

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

OBEZ FARE MODELLERİNİN BÖBREK DOKUSUNDA
MALONDİALDEHİT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sümeyye UÇAK

İstanbul
Ağustos-2023

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

OBEZ FARE MODELLERİNİN BÖBREK DOKUSUNDA
MALONDİALDEHİT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sümeyye UÇAK

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Eş Danışman
Dr. Şermin Durak

İstanbul
Ağustos-2023

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

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

Danışman Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Üye Doç. Dr. Mustafa YAMAN

Üye Dr. Öğr. Üyesi Halime UĞUR

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Erhan İÇENER

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Obez Fare Modellerinin Böbrek Dokusunda Malondialdehit Düzeylerinin İncelenmesi**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Sümeyye UÇAK

ÖN SÖZ

Çalışmamın her aşamasında bana yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER'e, hem lisans hem de yüksek lisans eğitimim süresince tecrübe ve bilgisiyle beni yönlendiren kıymetli hocam Doç. Dr. Mustafa YAMAN'a, çalışmamda desteklerini esirgemeyen değerli eş danışmanım Dr. Şermin DURAK'a, hayatımın her anında yanımda olan, en büyük güç kaynaklarım canım annem Nermin UÇAK'a, babam Murat UÇAK'a, kız kardeşlerim Hanne UÇAK ve Sevde UÇAK'a, yüksek lisansın her aşamasında birbirimize destek olduğumuz değerli arkadaşım Sena DİNÇOL'a ve her zaman yanımda olduklarını hissettiğim tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sümeyye UÇAK
İstanbul-2023

ÖZET

OBEZ FARE MODELLERİNİN BÖBREK DOKUSUNDA MALONDİALDEHİT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Sümeyye UÇAK

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Ağustos, 2023 -73 Sayfa

Serbest radikallerin, koruyucu etkiye sahip antioksidan kapasitesini geçerek biyolojik sistemde dengeyi bozması oksidatif stres olarak tanımlanır. Malondialdehit (MDA), yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan bir oksidatif stres belirteçidir. DNA ile reaksiyona girme özelliği olan MDA, DNA yapısındaki bazlarla olan reaksiyonla bazı bileşikler oluşturur. Bu bileşiklerin DNA'da oluşu, obezite, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve birçok kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, %60 yüksek yağlı pürifiye yemle beslenen fare grupları ile %10 yağ katkılı pürifiye yemle beslenen kontrol grubunun böbrek dokularında oluşan MDA miktarı arasındaki farkın incelenmesidir. Çalışmada C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Fareler kontrol, 3 aylık yüksek yağlı diyetle beslenen (D1) ve 6 aylık yüksek yağlı diyetle beslenen (D2) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Örneklerin böbrek dokusundaki MDA düzeylerini analiz etmek üzere Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen verilerin anlamlılığı Graphpad 6.2 programı ile analiz edilmiştir. Gruplar ve dokular arası anlamlılık ise non-parametrik Mann-Whitney U testi ile ölçülmüştür. Kat farkları Ortalama değeri $\pm$ Standart hata ($X \pm SEM$) olarak verilmiştir. Sonuç olarak kontrol grubu ve 3 aylık yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin oluşturduğu D1 grubunun MDA seviyeleri, 6 aylık yüksek yağlı diyetle beslenen D2 grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Obezite, MDA, Böbrek Dokusu, Oksidatif Stres

ABSTRACT

EXAMINATION OF MALONDIALDEHYDE LEVELS IN KIDNEY TISSUE OF OBESE MOUSE MODELS

Sümeyye UÇAK

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Yasemin YILMAZER

August, 2023- 73 Pages

Oxidative stress is defined as free radicals disrupting the balance in the biological system by exceeding the antioxidant capacity that has a protective effect. Malondialdehyde (MDA) is a marker of oxidative stress resulting from the peroxidation of fatty acids. MDA, which has the ability to react with DNA, forms some compounds by reaction with the bases in the DNA structure. The presence of these compounds in DNA has been associated with obesity, kidney diseases, cardiovascular diseases and many chronic diseases. The aim of this study is to examine the difference between the amount of MDA formed in the kidney tissues of the mouse groups fed with 60% high-fat purified feed and the control group fed with 10% fat-additive purified feed. Thirty 6-week-old female mice of the C57BL/6J strain were used in the study. Mice were divided into three groups: control, fed with a high-fat diet for 3 months (D1), and fed with a high-fat diet for 6 months (D2). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method was used to analyze MDA levels in the kidney tissue of the samples. The significance of the data obtained was analyzed with the Graphpad 6.2 program. Significance between groups and tissues was measured with the non-parametric Mann-Whitney U test. Floor differences are given as mean value $\pm$ standard error ($X \pm SEM$). As a result, the MDA levels of the control group and the D1 group, consisting of mice fed a high-fat diet for 3 months, were found to be significantly higher than the D2 group, which was fed a high-fat diet for 6 months.

Keywords: Obesity, MDA, Kidney Tissue, Oxidative Stress

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖN SÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
 BİRİNCİ BÖLÜM	 1
GİRİŞ.....	1
 İKİNCİ BÖLÜM.....	 4
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Obezite	4
2.1.1. Obezitenin Sınıflandırılması	4
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi	6
2.1.3.1. Endojen Obezite	7
2.1.3.2. Ekzojen Obezite.....	7
2.1.4. Obezitenin Sebep Olduğu Sağlık Sorunları	7

2.1.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	7
2.1.4.2. Diyabet.....	8
2.1.4.3. Kanser	8
2.2. Serbest Radikaller	9
2.2.1. Serbest Radikal Türleri	10
2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları	11
2.3. Oksidatif Stres.....	11
2.3.1. Oksidatif Stres ve Obezite İlişkisi	12
2.3.2. Antioksidanlar.....	13
2.3.3. Besinlerde Bulunan Antioksidan Özellikli Bileşenler	14
2.4. Lipit Peroksidasyonu.....	16
2.5. Malondialdehit (MDA).....	18
2.6. Böbreğin Tanımı ve İşlevi	20
2.6.1. Böbreğin Anatomisi.....	21
2.6.2. Böbrek Hastalıkları ve Obezite İlişkisi	21
2.6.3. Böbrek Hastalıkları ve Oksidatif Stres İlişkisi	22
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	23
MATERYAL VE METOT.....	23
3.1. Hayvan Deneyi	23
3.1.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	23
3.1.2. Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi	23
3.1.3. Deney Gruplarının Bakımı	24
3.1.4. Numune Toplama	24
3.2. Araştırma Örnekleme	25
3.4. Analizde Kullanılan Materyaller.....	26

3.5. Analizde Kullanılan Kimyasallar	27
3.5. Metot	28
3.5.1. MDA Tayini.....	28
3.5.1.1. Çözeltilerin Hazırlanması	28
3.5.1.2. Standartın Hazırlanması	29
3.5.1.3. HPLC Koşulları	30
3.5.2. İstatiksel Analiz	30
 DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	 31
ARAŞTIRMA BULGULARI	31
 BEŞİNCİ BÖLÜM.....	 36
TARTIŞMA.....	36
 ALTINCI BÖLÜM	 40
SONUÇ	40
KAYNAKÇA.....	42
EKLER	57
ÖZGEÇMİŞ	59

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: BKİ Sınıflandırılması	4
Tablo 2.2: Yetişkinlerde Vücut Yağ Yüzdesi	5
Tablo 2.3: Serbest Radikal Kaynakları	11
Tablo 3.1: Kontrol ve Deney Gruplarında Kullanılan Yemlerin İçerikleri	23
Tablo 3.2: Analizde Kullanılan Materyaller	26
Tablo 3.3: Analizde Kullanılan Cihazlar ve Markaları	27
Tablo 3.4: Analizde Kullanılan Kimyasallar	27
Tablo 3.5: HPLC’de Kullanılan Malzemeler	30
Tablo 4.1: Kontrol, D1 ve D2 gruplarının Malondialdehit (MDA) Değerlerinin İstatiksel Analizi	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Oksidatif Hasar	12
Şekil 2.2: Sebze ve Meyvelerde Bulunan Bazı Antioksidanlar	16
Şekil 2.3: Lipit Peroksitlerin Yıkımı ile Açığa Çıkan MDA'nın Oluşum Mekanizması	17
Şekil 2.4: Lipit Peroksidasyonu	18
Şekil 2.5: MDA'nın Kimyasal Yapısı	19
Şekil 2.6: HPLC Sistemi	20
Şekil 3.1: Çalışma Grubunun Barındırılması ve Kullanılan Yem	24
Şekil 3.2: Servikal Dislokasyon Sonrası Kardiyak Punksiyon ile Kan Alımı	25
Şekil 3.3: HPLC Aşaması	26
Şekil 3.4: Tiyobarbitürik Asit	28
Şekil 3.5: Su Banyosu Aşaması	29
Şekil 3.6: HPLC'ye Verilme Aşaması	29
Şekil 4.1: HPLC Standart Kromatogramı	35
Şekil 4.2: %60 Yağ İçerikli Diyetle Beslenen Fare Örneğine Ait Kromatogram	35

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1: Doku Seviyelerinin Gruplar Arasındaki Farklılıkların Şekilsel Gösterimi..	31
Grafik 4.2: MDA Seviyelerinin Gruplar Arasındaki Farklılıkların Şekilsel Gösterimi	32
Grafik 4.3: Kontrol ve D1 Grubu Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi	33
Grafik 4.4: Kontrol ve D2 Grubu Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi	33
Grafik 4.5: D1 ve D2 Grubu Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi	34



KISALTMALAR LİSTESİ

BKİ	: Beden Kütle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GC	: Gaz Kromatografisi
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Protein
HT	: Hipertansiyon
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LOO.	: Lipit Peroksil
LOO*	: Lipit Peroksit Radikalleri
LOOH	: Lipit Peroksit
MDA	: Malondialdehit
NO.	: Nitrik Oksit
NO ₂ .	: Nitrik Dioksit
OH.	: Hidroksil
O ₂ .-	: Süperoksit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
RO.	: Alkoksil
ROO.	: Peroksil
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TGF- β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
4-HNE	: 4-Hidroksinonenal

SEMBOLLER LİSTESİ

%	: Yüzde
cm	: Santimetre
gr	: Gram
kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
m ²	: Metrekare
μl	: Mikrolitre

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Sağlığı olumsuz yönde etkileyecek ölçüde yağ birikimi olarak tanımlanan obezite, çok faktörlü ve karmaşık bir hastalıktır. Obezitenin temelinde, enerji homeostazında meydana gelen bozulma yer almakta olup vücutta alınan enerji miktarı fazlayken harcanan enerji miktarı daha az durumdadır (Schwartz vd., 2017). Neredeyse tüm toplumları etkileyerek küresel bir epidemi haline gelmiş olan obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin önemli bir sağlık problemi olmuştur. Dünya Obezite Atlas raporunun 2020 yılı verilerine göre, fazla kilolu ve obez sınıfına giren insan sayısı 2,6 milyar olup oran %38'dir. Rapora göre, bu oranın 2035 yılında %50'nin üzerine çıkması beklenmektedir (World Obesity Atlas, 2023).

Obezitede meydana gelen yüksek yağ düzeyi, hormonal ve inflamatuvar olarak vücutta birçok değişikliğe sebep olarak kronik hastalıkların riskini artırır. Bu kronik hastalıkların başında; böbrek hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom, psikolojik hastalıklar, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklar gelmektedir. Tüm bu riskler, bireylerin yaşam kalitesini fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan olumsuz etkilemektedir (Berberoğlu vd., 2021).

Obezitenin tedavisinde, besinlerle günlük alınan enerji ile harcanan enerji arasında bir açık oluşturarak yağ depolanmasının azaltılması hedeflenir. Tıbbi beslenme tedavisi, mutlaka kişiye özel ve yaşantısına uygun olacak şekilde planlanmalı ve hasta ile ortak bir bilinç ortamı oluşturulmalıdır. En önemlisi, hazırlanan diyet tedavisi, bireyin ihtiyaçları doğrultusunda yeterli protein, vitamin, mineral ve yağ asitlerini içermelidir (Jackson vd., 2015).

Obezite tedavi edilmediğinde ise vücutta, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin oluşumuna neden olmaktadır. Oksidatif stres vücutta birçok sistemi etkileyebilecek güçte olan serbest radikallerin, koruyucu etkiye sahip antioksidan kapasitesini geçerek biyolojik sistemde dengeyi bozması olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres artışı hücre zar yapısını bozmaya, lipid peroksidasyonuna ve sinir iletimi azalışına neden olabilir ve tüm bunlar ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, böbrek hastalıkları,

kanser ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığa sebep olabilirler (Lobo vd., 2010; Neeraj vd., 2013; Şahin vd., 2012).

Kontrolsüz aşırı beslenme, yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı beslenme, doymuş yağ tüketiminin fazla olması ve antioksidan besinlerden fakir beslenme vücutta serbest radikal üretimini artırarak oksidatif stresi oluşturmaktadır. Bu sebeple obezite, oksidatif stres için önemli bir risk faktörüdür. (Savini vd., 2013).

Serbest radikaller, bir veya birden fazla eşlenmemiş elektronu dış orbitalinde taşıyan bileşik veya atomlara verilen isimdir (Kopáni vd., 2006). İnsan vücudunda serbest radikallerin üretimi ile bir savunma sistemi olan antioksidan sistem arasında bir denge vardır. Ancak antioksidanlardan fakir beslenme, sedanter yaşam, stres, ilaçlar, metal iyonları ve radyasyon gibi etmenler serbest radikal üretimini artırmaktadır.

Serbest radikaller, hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikleri biyomoleküller olarak adlandırılan karbonhidrat, lipit, protein ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) ile etkileşime girerek meydana getirmektedirler. Lipitler ise bu noktada en fazla zarar gören biyomoleküllerdir (Yarsan, 1998).

Malondialdehit (MDA) lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan bir oksidatif stres belirteçidir. Bu belirteç çift bağ sayısı ikiden fazla olan linolenik ve araşidonik asit gibi yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır (Gutteridge, 1995; Giera, 2012). MDA 1960'tan bu yana hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda yağ asidi peroksidasyonunun ana ürünü olarak incelenmektedir. (Frankel ve Neff, 1983). Lipit peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonunu tetiklemektedir. Bu sebeple hücrede deformasyona sebep olarak birçok organı etkileyebilmekte ve ateroskleroz, diğer kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabilmektedir (Abuja ve Albertini, 2001).

