241-249
- Ji Young Jung a, Se Hee Lee a, Hyo Jung Lee a, Hye-Young Seo b, Wan-Soo Park b, Che Ok Jeon.(2012). Effects of *Leuconostoc mesenteroides* starter cultures on microbial communities and metabolites during kimchi fermentation. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.11.030>
- Yong Bum PARK, Gyeong Mi HEO, Han Kok MOON, Seong Jin CHO, Yoon Cheol SHIN, Kwang-Seok EOM, Cheol Hong KIM, Jae Young LEE, Eun Kyung MO, Ki-Suck JUNG, March 2006 <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00829.x>
- Zhang W, Wang XP, Yu ZW, et al.2010. Hyperlipidemic versus healthy pancreases: a proteomic analysis using an animal model. *IUBMB Life*.62:781Y789

Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B.2015. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol. Sci*,16 (4): 7493-5



EKLER

EK 1: Etik Kurul İzni



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-68489742-604.01.03-64330
Konu : 31/05/2021 tarihli dilekçeniz hk.

PROF.DR. GÜLAY ÇİFTÇİ
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

31/05/2021 tarihli dilekçenizde “Yüksek Yağlı Diyet İle Beslenen Ratlara *Lactobacillus Acidophilus* Uygulamasının Beyindeki Anoreksijenik Nöropeptidlere Etkisinin Araştırılması” başlıklı 2020/14 nolu etik kurul onayı verilmiş olan projeden kalan doku ve serum örneklerinden “Yüksek Yağlı Diyet İle Beslenen Ratlara *Lactobacillus Acidophilus* Takviyesinin Serum Lipit Profili ile Böbrek Amiloid Protein ve TNF-alfa Düzeyine Etkisi” konulu yeni bir çalışma yapma talebiniz kurulumuzca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : 8ZZB-8MOB-063I

Belge Doğrulama Adresi : <https://ebysorgu.omu.edu.tr>

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon No : 0362 312 19 19
e-Posta : omu@omu.edu.tr

Fax No : 0362 457 60 91
İnternet Adresi : <http://www.omu.edu.tr/>

Bilgi İçin : Hayriye ÇELİK
Veri Giriş Personeli
Telefon No:



ÖZ GEÇMİŞ

Pınar Kar, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2006-2007 öğretim yılında mezun oldu. 2008 yılında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde Biyolog olarak göreve başladı ve devam etmektedir. 2021 yılında OMÜ Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programına başladı. Orta derece İngilizce bilmektedir. (24.07.2023).

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-2305-0428

Yayınlar:

1. Pınar kar, Gülay Çiftçi.2021 Yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlara lactobacillus acidophilus takviyesinin serum lipit profili düzeyine etkisi. 4th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2021), November 24-26
2. Recai Aci*, Furkan Ümit, Pınar Kar, Gülay Çiftci.(2022). Effects of aging on thiol/fisulphide homeostasis and some mineral levels in rats. ICBH. Second International Congress on Biological and Healt Sciences.2022
3. Pınar Kar, Recai Aci*, Furkan Ümit, Berna Çaylı, Gülay Çiftci.(2022). Investigation of the Effects of Lactobacillus Acidophilus Supplementation on Some Macro Mineral Levels in Rats with Obesity. ICBH. Second International Congress on Biological and Healt Sciences.2022
4. Kar, P. (2022). Fumonisinlerin Oluşum Mekanizması ve Metabolizmada Subakut, Kronik Etkisinin Sonuçları. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 3 (2) , 115-124. DOI: 10. 53501/rteufemud.1109.