Vücut plazmasında artmış olan MDA, böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilmektedir. Nitekim Li ve arkadaşları çalışmalarında, plazma MDA'nın artışı hem kronik böbrek hastalığı riskini artırmakta olduğunu hem de böbrek fonksiyon kaybına neden olduğunu göstermişlerdir. Böbrekler, vücutta sekresyon, filtrasyon ve reabsorbsiyon işlevlerini gerçekleştirmekte olup, karın boşluğunun arka üst kısmına yerleşmiştir. (Yıldırım, 2000). Böbrekler, sinir sistemi, dolaşım sistemi ve endokrin sistem iş birliği ile vücudun homeostatik dengesini korumak adına metabolizmanın son ürünlerini ve fazla suyu vücuttan uzaklaştırırlar (Mcilroy vd., 2014).

Böbreklerin en önemli işlevlerinden biri de bazal vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde endokrin sistem hormonlarının salgılanması, metabolize edilmesi ve uzaklaştırılmasını sağlamaktır (Hall ve Guyton, 2013).

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), her yaşta hem erkekleri hem de kadınları etkileyen, böbrek fonksiyonunda kronik ve ilerleyici azalma ile karakterize bir hastalık olup artan prevalansı, morbidite ve mortalite oranı nedeniyle böbrek hastalıkları içerisinde önemli bir yer edinmiştir (Brück vd., 2016; Ateş vd., 2018). Oksidatif stres, artan ROS üretimi nedeniyle KBH'de önemli bir mekanizmadır. Hastalığın erken evrelerinde görülmeye başlanıp ilerleyen evrelerde progresif olarak ilerler (Massy vd., 2009). KBH'nin patogeneğinde, hücresel oksidan antioksidan dengesindeki bozulmalar böbrekte renal hücre apoptozunu ve yaşlanmasını teşvik eder, hücrelerin rejeneratif kabiliyetini ve fibrozisi azaltır (Small, 2012).

Hayvanlar üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar insanlarda meydana gelen fizyolojik ve patolojik mekanizmaların anlaşılmasında önemli katkı sağlamaları sebebiyle yararlı modeller olarak kullanılmaktadır. Bu veriler ışığında, sunulan çalışmada, toplam enerjinin %60'ının yağdan oluştuğu yağ katkılı pürifiye yem ile beslenerek obezite modeli oluşturulan C57BL/6J soyu farelerden elde edilen böbrek doku örneklerinde, Malondialdehit (MDA) miktarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Böbrek dokularındaki MDA düzeyleri, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) kullanılarak tespit edilmiştir.

İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımı ile “Sağlığı tehdit edecek ölçüde aşırı yağ birikimi” olarak tanımlanan obezite, günümüzün en önemli sağlık problemleri arasında olup görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Obezite, beden yağ kütlesinin yağsız kütleye oranla anormal veya aşırı artması olarak bilinmektedir ve temelini, alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki uzun vadeli enerji dengesizliği oluşturmaktadır (Abbas ve Çakır, 2012; Lin ve Li, 2021).

2.1.1. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite sınıflandırılmasında en çok kullanılan ölçüt olan Beden Kütle İndeksi (BKİ), ağırlığın (kg) boyun metre cinsinden karesine (m^2) bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilen bir değerdir (Baysal, 2008).

DSÖ'nün BKİ sınıflandırılması Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: BKİ Sınıflandırılması (World Health Organization, 2010)

BKİ (kg/m^2)	Sınıflandırma
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal kilolu
25-29,9	Fazla kilolu
30-34,9	1. Derece obez
35-39,9	2. Derece obez
>40	3. Derece obez (Morbid obez)

BKİ değerinin ağırlık ve boy ile elde edilmesinden dolayı vücut yağ miktarı hakkında net bir veri sunmamaktadır ve bu sebeple BKİ değerinin yanında bel çevresi, vücut yağ oranı, bel/boy oranı, bel/kalça oranı gibi ölçümlere ihtiyaç duyulmaktadır (Czernichow vd., 2011). Cinsiyetlere göre bel ölçümleri kadınlarda riskli değer ≥ 94 cm iken erkeklerde bu değer ≥ 80 cm'dir. Ağır riskli değerler ise kadınlarda ≥ 102 cm, erkeklerde ≥ 88 cm olması durumudur.

Bel/Kalça oranı hem Android şişmanlığın hem de şişmanlığa bağlı gelişebilecek olan kronik hastalıkların bir risk göstergesi şeklindedir (Baysal, 2018). Kadınlarda ideal değer < 0.90 iken erkeklerde < 0.85 'dir.

Yetişkinlerde vücut yağ yüzdesi referans değerleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2: Yetişkinlerde Vücut Yağ Yüzdesi (Baysal, 2018)

Sınıflandırma	Erkek	Kadın
Sağlıklı	8-15	15-22
Hafif Şişman	16-20	23-26
Obez	>25	>32

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Giderek küresel bir epidemi haline gelen obezite, neredeyse tüm toplumları etkileyen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir sağlık problemidir (Sarma ve Dash, 2021). DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki 2022 verilerine göre, yetişkinlerin yaklaşık %60'ı ve yaklaşık üç çocuktan biri obeziteden etkilenmektedir (World Health Organization, 2022).

Dünya Obezite Federasyonu'nun hazırlamış olduğu Dünya Obezite Atlası raporunda, 2035 yılında obezite ve fazla kilonun (Beden Kütle İndeksi (BKİ) $\geq 25\text{kg/m}^2$) 4 milyardan fazla insanı etkileyeceği ve en hızlı artış görülen grubun çocuklar olacağına dikkat çekilmektedir. Ayrıca, özellikle çocuklar ve gençler arasındaki artan obezite oranlarının 2020'ye kıyasla ikiye katlanmasının beklendiği gösterilmektedir. Rapora göre, fazla kilolu ve obez insan sayısı 2020'de 2,6 milyardan fazla olup oran %38 idi. 2035'te ise bu orana kıyasla 4 milyardan fazla insanın obeziteden etkilenebileceği ve oranın %50'nin üzerine çıkacağı belirtilmektedir.

Türkiye'nin de değerlendirildiği rapora göre, 2035 yılında yetişkinlerin %50'sinden fazlasının obez olabileceği söylenmektedir (World Obesity Atlas, 2023).

Ülkemizde obezite prevalansını tespit etmede Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi (TURDEP), Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF), Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA) ve Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD)'nin yaptığı çalışmalar yer almaktadır. Türkiye'de ilk epidemiyolojik çalışma olan TEK HARF'in 2018 verilerine göre, Türk toplumunda her üç kadından biri erkeklerde ise her beş kişiden biri obez sınıfına girmektedir. Elma tipi şişmanlık olarak bilinen abdominal obezite oranı ise kadınlarda daha yüksek olup, her iki kadından birinde mevcuttur (Ural vd., 2018).

2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite karmaşık bir sağlık sorunu olup oluşumunda birçok neden yer almaktadır. Bunlar beslenme alışkanlıkları, yetersiz fiziksel aktivite, genetik, psikolojik problemler, çevresel faktörler ve sosyoekonomik faktörler olarak sayılabilir.

Ailesel geçişin obezite oluşumunda önemli bir yeri vardır. Anne veya babalarında obezitenin görülmesi çocukluk ve adölesan dönemindeki bireylerde risk oluşturmaktadır (Reilly vd., 2005).

Obezite oluşumunda adı geçen insan genleri iki gruba ayrılmaktadır. İlk grupta bulunanlar leptin, leptin reseptörü ve proopiomelanokortin (POMC) prohormonu kodlayan genlerken, ikinci grupta en yaygın görülen obezite gen mutasyonu olan Melanokortin 4 Reseptörünü (MC4R) kodlayan gendeki mutasyonlar bulunmaktadır. Obezite olgularının %1-4'ünü bu grup içermektedir (Semerci, 2004; Kılınç ve Gözel, 2018).

Genetik faktörün obezite oluşumunda önemli bir yeri olsa da tek başına bir sebep olarak göstermek mümkün değildir. Birçok hazır besine kolayca erişebilme, yetersiz fiziksel aktivite ve yüksek enerjili beslenme gibi çevresel faktörlerin de obezite oluşumunda büyük bir yeri vardır (Schrauwen ve Westerterp, 2000; Annagür, 2010). Bu sebeple etiyolojik temellere göre obezite, endojen obezite ve ekzojen obezite olarak 2'ye ayrılmaktadır (Aggarwal ve Jain, 2018).

2.1.3.1. Endojen Obezite

Endojen obezite, obeziteye zemin hazırlayan genetik ve endokrin nedenlerle ilişkilidir. Genetik nedenler MC4R, leptin (LEP), leptin reseptör (LEPR), POMC, proprotein konvertaz 1 (PCSK1) vb. gen defektleri sebebiyle oluşmaktadır. Endokrin nedenlere baktığımızda ise Cushing sendromu, Hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği hipotalamik obezite, persistan hiperinsülinizm gibi faktörler oluşturmaktadır (Esen ve Ökdemir, 2018).

2.1.3.2. Ekzojen Obezite

Ekzojen obezite ise, obeziteye zemin hazırlayan çevresel faktörlerle ilişkilidir. Artan sedanter yaşam, yüksek enerjili beslenme, artmış hazır ve paketli ürün tüketimi, düşük sebze, meyve tüketimi, antioksidan içeriği fakir beslenme ve haliyle meydana gelen serbest radikal üretimi, teknolojik aletlerle geçen sürenin fazla olması ve obezitenin çevre obezite oluşumuna neden olmaktadır (Hill ve Peters, 1998; Swinburn vd., 1999; Bowman vd., 2004).

2.1.4. Obezitenin Sebep Olduğu Sağlık Sorunları

Yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyebilecek güçte olan obezite, kardiyovasküler ve endokrin hastalıklar, böbrek hastalıkları, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Dallar vd., 2006; Kelly vd., 2008; Altunkaynak ve Özbek, 2006).

2.1.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri arasında obezite başta gelmektedir. Obezite, koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve kardiyak aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna zemin hazırlar (Perck vd., 2012)

Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinde temel sorumlu olarak, karaciğer homeostazının bozulması ve dolaşıma salınan yağ asidi miktarındaki artış gösterilmektedir (Solmaz ve Akbulut, 2018).

Yağ dokusu artışı, özellikle visseral yağ olarak adlandırılan organların çevresini saran yağ dokusundaki artış, yüksek BKİ'ye, yüksek kan yağları değerlerine ve dislipidemiye neden olarak kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Dislipidemi tablosu, endotel disfonksiyon ve kronik inflamasyonu tetikler ve meydana gelen bu değişiklikler kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yol açar (Kranendonk vd., 2014; Jiang vd., 2013).

2.1.4.2. Diyabet

Obezite ile meydana gelen inflamasyon, diyabetin de içinde bulunduğu birçok hastalık için ciddi bir risk faktörüdür. İnflamasyon, bireylerde insülin duyarlılığının değişmesine sebep olup diyabetin gelişiminde ilk basamak olabilir (Hancı vd., 2012). Obez bireylerde meydana gelen yağ miktarı artışı, vücutta daha fazla sitokin salgılanmasına neden olmaktadır. Salgılanan sitokinler, pankreasın β hücrelerinde patolojik değişiklikler yapmakta ve meydana gelen inflamasyon obezitenin diyabetten sorumlu istenmeyen sonuçlarına sebep olmaktadır (Özbayer vd., 2018).

2.1.4.3. Kanser

Vücut yağ oranında meydana gelen anormal artış kanser oluşumunu tetiklemektedir. Sigaradan sonra obezite, kanser gelişimini önlemede elzem ikinci faktördür. Obeziteyle ilişkili kanser türleri arasında böbrek, karaciğer, safra kesesi, kolon ve meme kanseri yer almaktadır (Günaldı vd., 2019).

Obezitenin kanseri tetikleme mekanizması birkaç farklı yolla açıklanmakta olup leptin, adiponektin ve insülin benzeri büyüme faktörü sitokin seviyelerini etkileme potansiyeline sahip olması bu mekanizmalardan biridir (Yiğit vd., 2019)

Ayrıca yağ dokusunda meydana gelen artış, adiponektinlerin salgılanmasında değişikliğe giderek yine kanser oluşumuna neden olmaktadır. Özellikle son çalışmalarda kanser gelişimini önlemek amacıyla normal BKİ'ye geçilmesinin önemi vurgulanmaktadır (Wolin vd., 2010).

2.2. Serbest Radikaller

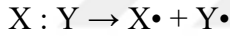
Dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran ve dolayısıyla diğer maddelerle kolayca reaksiyona girebilen yüksek enerjili, ömürleri çok kısa olan atom, atom grupları veya moleküllere serbest radikal denir. Kararsız yapıları olması sebebiyle etrafındaki moleküllerle kararlı hale gelmek isterler (Pham-Huy vd., 2008; Valko vd., 2007).

Serbest radikal ve oksidatif stres kavramı 1876 yılında H. J. H. Fenton tarafından keşfedilmiştir. Fenton tartarik asit oksidasyonunun, hidrojen peroksit ve Fe^{++} iyonları ile olduğunu bulmuştur. (Fenton, 1876). Akabinde 1894 yılında bir makale yayınlamıştır ve tartarik asit oksidasyonunda yer alan demirin katalizör görevde olduğunu bildirmiştir (Fenton, 1894).

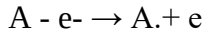
Serbest radikallerle ilgili araştırmaların başlaması ise 1900 yılında organik kimya profesörü olan Moses Gomberg tarafından trifenilmetil radikalinin keşfi ile gerçekleşmiştir (Ihde, 1967).

Serbest radikaller başlıca 3 yolla meydana gelmektedir (Kılınç ve Kılınç, 2002).

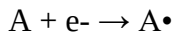
- Bir molekülün kovalent bağının molekülün her bir parçasında eşleşmiş elektronlardan bir tanesinin kalacak biçimde homolitik olarak bölünmesiyle,



- Bir molekülden tek bir elektron kaybıyla



- Bir moleküle tek bir elektron eklenmesiyle



Meydana gelen serbest radikaller karbonhidrat, lipit, protein ve DNA biyomolekülleri ile etkileşime girerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır.

Bu değişiklikler vücutta hücre hasarına sebep olmaktadır ve obezite, böbrek hastalıkları, boşaltım sisteminde bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, mide-bağırsak hastalıkları, nörolojik hastalıklar, psikolojik hastalıklar ve infertilite gibi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bu hastalıkların önlenmesinde vücuttaki oksidan antioksidan dengenin korunması büyük bir rol oynamaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016).

2.2.1. Serbest Radikal Türleri

Serbest radikaller kaynaklarına göre oksijen ve nitrojen kaynaklı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Reaktif Oksijen Türleri, oksijen kaynaklı olanlar için verilen bir isimken Reaktif Nitrojen nitrojen kaynaklı olanlar için verilen isimdir.

Reaktif oksijen türlerini, hidroksil (OH.), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), peroksil (ROO.), lipid peroksil (LOO.), ve alkoksil (RO.) radikalleri oluşturmakta olup yüksek reaktiviteye sahiptirler (Yılmaz ve Üner, 2021). Reaktif nitrojen türlerinde ise nitrojen dioksit (NO_2) ve nitrik oksit (NO.) bulunmaktadır (Halliwell, 1999).

Oksijen aerobik organizmalar için elzem bir element olup mitokondride elektron transport zinciri (ETS) tepkimeleri ile suya dönüşmektedir. Ancak %2-3'ü suya dönüşmez ve oksijen kaynaklı radikallerin oluşumuna sebep olur (Muller ve Van Remmen, 2004; Brown ve Borutaite, 2001). Metabolizma sırasında oluşan bu reaktif oksijen türleri vücutta deformasyona neden olmaktadır (Diplock, 1998).

Reaktif Oksijen türlerinden biri olan Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), serbest radikal olmasına karşın yüksek derecede reaktif değildir. Oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle $O_2^{\cdot-}$ oluşur. Süperoksit radikali bazı hastalıkların patofizyolojisinde rol oynamaktadır, bunun sebebi enerji dönüşümü sırasında oluşan elektron kaçaklarının oksijeni süperoksit radikaline dönüştürmesindendir (Kovacic vd., 2005).

Süperoksit radikali başlıca elektron taşıma sisteminde yer alan Koenzim Q'da üretilmekle birlikte elektron taşıma sisteminin diğer noktalarında da üretilabilmektedir (Colleen vd., 2007).

Hidrojen peroksit, serbest radikal olmamasına karşın ROS moleküllerinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bu katkıyı bir geçiş metali olan Fe^{+2} ile tepkimeye girerek yapar. Hücre zarları vasıtasıyla hücreye girerek biyolojik membranlara nüfuz edebilir (Rhee, 1999). Hidrojen peroksitin meydana gelişi 2 şekilde olabilmektedir.

İlki $O_2^{\cdot-}$ 'ye bir elektron ilavesi şeklinde olup diğer bir yol ise O_2 'ye iki elektron eklenmesiyle olmaktadır (Flora, 2007). Bir diğer reaktif oksijen türlerinden biri olan Hidroksil radikali, biyomoleküller ile daha güçlü reaksiyona girmesinden dolayı radikaller içerisinde en tepkici türdür ve biyolojik sistemlere diğer ROS'lardan daha fazla zarar verebilir. Hidroksil radikali Fenton Reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu ile ilişkilidir. Fenton Reaksiyonu Fe^{+2} , Cu^+ veya diğer geçiş elementleri olan Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo' nin indirgenerek OH. 'ye dönüştürülmesidir. Haber-

Weiss reaksiyonu ise süperoksit radikalinin fenton reaksiyonu bağlantısı ile metal iyonlarının yeniden kullanılması ile OH. oluşturmaktadır (Betteridge, 2000).

Reaktif nitrojen türleri arasında en önemlisi Nitrik Oksit (NO) olup memeli hücrelerindeki damar iç yüzü, nöron, makrofaj gibi hücrelerde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir.

NO vücutta direkt toksik etki gösteren ve güçlü bir oksitleyici ajan olarak bilinen peroksinitriti yapmak üzere vücuttaki ROS'lar ile tepkimeye girer ve ileri tepkimelerde de OH. radikalini oluşturur (Rayner vd., 2009; Bianchi vd., 1997).

2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest Radikal kaynakları ekzojen ve endojen kaynaklardan oluşmaktadır.

Ekzojen kaynaklar, çevreden gelen kaynaklardan dolayı oluşmaktayken, endojen kaynaklar hücre içi kaynaklar, diğer bir ifadeyle metabolizmada meydana gelen basamaklarda gelişen etkenlerden dolayı oluşmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016).

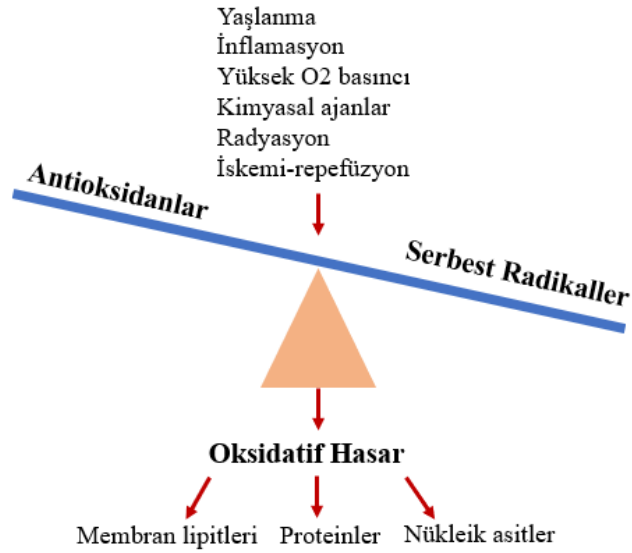
Ekzojen ve Endojen Kaynaklar Tablo 2.3.'de verilmiştir.

Tablo 2.3: Serbest Radikal Kaynakları (Karabulut ve Gülay, 2016)

Ekzojen Kaynaklar	Endojen Kaynaklar
Obezite	Sedanter yaşam
Yüksek yağlı beslenme	Stres
Sigara	Yaşlılık
Hava kirliliği	Doku hasarı
Çevre kirliliği	Kronik hastalıklar
Güneş ışınları	Enfeksiyon
Radyasyon	İştahsızlık
İlaçlar	Malabsorbsiyon

2.3. Oksidatif Stres

Serbest radikallerin, koruyucu etkiye sahip antioksidan kapasitesini geçerek biyolojik sistemde dengeyi bozması oksidatif stres olarak tanımlanır (Özcan vd., 2015).



Şekil 2.1: Oksidatif Hasar (Özcan vd., 2015)

Reaktif Oksijen Türleri mitokondride normal metabolizmanın bir sonucu olarak endojen olarak veya güneş ışınları, yaşlanma, radyasyon, sigara, çevre kirliliği, yüksek oksijen basıncı ve kimyasallara maruziyet gibi nedenlere bağlı olarak ekzojen üretilebilirler (Dokuyucu vd., 2014; Sarma vd., 2010).

Reaktif Oksijen Türleri başlıca reaktif yapıları sebebiyle zincirleme oksidasyon reaksiyonunu başlatırlar ve lipitler, nükleik asitler ve proteinler olmak üzere hücreye ve tüm hücre bileşenlerine zarar verme gücü ve potansiyeline sahiptirler.

Akabinde oluşan oksidatif stres artışı hücre zar yapısını bozmaya, lipit peroksidasyonuna ve sinir iletimi azalışına neden olabilir ve tüm bunlar obezite, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörolojik hastalıklar, böbrek hastalıkları, kanser ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığa sebep olabilirler (Lobo vd., 2010; Neeraj vd., 2013; Şahin vd., 2012).

2.3.1. Oksidatif Stres ve Obezite İlişkisi

Obezite ve oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Kontrolsüz aşırı beslenme, yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı beslenme, doymuş yağ tüketiminin fazla olması ve antioksidan besinlerden fakir beslenme vücutta serbest radikal üretimini artırarak oksidatif stresi oluşturmaktadır (Savini vd., 2013).

Yapılan bir çalışmada yüksek yağ oranı ve BKİ'ye sahip obez bireylerde oksidatif stres belirteçleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (Pihl vd., 2006).

Bunun sebebi artmış adipoz dokunun oksidatif stresi tetiklemesidir. Artmış adipoz doku bunu, hücre zedelenmesi sonucunda meydana gelen sitokinlerle yapmaktadır. Oluşan sitokinler lipid peroksidasyonunu gerçekleştirerek serbest radikal üretimini uyarmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır (Avignon vd., 2012).

Obezitede mitokondriyal solunum kaynaklı süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşumunda artış görülerek oksidatif stresi uyardığı bilinmektedir. Mitokondride oluşan mekanik yük, artan mitokondriyal metabolizma bunun başlıca sebeplerindendir (Furukawa vd., 2004).

Yüksek yağlı beslenme, yüksek karbonhidratlı beslenme, doymuş yağ asitleri ve trans yağların fazla olduğu kronik aşırı beslenmenin oksidatif stresi oluşturduğu bilinmektedir (Sies vd., 2005; Savini vd., 2013). Aynı zamanda yüksek yağ ve karbonhidrat içeren bir diyetle beslenme, mitokondriyal oksidasyonla birlikte adipoz dokuda yağ birikimi ve enerjinin trigliserit olarak depolanmasını artırır. Artmış adipoz doku, sitokinlerle hücre zedelenmesini meydana getirmektedir. Oluşan sitokinler lipid peroksidasyonunu gerçekleştirerek serbest radikal üretimini uyarmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır (Avignon vd., 2012; Le Lay vd., 2014).

2.3.2. Antioksidanlar

Oksidatif stresin tüm hücre bileşenleri üzerinde oluşturduğu olumsuz etki DNA'ya zarar vererek çeşitli hastalıklar, kanser, yaşlanma ve ölüme kadar giden süreçlere sebep olabilir (Moldovan ve Moldovan, 2004). Vücuttaki bu stres durumu savunma sistemi olan antioksidan sistem tarafından sonlandırılıncaya kadar zincirleme şekilde süregelir. Bu sebeple antioksidan savunma sisteminin serbest radikal oluşumunun engellenmesinde oldukça önemli bir yeri vardır (Davies, 2000).

Antioksidanlar serbest radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girme özelliğine sahiptir ve bu özellik, antioksidanları peroksidasyonu önleyen öncül maddeler haline getirmektedir. Serbest radikallerle hızla reaksiyona giren antioksidanlar, serbest radikallerin fazlasını etkisiz hale getirme, toksik etkilerine karşı vücudu koruma ve bu şekilde hastalıkları önleyebilme özelliklerine sahiptir (Pham-Huy vd., 2008).

Antioksidanlar, endojen antioksidanlar ve ekzojen antioksidanlar olarak 2 gruptur (Sen vd., 2011). Endojen kaynaklı antioksidanlar 2 alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar, enzimatik ve enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlardır.

Enzimatik antioksidanların alt grubunu Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx), Glutasyon redüktaz (GR) ve Süperoksit dismutaz (SOD) oluşturur (Yarıktaş vd., 2003; Sen vd., 2010). Nonenzimatik antioksidanları ise glutasyon, melatonin, selenyum, bilirubin, ürik asit, koenzim Q10, albümin, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin oluşturur (Sen vd., 2010).

Ekzojen kaynaklı antioksidanlar, vitamin ekzojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan ekzojen antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılıp vitamin ekzojen antioksidanları Askorbik asit (Vitamin C), α -Tokoferol (Vitamin E), β -karoten (Vitamin A), ve folik asit (Vitamin B₉) oluşturmaktadır (Aydemir ve Sarı, 2009; Karabulut ve Gülay, 2016).

2.3.3. Besinlerde Bulunan Antioksidan Özellikli Bileşenler

C vitamini, bir diğer adıyla Askorbik asit, elektronlarını kolaylıkla verebilme özelliğinden dolayı güçlü bir antioksidan kapasiteye sahiptir (Güleşçi ve Aygöl, 2016). Reaktif oksijen ve nitrojen türlerini kolaylıkla temizleyebilme ve vücuttaki oksidatif hasarı koruma gücündedir. Ayrıca, C vitamini, koantioksidan özellik de taşımaktadır. Bu özelliği α -tokoferoksil radikallerinden bir antioksidan olan α -tokoferolü yeniden oluşturabilmesiyle kazanmıştır (Carr ve Frei, 1999).

Suda çözünen bir vitamin olan C vitamini, vücutta kendi başına üretilemez, bu yüzden besinler yoluyla karşılanması gerekmektedir. Cinsiyet, gebelik ve emzirme faktörlerine bağlı olarak C vitamini ihtiyacı değişmekle birlikte, sağlıklı bir beslenmede 100-200 mg/gün C vitamini alımının genel ihtiyacı karşıladığı ve hastalıklara karşı riski azaltabildiği gösterilmektedir. Beslenmemizde C vitamini içeriği yüksek olan besinler turuncgiller, çilek, kivi, ananas, maydanoz, karnabahar, ıspanak, yeşil biber, kırmızı biber, gibi sebze ve meyvelerdir (Tamer ve Nalbant, 2021).

E vitamini, yağda çözünen vitaminlerden olup serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı korunma sağlayan antioksidan özelliklere sahiptir. Tokoferollerin genel ismi olarak kullanılan E vitamini, dört tokoferol ve dört tokotrienol içeren sekiz izoformdan oluşur. Tokoferoller, α -, β -, γ - ve δ olarak 4 izomerden oluşur ve α -tokoferol, biyolojik sistemde en çok bulunanıdır (Öztağ, 2019). Beslenmemizde tokoferol kaynakları, bitkisel yağlar, ay çekirdeği, fındık, kabak çekirdeği gibi kuruyemişler, yeşil yapraklı sebzeler ve yumurta sarısı gibi besinlerdir (Pham-Huy, 2008).

Karotenoidler, birçok bitki tarafından sentezlenen ve doğada yaygın olarak bulunan sarı, kırmızı ve turuncu rengini veren doğal renklendiricilerdir. Karotenoidlerin sahip olduğu çoklu doymamış özellikleri serbest radikallere karşı koruyucu etkiye ve güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olmalarına neden olmaktadır. Karotenoidlerin vücutta provitamin A etkisi, büyüme faktörlerinin modülasyonu, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve bağışıklık tepkisinin uyarılması gibi işlevleri vardır (Pham-Huy, 2008). Beslenmemizde karotenoid kaynaklarını, havuç, domates, tatlı patates, bal kabağı ve kayısı gibi kırmızı, sarı ve turuncu renkli kök bitkileri, meyveler ve sebzeler oluşturmaktadır (Osganian vd., 2003).

β -karoten ve Likopen karotenoid türleridir. Likopen kırmızı renkte bir karotenoid olup daha fazla singlet oksijen yakalama özelliğine sahiptir (Weisburger vd., 1996).

Fenolik bileşikler, sinamik ve benzoik asitler olarak 2'ye ayrılmaktadır. Fenolik bileşenlerin önemli bir alt grubu olan flavonoidler de flavonlar, flavanonlar, kateşinler, antosiyanidinler, lökoantosiyanidinler ve proantosiyanidinler olmak üzere gruplara ayrılmıştır (Cemeroğlu, 2004).

Flavonoidler, bitkilerde ve bitkisel besinlerde yaygın olarak bulunan, kronik hastalıklara karşı etkili bileşiklerdir. Flavonoidlerin serbest radikaller zincirlerini yakalama ve bozma gibi özellikleri onları güçlü bir antioksidan bileşik haline getirmiştir (Yao vd., 2004). Turunçgil meyvelerinde flavanonlar, siyah, yeşil çay, soğan ve kırmızı şarapta kateşinler, kuşkonmaz, brokoli, ıspanak ve kerevizde flavonlar, çilekte antosiyaninler ve soyada ise izoflavonlar bulunmaktadır (Yao vd., 2004).

Selenyum insan vücudu için elzem bir mineral olup dışarıdan alınması gerekmektedir. Antioksidan savunma sisteminin temeli glutatyon peroksidazın kofaktörüdür ve aktivitesi için gereklidir. Selenyumun damar sertliği ve kalp hastalıklarından koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Bunun sebebinin glutatyon peroksidazın endotel hücrelerini koruduğunun düşünülmesidir. Besinsel açıdan baktığımızda et ve et ürünleri, deniz ürünleri ve tahılların selenyum içeriğinin yüksek olduğu bilinmektedir (Koca, 2007).

Resveratrol doğal bir polifenol olup vücutta hızlı ve iyi bir şekilde emilebilir. Vücutta antienflamatuvar ve anti kanserojen özellikler sergileyen güçlü bir antioksidandır (Meng vd., 2021).

Birçok çalışma Resveratrol'ün kanser türleri, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıkları üzerinde iyileştirici özelliğine değinmiştir. Resveratrol özellikle üzüm, çilek, kiraz gibi meyvelerde ve yer fıstığında bol miktarda bulunmaktadır (De La Lastra ve Villegas, 2007).



2.4. Lipit Peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin meydana getirdikleri hasarın en önemli sonuçlarından biridir. Hücre membranındaki lipidlerin doymamış yağ asitlerinde meydana gelen tepkimeler olarak bilinirler (Yarsan, 1998). Doymamış yağ asitleri, karbon- karbon zincirleri arasında bir veya daha fazla kovalent çift bağ içeren yağ asitleridir (Nas vd., 2001). Lipit peroksidasyonunda, doymamış yağ asitlerinde bahsedilen çift bağlar serbest radikallerin etkisiyle okside olmaktadır (Aslan vd., 1995).

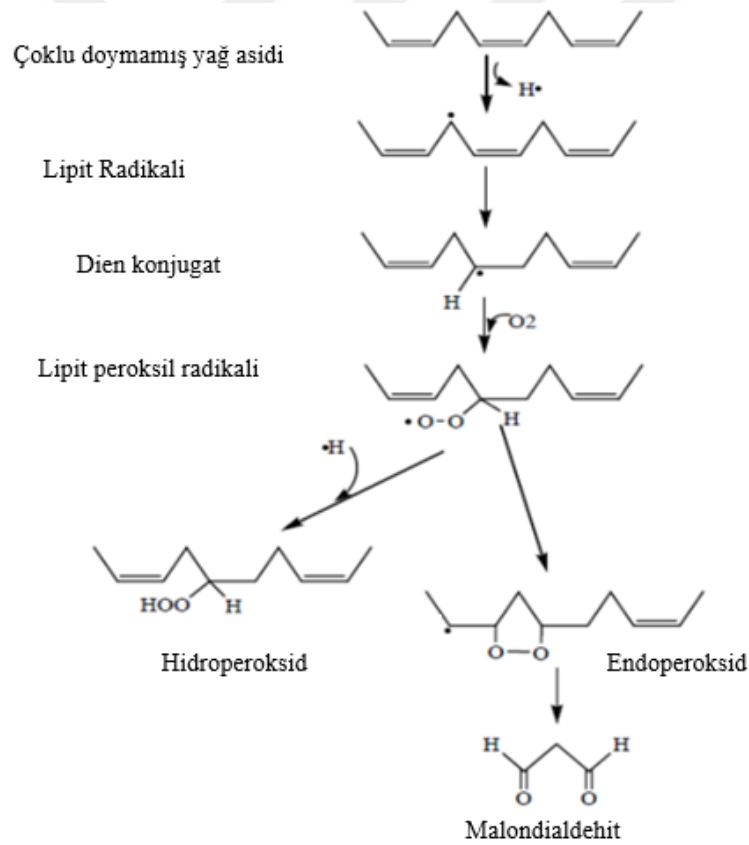
Lipit peroksidasyonu başlangıç, gelişme ve yıkımlanma aşamalarından oluşmakta olup başlangıç kısmı yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarının koparılması ile meydana gelir ve sonrasında bir dizi değişiklik olur.

Gelişme aşamasında lipit grubu, oksijenle reaksiyona girerek hızlı bir şekilde peroksi grubuna dönüşür ve lipit peroksit radikalleri (LOO*) oluşur. Tepkime devam ederek lipit peroksit radikalleri diğer yağ asitlerini etkiler ve hidrojen açığa çıkar.

Lipit peroksit açığa çıkan hidrojene bağlanarak lipitperoksitlere (LOOH) dönüştürür ve bu aşama bir zincir tepkimesi şeklinde gelişir. Son aşama olan yıkım aşaması 2 şekilde gerçekleşebilir. Birinci olarak ortaya çıkan ürünler birbirleri ile tepkimeye girerek etkisiz ürünlere dönüşürler, ikinci olarak ise savunma sistemi olan antioksidan maddeler ile tepkimeye girerek tepkimeyi bitirirler (Yarsan, 1998).

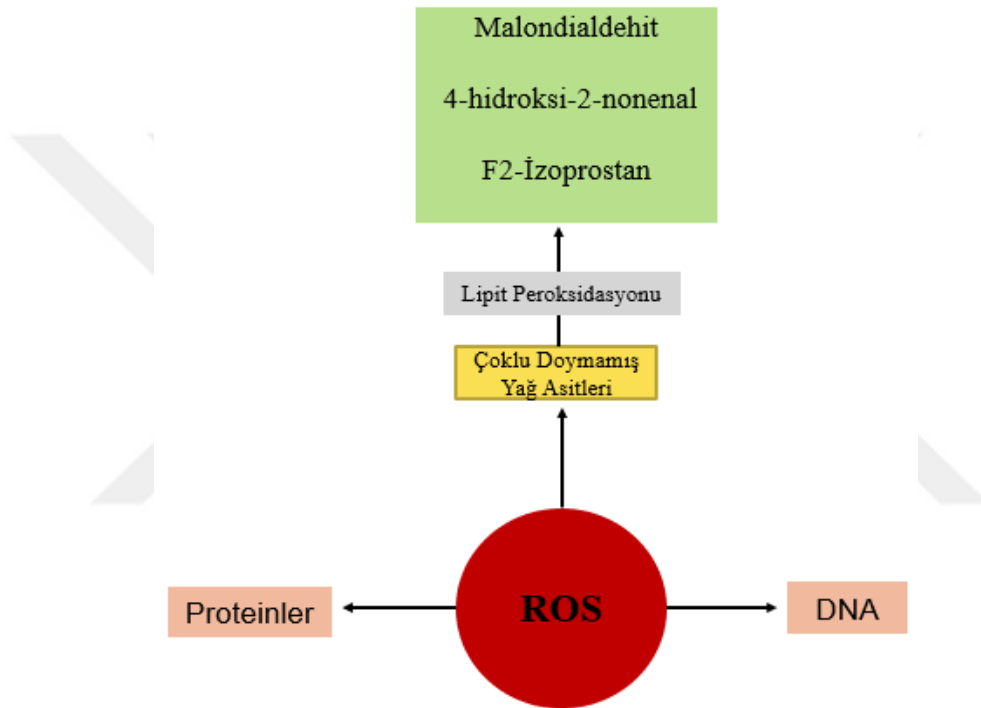
Lipit peroksitlerin yıkımı sırasında Malondialdehit (MDA) açığa çıkar (Güleşçi ve Aygöl, 2016).

MDA'nın oluşum mekanizması Şekil 2.3.'de verilmiştir.



Şekil 2.3: Lipit Peroksitlerin Yıkımı ile Açığa Çıkan MDA'nın Oluşum Mekanizması (Güleşçi ve Aygöl, 2016)

Lipit peroksitlerin yıkımı sırasında açığa çıkan diğer ürünler ise 4-Hidroksinonenal (4-HNE) ve F2- İzoprostan'dır (Ayala vd., 2014). Alkanallar, alkenaller ve hidroksialkenaller aldehit ürünlerinin ana sınıflarıdır ve 4-HNE güçlü biyolojik aktiviteye sahiptir. 4-HNE'nin keşfi 1960'lı yıllarda olup lipit peroksidasyonu sonucunda incelenen başlıca maddelerden biridir. Lipit peroksidasyonu sırasında ortaya çıkan MDA, en çok üretilen aldehittir. Yapılan çalışmalar ise 4-HNE'nin MDA oluşumunun %10'unu kapsayacak kadar olduğunu ortaya koymuştur (Busch ve Binder, 2017).

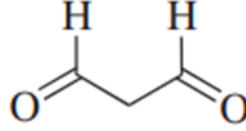


Şekil 2.4: Lipit Peroksidasyonu (Tsikas, 2017)

2.5. Malondialdehit (MDA)

MDA, oksidatif stres belirteci olarak bilinmekte olup 1960'tan bu yana hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda yağ asidi peroksidasyonunun ana ürünü olarak incelenmektedir (Frankel ve Neff, 1983). MDA aynı zamanda peroksidasyon şiddetini belirlemekte ve mutajenik etki göstermektedir (Yarsan, 1998).

Kapalı formülü $C_3H_4O_2$ olan ve molekül ağırlığı 72 olan MDA, üç veya üçten fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin yıkımlanmasında meydana gelmektedir. 1,3-Propanedial olarak da bilinmektedir (Guillen-Sans ve Guzman-Chozas, 1998).

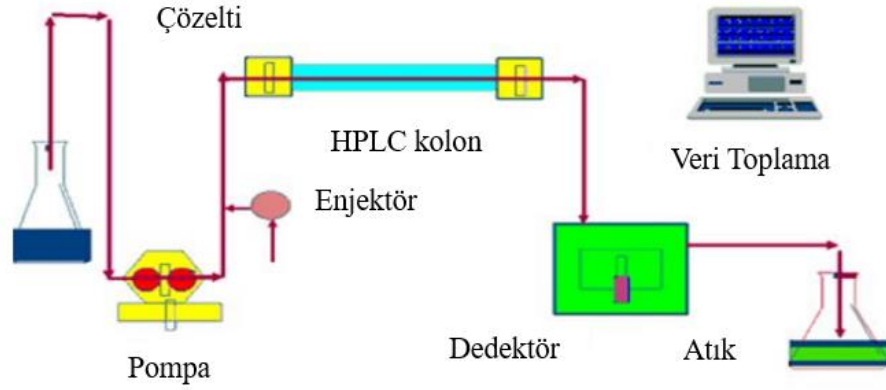


Şekil 2.5: MDA'nın kimyasal yapısı

MDA'nın kanserojen etkisinin olduğu ilk kez 1972'de farelerle yapılan çalışma ile anlaşılmıştır (Shamberger vd., 1974). Vücutta birçok sistemi etkileyebilecek güçte olan MDA, özellikle enzim etkinliğinin azalması ve iyon geçirgenliği gibi olumsuz etkiler vermektedir. MDA yalnızca lipid peroksidasyon şiddeti ile ilgili bilgi vermeyip aynı zamanda vücuda verdiği olumsuz etkiler sebebiyle oksidatif bozulma derecesini de ölçmektedir (Vandemoortele ve De Meulenaer, 2015; Tsikas, 2017). MDA iki yolla metabolize edilebilir. Bunlardan birincisi, enzimatik olarak metabolize edilebilmesi iken, ikinci olarak biyomoleküler hasarlara neden olabilecek eklentilerle DNA veya doku proteinleri üzerinde reaksiyona girebilmesidir (Ahmed vd., 2016).

DNA üzerinden reaksiyona giren MDA, DNA yapısındaki bazlarla olan reaksiyonla bazı bileşikler oluşturur. Bu bileşiklerin DNA'da oluşu, mutajenik etkiye sebebiyet verir (Aslankoç vd., 2020). Bu etki böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Ayala vd., 2014).

MDA miktarını tespit etmede birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC), spektrofotometre ölçümü ve gaz kromatografisi (GC)'dir (Kubow, 1992). HPLC yöntemi daha spesifik sonuçlar ortaya koymak için yapılan bir yöntemdir. Spektrofotometre, besinlerde TBA ile reaksiyona giren MDA miktarını teyit etmede kullanılır (Paquette vd., 1985). Gaz Kromatografisi ise HPLC'den daha avantajlı bir testtir. Çünkü Gaz Kromatografisinde kapiller kolon bulunmaktadır. Bu sebeple, MDA diğer bileşiklerle etkileşime girmez ve reaksiyon oluşumu daha az olur (Raharjo ve Sofos, 1993).



Şekil 2.6: HPLC Sistemi (Jouda, 2013)

2.6. Böbreğin Tanımı ve İşlevi

Sekresyon, filtrasyon ve reorbsorbsiyon işlevlerini gerçekleştiren böbrekler, karın boşluğunun arka üst kısmına yerleşmiştir. Kendilerine gelmiş olan 1700 L kandan 2 - 2,5 L idrar oluştururlar, bu yüzden idrar üreten organ anlamına gelen üropoetica olarak da adlandırılmaktadırlar (Yıldırım, 2000).

Vücutta hücre dışında birçok olay gerçekleşmektedir. Bu olaylar karşısında hücrenin kendi metabolizmasını koruma eğilimine homeostatik denge denmektedir. Vücuttaki homeostatik denge, alınan suyun ve elektrolitlerin atılan miktarının uyumlu olması ile sağlanmaktadır. Bu sebeple böbrekler, sinir sistemi, dolaşım sistemi ve endokrin sistem iş birliği ile vücudun homeostatik dengesini korumak adına metabolizmanın son ürünlerini ve fazla suyu vücuttan uzaklaştırırlar (Mcilroy vd., 2014).

Böbreklerin en önemli işlevlerinden biri de bazal vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde endokrin sistem hormonlarının salgılanması, metabolize edilmesi ve uzaklaştırılmasını sağlamaktır (Hall ve Guyton, 2013). Bu hormonlar parathormon, insülin, D vitamini, renin-anjiyotensin, antidiüretik hormon (ADH), eritropoitein, prostaglandinler, natriüretik peptitler, endotelin, kallikrein, ürotensin, gastrin ve trombopoitein hormonlarıdır (Yavuz ve Ankaralı, 2021).

2.6.1. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler koyu kahve renginde, fasulye şeklinde gevşek ve retroperitoneal organ olup sağ ve sola yerleşmiş şekilde 2 tanedir. Boyutları yaklaşık 10-12 cm genişliğinde, 5-7 cm genişliğinde ve 3-5 cm kalınlığındadır.

Vücutta sağ böbrek, karaciğerin üst komşuluğu nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır. Böbreklerin ağırlığı, erkeklerde yaklaşık 150-200 gram, kadınlarda ise 120-135 gram kadardır (El-Reshaid ve Abdul-Fattah, 2014; Soriano vd., 2018).

Böbrek kapsülü, böbrek dokusunu saran dayanıklı bir zardır. Böbrek kapsülü haricinde, retroperitoneal dokusu da böbreklerin etrafında sarılı olup travmalara karşı korur (Arınsoy vd., 2017).

Böbreküstü bezleri her iki böbreğin üzerinde yerleşmiş vaziyettedir. Sağ böbreğin üzerinde karaciğer ve duodenumun retroperitoneal kısmı bulunmaktadır. Alt lobunda ise ince barsaklar ve sağ kolonik fleksura yer almaktadır.

Sol böbreğin üzerinde böbreküstü bezi ile retroperitoneal pankreas, damarlar, mide ve dalak bulunmaktadır. Alt lobunda ise sol kolonik fleksura ve jejunum vardır (Arınsoy vd., 2017).

2.6.2. Böbrek Hastalıkları ve Obezite İlişkisi

Artan yağ dokusu ile meydana gelen obezite, Diabetes Mellitus (DM) ve Hipertansiyon (HT)'un beraberinde gelişen trigliserit ve LDL gibi artan kan yağları düzeyi, artan bel çevresi, düşük HDL düzeyi, bozulmuş açlık kan şekeri, yüksek kan basıncı ve bu risk faktörlerinden en az üçünün bulunduğu metabolik sendrom tablosuna sebep olabilmektedir. Tüm bu etkiler, hemodinamik, yapısal ve histopatolojik yollarla böbrek hasarına yol açmaktadır (Kankaya ve Karadakovan, 2017).

Ayrıca, obezitede görülen artmış adipoz doku leptin düzeyinin artmasına ve adiponektin düzeyinin azalmasına sebep olmaktadır. Leptin düzeyinin artmasıyla birlikte sodyum retinasyonu gerçekleşir, renal TGF- β sinyallerinin artışı, endotel disfonksiyonu, enflemasyon ve oksidatif stres görülürken, adiponektin düzeyinin azalmasıyla da hasar gelişimi gerçekleşmektedir.

Tüm bunlar, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyon kaybının görüldüğü Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastalığının ilerlemesine sebep olmaktadır (Silva vd., 2017).

2.6.3. Böbrek Hastalıkları ve Oksidatif Stres İlişkisi

Kronik Böbrek Hastalığı, her yaşta hem erkekleri hem de kadınları etkileyen, böbrek fonksiyonunda kronik ve ilerleyici azalma ile karakterize bir hastalık olup artan prevalansı, morbidite ve mortalite oranı nedeniyle böbrek hastalıkları içerisinde önemli bir yer edinmiştir (Brück vd., 2016; Ateş vd., 2018).

Oksidatif stres, artan ROS üretimi nedeniyle KBH'de önemli bir mekanizmadır. Hastalığın erken evrelerinde görülmeye başlanıp ilerleyen evrelerde progresif olarak ilerler (Massy vd., 2009).

Ayrıca KBH, artmış oksidatif stresle birlikte hipertansiyon, ateroskleroz, inflamasyon ve anemi gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Daenen vd., 2019).

KBH'nin patogenezinde, hücrel oksidan antioksidan dengesindeki bozulmalar böbrekte renal hücre apoptozunu ve yaşlanmasını teşvik eder, hücrelerin rejeneratif kabiliyetini ve fibrozisi azaltır (Small, 2012).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Deneyi

3.1.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

İstanbul Üniversitesi Aziz Sanar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Anabilim Dalı'ndan temin edilen deney hayvanları, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No: 2021/18).

3.1.2. Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi

Çalışmada C57BL/6J soyundan ve ağırlığı 15-20 gram olan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Fareler kontrol, 3 aylık yüksek yağlı beslenen ve 6 aylık yüksek yağlı beslenen olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu %10 yağ katkılı pürifiye yem (Purina TestDiet® F.No:#58Y2) ile beslenirken, deney gruplarındaki fareler %60 yüksek yağlı (HFD) pürifiye yem (Purina TestDiet® F.No:#58Y1) ile beslenmiştir. Her üç grupta bulunan farelere çalışmanın sonuna kadar aynı diyet protokolü uygulanmıştır. Yemlerin içerikleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

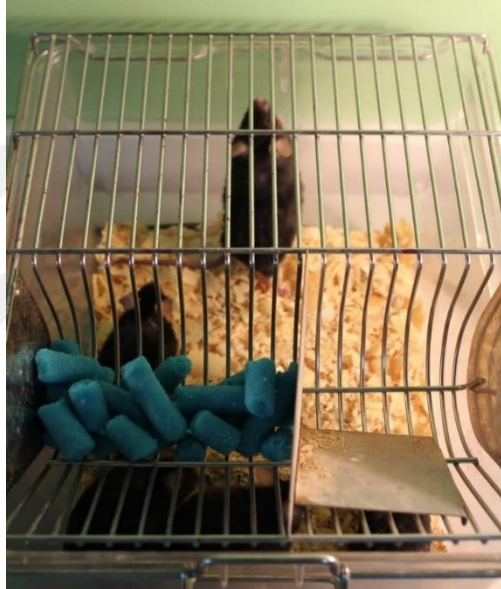
Tablo 3.1: Kontrol ve Deney Gruplarında Kullanılan Yemlerin İçerikleri

Yem İçeriği (%)	%10 Yağ Katkılı Pürifiye Yem	%60 Yağ Katkılı Pürifiye Yem
Yağ	4.3	34.9
Linoleik Asit	1.39	4.70
Linolenik Asit	0.19	0.39
Araşidonik Asit	0	0.06
Omega-3 Yağ Asidi	0.19	0.39
Doymuş Yağ Asidi	1.14	13.68
Tekli Doymamış Yağ Asidi	1.30	14
Çoklu Doymamış Yağ Asidi	1.59	5.15
Karbonhidrat	67.4	25.9
Protein	16.9	23.1

3.1.3. Deney Gruplarının Bakımı

Fareler, yiyecek ve suya serbest erişimi olan, $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ de oda sıcaklığında, %50 bağıl nemde, 12 saat aydınlık/ karanlık döngüsünde, 40 lüks ışık yoğunluğunda, düşük bir gürültü seviyesi ortamında barındırılmıştır. Her bir kafeste 5 adet dişi fare olacak şekilde hayvanlar kafeslere yerleştirilmiştir. Deney gruplarının bulunduğu kafesler 4 günde bir temizlenmiş, su ve yemleri günlük olarak kontrol edilmiştir.

Yem seçimi yaparken, lezzetli olmasına, deney grubunun günlük ihtiyaçlarını ve gerekli besin değerlerini karşılamasına, toksik, zararlı maddelerden ve mikroorganizmalardan tamamen izole olmasına dikkat edilmiştir. Her bir çalışma grubunda bulunan farelerin ağırlığı (g) iki haftada bir ölçülmüştür.



Şekil 3.1: Çalışma Grubunun Barındırılması ve Kullanılan Yem

3.1.4. Numune Toplama

Çalışmanın 24. haftasında deneysel hayvan modellemesi tamamlanmış olup servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi işlemi gerçekleştirilmiştir. Cerrahi işlemin yapılacağı alan aseptik ve strelite şartlarına uygun hale getirilmiştir. Servikal dislokasyon sonrası farelerin bacak, karın ve göğüs bölgeleri tıraş edildikten sonra antisepsis ile temizlenerek cerrahi işlem için uygun duruma getirilmiştir. Her fareden 10 cc'lik enjektörler yardımıyla kardiyak punksiyon ile kan alımı sağlanmış ve totalde 5 cc kan alınmıştır.

Kardiyak punksiyon yolu ile toplanan kanlar +4°C 5000 rpm’de 10 dakika santrifüj (Hettich Universal 320 Benchtop) edilmiştir. Santrifüj sonrası ayrılan serum mikropipet yardımı ile dikkatlice ependorf tüpüne aktarılmış ve -80°C derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklanmıştır.

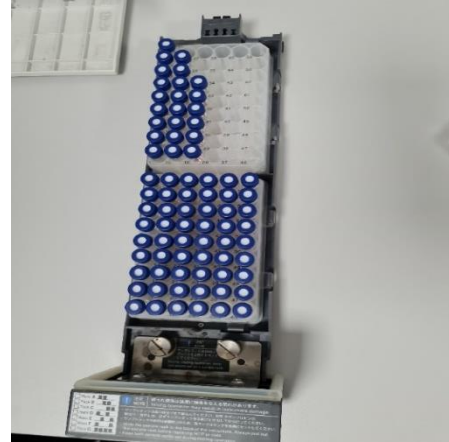
Kan alımı tamamlandıktan sonra üç grupta bulunan farelerin böbrek dokuları kriyotüplere alınmış, sıvı nitrojenle dondurulduktan sonra -80°C’de derin dondurucuda çalışmanın başlanacağı zamana kadar saklanmıştır. Hayvanlara uygulanan her işlemde acıyı en aza indirmek için her türlü çaba gösterilmiştir.



Şekil 3.2: Servikal Dislokasyon Sonrası Kardiyak Punksiyon ile Kan Alımı

3.2. Araştırma Örneklemi

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



Şekil 3.3: HPLC Aşaması

3.4. Analizde Kullanılan Materyaller

Çalışmada kullanılan materyaller Tablo 3.2’de, cihazlar da markaları ile Tablo 3.3’te verilmiştir.

Tablo 3.2: Analizde Kullanılan Materyaller

Analizde Kullanılan Materyaller
Spatül
Tartı Kabı
Portüp
Falkon Tüp
Cam Tüpler
Analiz Şişeleri
Balon Joje
0,45µm Filtre
Pipet
10 ml Test Tüpleri
Mezür
Erlanmayer
Beher

Tablo 3.3: Analizde Kullanılan Cihazlar ve Markaları

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

3.5. Analizde Kullanılan Kimyasallar

Analizde kullanılan kimyasallar Tablo 3.4'te verilmiştir.

Tablo 3.4: Analizde Kullanılan Kimyasallar

Kimyasallar
Triklorasetik asit (TCAA)
Tiyobartirük asit (TBA)
Tetraetoksipropan standardı
Etanol
Distile su
Metanol

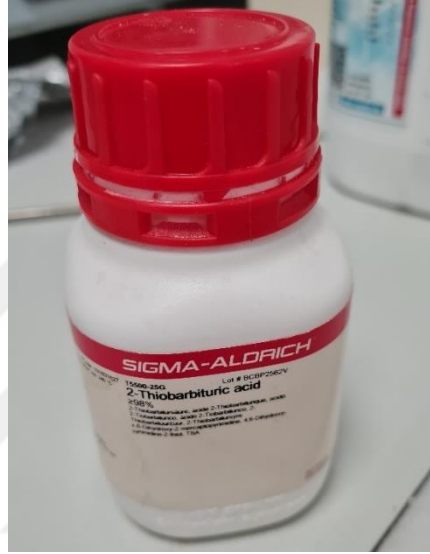
3.5. Metot

3.5.1. MDA Tayini

3.5.1.1. Çözeltilerin Hazırlanması

Triklorasetik asit (TCAA) çözeltisi (%10): 100 gr TCAA deiyonize suda çözülerek 1000 ml'ye tamamlanmıştır.

Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi (%0,67): 1.675/4 gr TBA bidistile suda çözünerek 2000 ml'ye tamamlanmıştır.



Şekil 3.4: Tiyobarbitürik Asit

Tetraotoksipropan Standardı: 0.5 ml alınan Tetraotoksipropan standardı, 100 ml TCAA ile tamamlanmıştır. Oluşan çözeltiden 0.1 ml alınmıştır, sonrasında %10 deiyonize su TCAA ile tamamlanmıştır. Oluşan standart çözeltisinin konsantrasyonu 20µl/L'dir.

Prigallol çözeltisi: 100 ml etanol ile %7,2 gr prigallol çözülerek hazırlanmıştır.

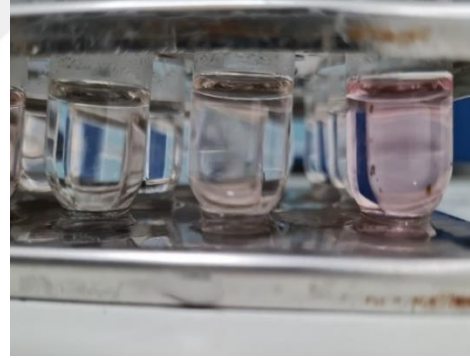
Sodyum Asetat Tampon (0,5 M): Sodyum asetat 41,01 g alınarak hassas terazi ile tartılmıştır. Sonrasında ölçülen sodyum asetat, 1L'lik hacme deiyonize su ile tamamlanmıştır. En sonunda, asetik asit kullanılarak ve pH metre yardımı ile pH'ı 3'e ayarlanmıştır.

4-Nitro-1,2-Fenildiamin Çözeltisi: 4-Nitro-1,2-Fenildiamin 50 mg olacak şekilde tartılmıştır. 100 mL metanol ile balonjojede çözündürülmüştür.

Hidroklorik Asit Çözeltisi (0,1 N): 8,28 ml hidroklorik asit 1L'lik balon joje içerisine alındıktan sonra hacmi deiyonize su ile tamamlanmıştır.

3.5.1.2. Standartın Hazırlanması

Cerrahi işlem sonrasında alınan böbrek dokuları hassas terazide ölçüldü. Ölçümler not edilerek 50 ml'lik falkon tüplerine konuldu. Tüplerin içerisine 7.5 ml tamamlanacak şekilde TCA eklendi. Tüplerin içerisinde bulunan dokular homojenizatörde parçalandı ve dokular ile eklenen TCA'nın homojen hale getirilmesi sağlandı. Her parçalama sonrasında homojenizatör ucunun saf suyla temizlenmesine dikkat edildi. Sonrasında örnekler santrifüj cihazında 800 rpm'de 5 dk bekletildi. Santrifüj edilen örnekler süpernatandan 1 ml alınarak cam tüplere aktarıldı. Üzerine türevlendirme işlemi için 1 ml tiobarbiturik asit çözeltisi eklendi. Örnekler 90°C'de 30 dakika olacak şekilde su banyosunda bekletildi, 0.45 mikronluk selüloz asetat filtreden geçirildi ve son işlem olan HPLC'ye verildi.



Şekil 3.5: Su Banyosu Aşaması



Şekil 3.6: HPLC'ye Verilme Aşaması

3.5.1.3. HPLC Koşulları

MDA analizinde Mahar ve arkadaşlarının (2010) yaptıkları çalışmada açıklanmış olan HPLC koşulları çeşitli değişiklikler sonrasında bu çalışmada uygulanmıştır. HPLC’de kullanılan malzemeler Tablo 3.5’te verilmiştir.

Tablo 3.5: HPLC’de Kullanılan Malzemeler

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

3.5.2. İstatiksel Analiz

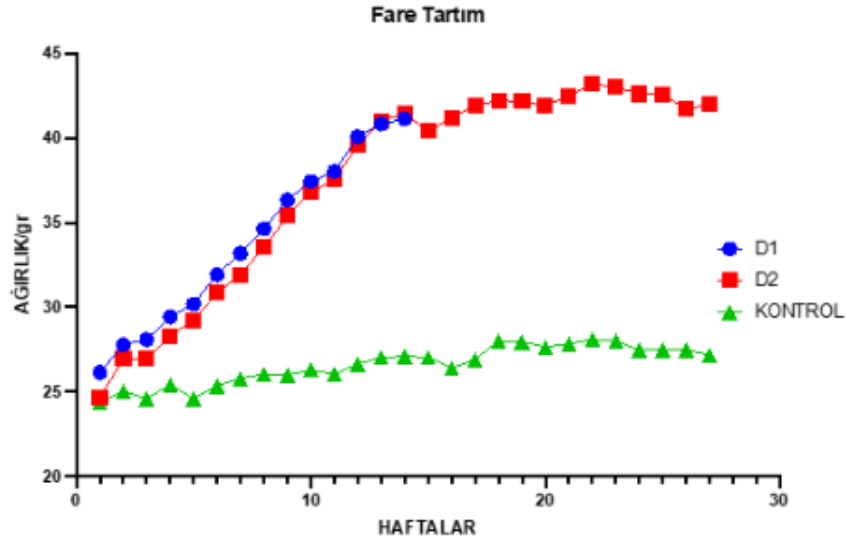
Veriler, anlamlılık açısından Graphpad 6.2 paket programı ile analiz edilmiştir. Gruplar ve dokular arası anlamlılık non-parametrik Mann-Whitney U testi ile ölçülmüştür. Kat farkları Ortalama değeri $\pm$ Standart hata ($X \pm SEM$) olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ ’dir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmanın bulguları her biri farklı deney koşullarına tabi tutulan kontrol, Deney Grubu 1 (D1) ve Deney Grubu 2 (D2) gruplarından oluşmaktadır.

Doku ağırlığı bakımından, D1 ve D2 gruplarının doku ağırlıkları kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Deney gruplarının doku ağırlığına göre şekilsel gösterimi Grafik 4.1’de gösterilmiştir.



Grafik 4.1: Haftalara Göre Doku Seviyelerinin Gruplar Arasındaki Farklarının Şekilsel Gösterimi

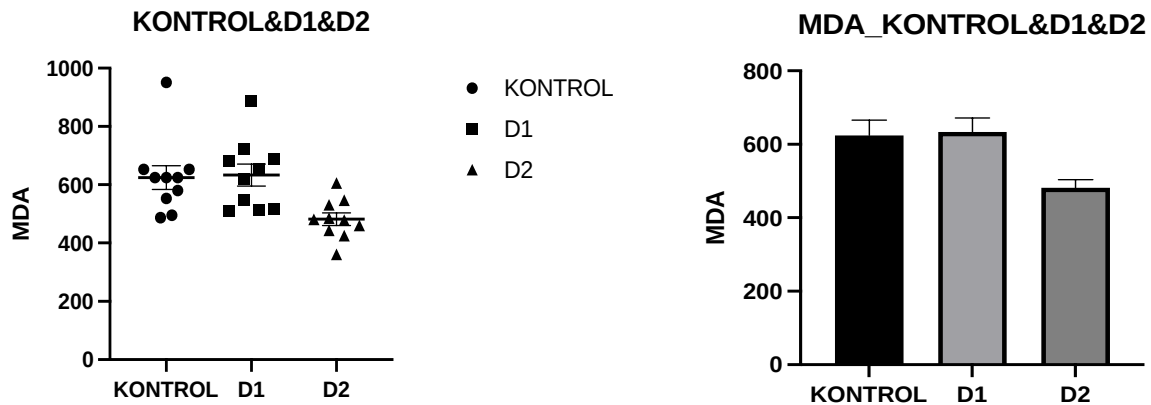
MDA seviyeleri bakımından incelendiğinde, kontrol ve D1 grubunun MDA seviyesi D2 grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubu ortalama MDA seviyesi 624.6 (SS=40.96) iken D1 ve D2 gruplarının ortalama MDA seviyeleri sırasıyla 633.6 (SS=37.93) ve 481.9 (SS=21.56) olarak bulunmuştur. Kontrol, D1 grubu ve D2 grubu MDA seviyelerinin istatistiksel analizi Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Kontrol, D1 ve D2 gruplarının Malondialdehit (MDA) Değerlerinin İstatistiksel Analizi

		N	Ortalama (mg/100g)	Standart Sapma (SS)	p
MDA	Kontrol	10	624.6	40.96	< 0.05*
	D1	10	633.6	37.93	
	D2	10	481.9	21.56	

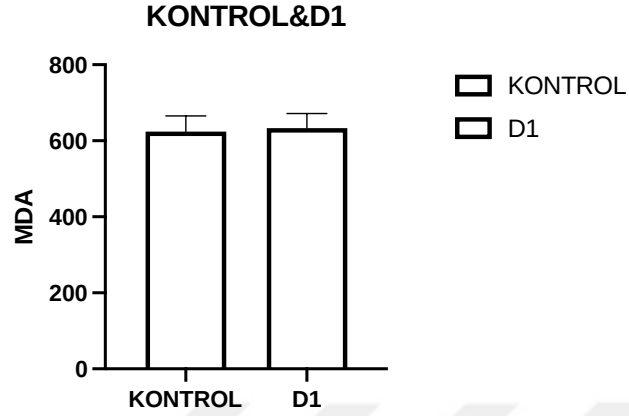
* Mann-Whitney U

Kontrol, D1 grubu ve D2 grubu MDA seviyelerinin şekilsel gösterimi Grafik 4.2’de verilmiştir.



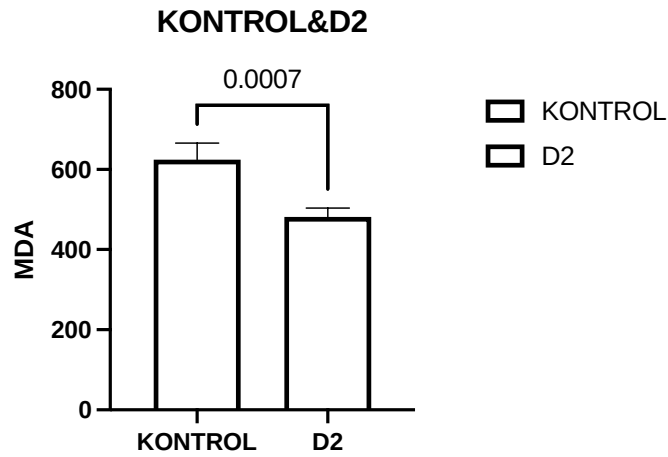
Grafik 4.2: MDA Seviyelerinin Gruplar Arasındaki Farklılıkların Şekilsel Gösterimi

D1 ve kontrol gruplarının MDA seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Kontrol ve D1 grubu MDA seviyelerinin şekilsel gösterimi Grafik 4.3'te verilmiştir.



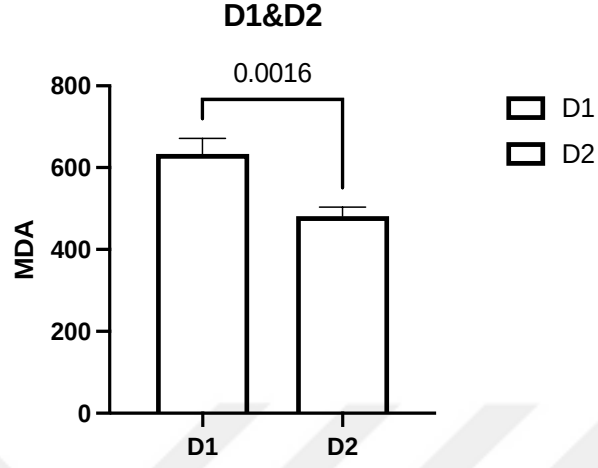
Grafik 4.3: Kontrol ve D1 Grubu Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi

Kontrol ve D2 grupları MDA seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,0007$). Kontrol ve D2 grubu MDA seviyelerinin şekilsel gösterimi Grafik 4.4'te verilmiştir.



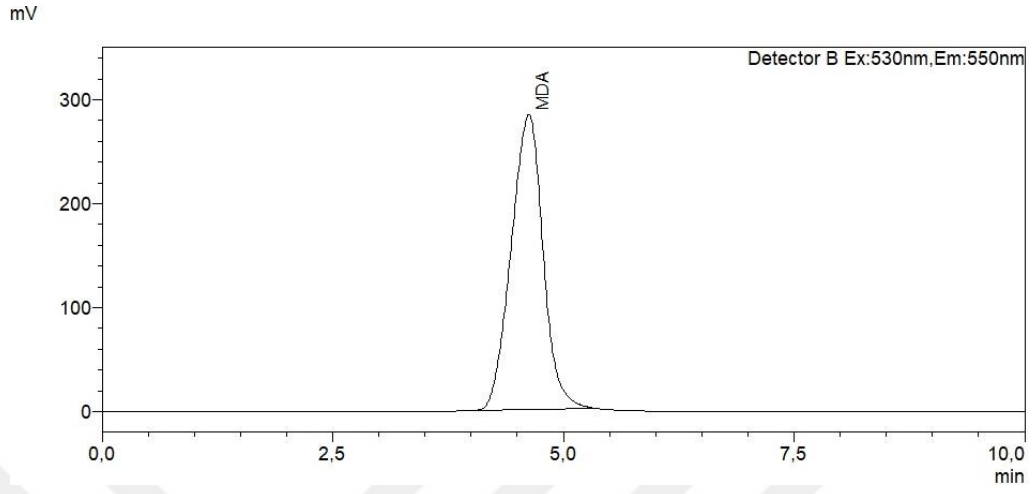
Grafik 4.4: Kontrol ve D2 Grubu Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi

D1 ve D2 grupları MDA seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,0016$). D1 ve D2 grubu MDA seviyelerinin şekilsel gösterimi Grafik 4.5'te verilmiştir.

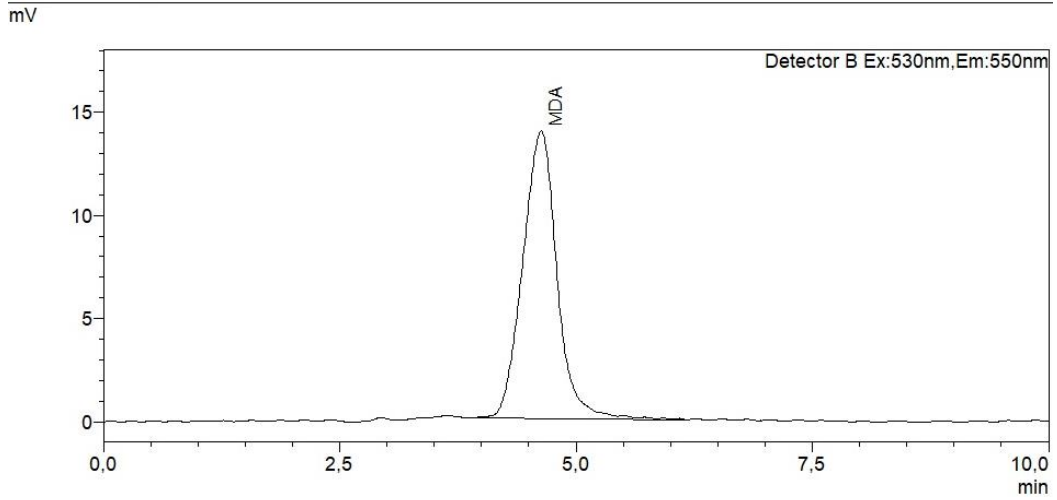


Grafik 4.5: D1 ve D2 Grubu Arasındaki Farklılığın Şekilsel Gösterimi

HPLC standart kromatogramı Şekil 4.1’ de; %60 yağ içerikli diyetle beslenen fare örneğine ait kromatogram Şekil 4.2’ de verilmiştir.



Şekil 4.1: HPLC Standart Kromatogramı



Şekil 4.2: %60 Yağ İçerikli Diyetle Beslenen Fare Örneğine Ait Kromatogram

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA

Malondialdehit, lipid peroksidasyonu ile birlikte ortaya çıkan bir aldehittir. Vücutta birçok sistemi etkileyebilecek güçte olan MDA, özellikle enzim etkinliğinin azalması ve iyon geçirgenliği gibi olumsuz etkiler vermektedir. MDA yalnızca lipid peroksidasyon şiddeti ile ilgili bilgi vermeyip aynı zamanda vücuda verdiği olumsuz etkiler sebebiyle oksidatif stres derecesini de ölçmektedir (Vandemoortele ve De Meulenaer, 2015; Tsikas, 2017). DNA üzerinden reaksiyona giren MDA, DNA yapısındaki bazlarla olan reaksiyonla bazı bileşikler oluşturur. Bu bileşiklerin DNA'da oluşu, obezite, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Ayala vd., 2014). Mevcut bilgiler doğrultusunda yürütülen araştırmamızda, toplam enerjinin %60'ının yağdan oluştuğu pürifiye yem ile beslenerek obezite modeli oluşturulmuş farelerin böbrek doku örneklerinde bir oksidatif stres belirteci olan Malondialdehit (MDA) miktarının tespit edilmesi ve %10 yağ katkılı pürifiye yemle beslenen kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmış olup araştırmamızın bulguları aşağıda tartışılmıştır.

Fareler, fizyolojik, anatomik ve genetik özelliklerinin insanlara benzemeleri nedeniyle uzun süredir araştırmalarda yer alan hayvan türleri olmuştur. Literatürdeki obezite çalışmalarında C57BL/6J soylu farelerin olduğu araştırmalar oldukça fazladır (Chu vd., 2017; Perez vd., 2021). Çalışmamızda da ağırlığı 15-20 gram olan C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır. Fareler kontrol, 3 aylık yüksek yağlı beslenen ve 6 aylık yüksek yağlı beslenen olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu %10 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenirken deney gruplarındaki fareler %60 yüksek yağlı pürifiye yem ile beslenmiştir.

Diyet içeriği oksidatif stres belirteçleri gibi deneysel birçok parametreyi etkileyebilmektedir (El Sherbiny vd., 2023). Diyet örüntüsü; yüksek çoklu doymamış yağ asidi ve düşük çoklu doymamış yağ asidi içeren, çoklu doymamış yağ asidi içermeyen olmak üzere gruplandırılan fare modellerinde idrar MDA atılımının incelendiği bir çalışmada, MDA düzeyinin yüksek (%10 mısır yağı+ %5 morina

balığı karaciğeri yağı) ve düşük PUFA diyetleriyle beslenen (%10 hidrojene hindistancevizi yağı + %5 mısır yağı) farelerde yüksek, PUFA içermeyen bir diyetle beslenen (%15 hidrojene edilmiş hindistan cevizi yağı) farelerde düşük olduğu gözlemlenmiştir (Dhanakoti vd., 1987). Yapılan çalışmaya benzer olarak çalışmamızda kontrol grubuna verilen yem içeriği daha düşük çoklu doymamış yağ asidi içerirken, %60 yağ katkılı yemle beslenen D1 ve D2 grubunun yem içeriği ise daha yüksek çoklu doymamış yağ asidi içermektedir. Kontrol ve D1 grubu kıyaslandığında çalışmamızın sonucu Dhanakoti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer bir sonuç vermesine karşın, D2 ve kontrol grubu kıyaslandığında D2 grubu MDA düzeyinde meydana gelen düşüşle zıt bir sonuç vermektedir. Bu sonuç, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan diğer yan ürünlerle ilişkilendirilebilir. Lipid peroksidasyonu sonucunda MDA haricinde üretilen reaktif aldehytler mevcuttur. Bunlar, akrolein, glioksal, 4-HNE ve F2- İzoprostan'dır (Nam T.G., 2011). Çalışmamızda, D1 grubu 3 ayın sonunda sarkifiye edilen fareler, D2 grubu ise 6 ayın sonunda sarkifiye edilen farelerdir. D2 grubu MDA düzeyinin en düşük olarak bulunmasının nedeni, deney sürecinin 6 ay gibi uzun süreci kaplaması ve süre uzadıkça yağ oksidasyonu sırasında diğer aldehyt ve ketonların oluşması sebebiyle olabilir. Dhanakoti ve arkadaşları ayrıca çalışmalarında E vitamini takviyesiyle 3 grupta da MDA atılımının azaldığını bulmuşlardır. Bu da antioksidanlardan zengin beslenmenin lipid peroksidasyonu üzerinde koruyucu bir etkinin olduğunu göstermektedir (Dhanakoti vd., 1987).

Çalışmamıza benzer nitelikte yürütülen bir diğer literatür çalışmasında, diyetel yağın beyincik, böbrek ve karaciğer dokularında lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehyt (MDA) düzeyi üzerine etkileri incelenmiştir. Fare grupları; 2, 10 veya 20 haftalık bir süreç boyunca çeşitli seviyelerde mısır yağı (%3, 5, 10, 15 veya 20) içeren diyetlerle beslenmişlerdir. Araştırmanın sonucunda, 20 hafta boyunca %3 ve %5 mısır yağı içeren diyetle beslenen farelerin, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile analizi sonucu, %10, %15 ve %20 oranında mısır yağı içeren bir diyetle beslenen farelere kıyasla böbrek ve karaciğer dokularında önemli ölçüde daha yüksek MDA seviyesi üretildiği gözlemlenmiştir (Danam vd. 1999). Çalışmamızda da kontrol ve D2 grubu kıyaslandığında benzer sonuçlar bulunmuş olup %10 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenen kontrol grubu farelerin ortalama MDA düzeyi %60 yağ katkılı pürifiye yem ile beslenen D2 grubundan yüksek bulunmuştur.

MDA düzeylerinin doku, plazma ve serumda yüksek oluşu birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Singh vd., 2014). Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından oksidasyonu ile gerçekleşen lipit peroksidasyonu, özellikle dokularda büyük hasara neden olabilir. Çünkü lipitler hücrel membranların ana bileşenidir ve peroksidasyonun meydana geli işlevlerini etkileyerek birçok hastalığın oluşmasına neden olur (Fatani vd., 2016; Bigagli vd., 2019; Vodošek Hojs vd., 2020). Kronik böbrek hastalığında MDA düzeylerinin incelendiği çeşitli çalışmalarda, sağlıklı kontrol denekleri ve kronik böbrek yetmezliği hastaları karşılaştırıldığında, hastalarda daha yüksek serum MDA düzeyleri bulunmuştur (Martin-Mateo vd., 1999; De Vecchi vd., 2009). Kirkman ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu çalışmada ise, kronik böbrek ve hemodiyaliz hastalarında Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARS) üretiminin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Kirkman vd., 1999). Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan diğer ürünlerden biri olan F2-izoprostanın da araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığında evre ilerledikçe F2-izoprostan düzeyinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (Tbahriti vd., 2013).

Bir dokunun, organın veya organizmanın lipit peroksidasyon düzeyini belirlemek için güvenilir analitik yöntemler geliştirmek üzere büyük çabalar sarfedilmiştir (Valenzuela vd., 1991). MDA düzeyi, asidik ortamda tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) ile spektrofotometrik olarak belirlenebilir ve bu en yaygın kullanılan yöntemdir. Yürüttüğümüz çalışmada da MDA düzeyinin tespitinde aynı yöntem kullanılmıştır. Guillen-Sans ve arkadaşları ise çalışmalarında, TBA'nın karbonhidratlar, amino asitler ve piridinler gibi birçok bileşikle reaksiyona girdiğini, bu sebeple sonuçlarda önemli farklılıklara neden olabileceğini belirtmişlerdir (Guillen-Sans vd., 1998; Mateos vd., 2005).

İnsan ve hayvanlarda 24 saatlik sirkadiyen bir döngü ile biyolojik süreçlerin koordinasyonu mevcuttur. Fizyolojik koşullarda hücrelerde O₂ kullanımı 24 saatlik süreçte, aydınlık ve karanlık döngüsüne göre değişebilmekte ve bu da ROS hasarında ritmik değişiklikler olabileceğini göstermektedir. Çalışmalarda insan ve hayvanlarda oksidanlar ve antioksidanlar arasında 24 saatlik süreçte dalgalanmalar olduğunu bildirmektedir. Nitekim Sani ve arkadaşları (2015) yaptıkları çalışmada, erkek fare modellerinde eritrosit MDA durumunu incelemişler ve karanlık dönemdeki MDA düzeylerini aydınlık döneme göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Beyin,

böbrek ve karaciğer organlarının incelendiği başka bir benzer çalışmada yine benzer sonuçlar bulunmuş olup karanlık dönemde, organlarda oluşan MDA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Sani vd., 2007). Bu veriler, MDA düzeyini tespit etmede aydınlık ve karanlık dönemin, sonuçları önemli düzeyde etkilediğinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda deney fareleri eşit süreli şekilde 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde barındırılmıştır.

Yüksek yağlı diyetle beslenme vücut ağırlığında ve dokularda ağırlık artışına neden olmaktadır. Çalışmamızda doku ağırlıkları değerlendirildiğinde, D1 ve D2 gruplarının doku ağırlığı kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksektir. Doucet ve arkadaşları yürüttükleri çalışmada, yüksek kalorili beslenme, akabinde doku büyümesini ve ağırlığın artışını meydana getirdiğini belirtmişlerdir (Doucet vd., 2001).

Antioksidanlar serbest radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona giren ve peroksidasyonu önleyen öncü maddelerdir (Pham-Huy vd., 2008). Bu sebeple antioksidan savunma sisteminin serbest radikal oluşumunun engellenmesinde oldukça önemli bir yeri vardır (Davies, 2000). Yüksek yağlı beslenmenin antioksidan maddeler üzerine olan etkisinin incelendiği birçok araştırma yer almaktadır. Yapılan bir araştırmada, 16 adet 3-5 haftalık erkek Sprague-Dawley sıçanları kontrol ve yüksek yağlı diyetle beslenen olmak üzere gruplara ayrılmıştır ve 70 gün boyunca aynı diyet protokolüyle beslenmiştir. Araştırmada enzimatik antioksidanlar alt grubunu oluşturan Süperoksit Dismutaz (SOD) ve bir oksidatif stres belirteci olan MDA incelenmiştir. Sonucunda ise, yüksek yağ ile beslenen gruptaki SOD aktivitesi kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur (Kahraman vd., 2018). MDA düzeyleri ise çalışmamıza zıt olarak yüksek yağlı diyetle beslenen fare grubunun düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek düzeye sahiptir.

Çalışmamızın yüksek yağlı beslenmenin bir oksidatif stres belirteci olan MDA ile ilişkisi bakımından yapılacak benzer araştırmalar için önemli bir katkı oluşturacağını ve beslenme-oksidatif stres ilişkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi hususunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ

Bu çalışmada, bir oksidatif stres belirteci olan MDA'nın yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin böbrek dokusundaki miktarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Böbrek dokusu ağırlığı bakımından, kontrol grubunun ortalama ağırlığı en düşük bulunurken, D1 ve D2 gruplarının daha yüksek ve D1 ile D2 kıyaslandığında ise D2 grubunun doku ağırlığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, literatürdeki birçok çalışmayla benzer niteliktedir. Çünkü yüksek kalorili beslenme, dokuların büyüyerek ağırlığının artmasına sebebiyet vermektedir.

MDA seviyeleri bakımından incelendiğinde, kontrol ve 3 aylık yüksek yağlı diyetle beslenen D1 grubunun MDA seviyesi karşılaştırıldığında, D1 grubunun seviyesi daha yüksek olarak bulunmuştur. D1 grubu ve 6 aylık yüksek yağlı diyetle beslenen D2 grubu MDA düzeyleri karşılaştırıldığında ise, D2 grubunun düzeyi daha düşük bulunmuştur. D2 grubunda meydana gelen düşüşün sebebi, örneklem büyüklüğü, sakrifiye zamanı, çevresel faktörler ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA dışındaki diğer aldehit ve ketonlarla ilişkilendirilebilir. MDA haricinde meydana gelen 4-HNE ve F2- İzoprostan gibi ürünlerin incelendiği birçok literatür çalışması da mevcuttur.

MDA bir oksidatif stres belirteci olup vücutta hem yağ asidi peroksidasyonunun hem de oksidatif stresin bir belirteci niteliğindedir. Canlı metabolizmasında doğal olarak oksidasyon olayları gerçekleşmekte ve reaktif oksijen türleri de bu oksidasyon olaylarını hızlandırmaktadır. Vücutta artan serbest radikaller böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi birçok hastalığa sebep olmaktadır. Ayrıca obezite, yüksek yağlı ve karbonhidratlı beslenme, antioksidan içeriği fakir diyetler de serbest radikal oluşumunu tetiklemekte ve oluşabilecek hastalık riskini artırmaktadır. Yapılan literatür çalışmasıyla da beslenmemizde antioksidan içeriği yüksek olan besinlerin büyük önem taşıdığı anlaşılmıştır. Antioksidanlar serbest radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girme özelliğine sahip, peroksidasyonu önleyen öncü maddelerdir. Serbest radikallerle hızla reaksiyona girebilen antioksidanlar, serbest radikallerin fazlasını etkisiz hale getirme, toksik etkilerine karşı vücudu

koruma ve bu şekilde hastalıkları önleyebilme özelliklerine sahiptir. Antioksidanlar özellikle meyve, sebze ve kuruyemişlerde bol miktarda bulunmaktadır. Yeterli, dengeli ve sağlıklı beslenme ve gereken miktarda antioksidan alımı, serbest radikallerin vücudumuzda oluşturduğu olumsuz etkileri, organ hasarını ve hastalık görülme riskini azaltarak daha kaliteli bir yaşam sürülmesinde önemli bir rol oynar. Diyet içeriği vücudumuzda birçok parametreyi etkilemektedir. Bu sebeple yeterli ve dengeli beslenme sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi ve hastalıkların önlenmesinde hayati bir önem taşımaktadır. Çalışmamızda diyet yağ örüntüsü ile MDA'nın deney grupları arasındaki farkı incelenmiş olup diyet içeriğinin oksidatif stres belirteçleri gibi vücudumuzda birçok parametreyi etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Sonuçların daha iyi anlaşılabilmesi ve özellikle deney sürecinin uzun bir süreci kaplaması noktasında lipit peroksidasyonu sonucu oluşan diğer aldehit ve ketonların daha net değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abbas, T., & Çakır, B. (2012). Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. Ankara Medical Journal, 12(1), 37-41.
- Abuja, P. M., & Albertini, R. (2001). Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Clinica chimica acta, 306(1-2), 1-17.
- Aggarwal, B., & Jain, V. (2018). Obesity in children: definition, etiology and approach. The Indian Journal of Pediatrics, 85, 463-471.
- Ahmed, M., Pickova, J., Ahmad, T., Liaquat, M., Farid, A., & Jahangir, M. (2016). Oxidation of lipids in foods. Sarhad Journal of Agriculture, 32(3), 230-238.
- Altunkaynak, B. Z., & Özbek, E. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi, 13(4), 138-142.
- Annagür, B. B. (2010). Obezitede çeşitli risk faktörleri ve dürtüsellik. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2(4), 572-582.
- Arınsoy, T., Güngör, Ö., & Koçyiğit, İ. (2017). Böbrek Fizyopatolojisi. İstanbul: Reaktif. (1)).
- Arias, A., Feijoo, G., & Moreira, M. T. (2022). Exploring the potential of antioxidants from fruits and vegetables and strategies for their recovery. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 102974.
- Aslan, R., Şekeroğlu, M. R., & Bayıroğlu, F. (1995). Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. Van Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(2), 137-142.
- Aslankoç, R., Demirci, D., Ümmahan, İ. N. A. N., YILDIZ, M., Öztürk, A., Çetin, M., ... & YILMAZ, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.
- Avignon, A., Hokayem, M., Bisbal, C., & Lambert, K. (2012). Dietary antioxidants: do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism?. Nutrition, 28(7-8), 715-721.

- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- Aydemir, B., & SARI, E. K. (2009). Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2(2), 56-60.
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H. T., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Merdol, T., ... & Yıldız, E. (2018). *Diyet El Kitabı*. 10. baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, s116-118.
- Berberoglu, Z., & Hocaoglu, C. (2021). Küresel Sağlık Sorunu ‘Obezite’: Güncel Bir Gözden Geçirme. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(3), 543-552.
- Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress?. *Metabolism*, 49(2), 3-8.
- Bianchi, G., Marchesini, G., Fabbri, A., Ronchi, M., Chianese, R., & Grossi, G. (1997). Lipoperoxide plasma levels in patients with liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterology*, 44(15), 784-788.
- Bigagli, E., & Lodovici, M. (2019). Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Bowman, S. A., Gortmaker, S. L., Ebbeling, C. B., Pereira, M. A., & Ludwig, D. S. (2004). Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey. *Pediatrics*, 113(1), 112-118.
- Brown, G. C., & Borutaite, V. (2001). Nitric oxide, mitochondria, and cell death. *IUBMB life*, 52(3-5), 189-195.
- Brück, K., Stel, V. S., Gambaro, G., Hallan, S., Völzke, H., Ärnlöv, J., ... & Jager, K. J. (2016). CKD prevalence varies across the European general population. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(7), 2135-2147.
- Busch, C. J., & Binder, C. J. (2017). Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1862(4), 398-406.

- Carr, A. C., & Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 69(6), 1086-1107.
- Cemeroğlu, B. (2004). Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi. 1. Cilt. Başkent Kışe Matbaacılık Ankara
- Chu, D. T., Malinowska, E., Jura, M., & Kozak, L. P. (2017). C57 BL/6J mice as a polygenic developmental model of diet-induced obesity. *Physiological reports*, 5(7), e13093.
- Colleen S, Marks AD, Lieberman M. Marks' (2007). Temel Tıbbi Biyokimyası "Klinik Yaklaşım". 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Yayınları
- Czernichow, S., Kengne, A. P., Stamatakis, E., Hamer, M., & Batty, G. D. (2011). Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity reviews*, 12(9), 680-687.
- Çavdar, C., Sifil, A., & Çamsarı, T. (1997). Hastalıkların Patogenez ve Tedavisinde Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 6(3-4).
- Dallar, Y., Erdeve, Ş. S., Çakır, İ., & Köstü, M. (2006). Obezite, çocuklarda depresyon ve özgüven eksikliğine neden oluyor mu. *Gülhane Tıp Dergisi*, 48(1), 1-3.
- Danam, R. P., Lu, M. H., Lewis, S. M., Djuric, Z., Tang, N., & Hart, R. W. (1999). The effect of dietary fat on malondialdehyde concentrations in Fischer 344 rats. *Mechanisms of ageing and development*, 110(1-2), 87-99.
- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*, 34, 975-991.
- Daniels, S. R., Arnett, D. K., Eckel, R. H., Gidding, S. S., Hayman, L. L., Kumanyika, S., ... & Williams, C. L. (2005). Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*, 111(15), 1999-2012.

- Davies, K. J. (2000). Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB life*, 50(4-5), 279-289.
- Dehghani, H., Heidari, F., Mozaffari-Khosravi, H., Nouri-Majelan, N., & Dehghani, A. (2016). Synbiotic supplementations for azotemia in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Iranian journal of kidney diseases*, 10(6), 351.
- De La Lastra, C. A., & Villegas, I. (2007). Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1156-1160.
- De Vecchi, A. F., Bamonti, F., Novembrino, C., Ippolito, S., Guerra, L., Lonati, S., ... & Cighetti, G. (2009). Free and total plasma malondialdehyde in chronic renal insufficiency and in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(8), 2524-2529.
- Demirbağ, R., Rabuş, B., Sezen, Y., Taşkın, A., Kalaycı, S., & Balkanay, M. (2010). Koroner arter hastalığında plazma ve doku oksidatif durumu: Oksidatif stres ve koroner arter hastalığı. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*, 18(2), 79-82.
- Dhanakoti, S. N. (1987). *Urinary malondialdehyde as an indicator of lipid peroxidation in the diet and in the tissues*. University of Guelph.
- Diplock, A. (1998). Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, 59 p., Belgium.
- Dokuyucu, R., Karateke, A., Gokce, H., Kurt, R. K., Ozcan, O., Ozturk, S., ... & Duru, M. (2014). Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia–reperfusion injury. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 183, 23-27.
- Doucet, E., St-Pierre, S., Alméras, N., Després, J. P., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2001). Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss. *The British journal of nutrition*, 85(6), 715–723. <https://doi.org/10.1079/bjn2001348>
- Draper, H. H., Polensek, L., Hadley, M., & McGirr, L. G. (1984). Urinary malondialdehyde as an indicator of lipid peroxidation in the diet and in the tissues. *Lipids*, 19(11), 836.

- El Sherbiny, S., Squillacioti, G., Colombi, N., Ghelli, F., Lenta, E., Dalla Costa, C., & Bono, R. (2023). The Effect of Dietary Patterns and Nutrient Intake on Oxidative Stress Levels in Pregnant Women: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(7), 1427. <https://doi.org/10.3390/antiox12071427>
- El-Reshaid, W., & Abdul-Fattah, H. (2014). Sonographic assessment of renal size in healthy adults. *Medical principles and practice*, 23(5), 432-436.
- Esen, İ., & Ökdemir, D. (2018). Çocukluk çağı obezitesi: tanım, etiyoloji ve klinik değerlendirme. *Fırat Tıp Dergisi*, 23, 92-99.
- Fatani, S. H., Babakr, A. T., NourEldin, E. M., & Almarzouki, A. A. (2016). Lipid peroxidation is associated with poor control of type-2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 10(2), S64-S67.
- Fearon, I. M., & Faux, S. P. (2009). Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 47(3), 372-381.
- Fenton HJH. (1876). On a new reaction of tartaric acid. *Chem News*, 33; 190.
- Fenton, H. J. H. (1894). LXXIII.—Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 65, 899-910.
- Flora, S. J. S. (2007). Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cellular and Molecular Biology*, 53(1), 1-2.
- Frankel, E. N., & Neff, W. E. (1983). Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 754(3), 264-270.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114(12), 1752–1761. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>

- Girgin, E. (2018). Obez bireylerde duygusal yeme davranışının beslenme durumuna etkisi (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Guillen-Sans, R., & Guzman-Chozas, M. (1998). The thiobarbituric acid (TBA) reaction in foods: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 38(4), 315-350.
- Güleşçi, N., & Aygöl, İ. (2016). Beslenmede yer alan antioksidan ve fenolik madde içerikli çerezler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 109-129.
- Günaldı, O., Bozkurt, H. S., İlter, E., Günaldı, A., Çelik, A., & Ayan, M. T. (2019). Obezitenin kadın kanserleri üzerindeki etkileri: derleme makalesi. *Maltepe Tıp Dergisi*, 11(3), 88-97.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2013). *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Halliwell, B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free radical research*, 31(4), 261-272.
- Hancı, T., Türkön, H., Aydoğdu, A., Yıldız, Ö., Karademirci, İ., & Çoker, I. (2012). Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (hs-crp) ve obezite ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 10(1), 1-7.
- Hill, J. O., & Peters, J. C. (1998). Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*, 280(5368), 1371-1374.
- İhde, A. J. (1967). The history of free radicals and Moses Gomberg's contributions. *Pure and Applied Chemistry*, 15(1), 1-14.
- İhsan, A. T. E. Ş., Özkayar, N., Yılmaz, F. M., Bayrakçı, N., Neselioğlu, S., Erel, Ö., & Dede, F. (2018). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda oksidatif stress düzeyi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 10(1), 45-50.
- Jackson, V. M., Breen, D. M., Fortin, J. P., Liou, A., Kuzmiski, J. B., Loomis, A. K., ... & Carpino, P. A. (2015). Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert opinion on drug discovery*, 10(8), 825-839.

- Jiang, J., Ahn, J., Huang, W. Y., & Hayes, R. B. (2013). Association of obesity with cardiovascular disease mortality in the PLCO trial. *Preventive medicine*, 57(1), 60-64.
- Jouda, J. A. K. (2013). The absence of a functional thymus is associated with alterations in peripheral and central neurotransmitters and neurotrophins.
- Kahraman, C., Alver, A., Akça, İ. İ., Rendi, T. A., & Sağlam, N. (2018). The Effects of High-Fat Diets on The Oxidative Stress in Adipose Tissue in Rats, Whose Retroperitoneal Adipose Tissues are Denervated. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(2).
- Kahraman, S., (2009), Labada (*Rumex cristatus* DC)'nın antioksidan aktivitesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı
- Kankaya, H., & Karadakovan, A. (2017). Obezite ve böbrek hastalıkları. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 12(2), 91-96.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
- Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity*, 32(9), 1431-1437.
- Kılınç, F., & Gözel, N. (2018) Obezite ve Genetik. *Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J*; 23: (Özel Sayı/Supp) 9-13
- Kılınç, K. & Kılınç, A. (2002) Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33, 110-118.
- Kirkman, H. N., Rolfo, M., Ferraris, A. M., & Gaetani, G. F. (1999). Mechanisms of protection of catalase by NADPH: kinetics and stoichiometry. *Journal of Biological Chemistry*, 274(20), 13908-13914.
- Koca, H. B. (2007). Koroner arter hastalarında lipid ve protein oksidasyonu ile selenyum içeren antioksidanların düzeyi (Master's thesis, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

- Kovacic, P., Pozos, R. S., Somanathan, R., Shangari, N., & O'Brien, P. J. (2005). Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships. *Current medicinal chemistry*, 12(22), 2601-2623.
- Kranendonk, M. E., De Kleijn, D. P., Kalkhoven, E., Kanhai, D. A., Uiterwaal, C. S., Van der Graaf, Y., ... & Visseren, F. L. (2014). Extracellular vesicle markers in relation to obesity and metabolic complications in patients with manifest cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*, 13(1), 1-11.
- Kubow, S. (1992). Routes of formation and toxic consequences of lipid oxidation products in foods. *Free radical biology and medicine*, 12(1), 63-81.
- Le Lay, S., Simard, G., Martinez, M. C., & Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative medicine and cellular longevity*. <https://doi.org/10.1155/2014/908539>
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in endocrinology*, 12, 706978.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118.
- Martin-Mateo, M. C., Sanchez-Portugal, M., Iglesias, S., De Paula, A., & Bustamante, J. (1999). Clinical study: oxidative stress in chronic renal failure. *Renal failure*, 21(2), 155-167.
- Massy, Z. A., Stenvinkel, P., & Drueke, T. B. (2009, July). Progress in uremic toxin research: the role of oxidative stress in chronic kidney disease. In *Seminars in dialysis* (Vol. 22, No. 4, pp. 405-408). Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
- Mateos, R., Lecumberri, E., Ramos, S., Goya, L., & Bravo, L. (2005). Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress: Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in

- phenolic antioxidants from fruits. *Journal of Chromatography B*, 827(1), 76-82.
- Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L., & He, J. (2021). Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*, 26(1), 229. <https://doi.org/10.3390/molecules26010229>
- McIlroy D, Sladen RN. Renal physiology, pathophysiology and pharmacology. Gropper MA, Miller RD, editors. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Philadelphia; 2014
- Moldovan, L., & Moldovan, N. I. (2004). Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and cell biology*, 122, 395-412.
- Muller, F. L., Liu, Y., & Van Remmen, H. (2004). Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 49064-49073.
- Nam T. G. (2011). Lipid peroxidation and its toxicological implications. *Toxicological research*, 27(1), 1–6. <https://doi.org/10.5487/TR.2011.27.1.001>
- Nas, S., Gökcalp, Y.H., Ünsal, M., 2001. Bitkisel Yağ Teknolojisi. Pamukkale Üniversitesi Mimarlık Fakültesi Matbaası, 322
- Neeraj, Pramod J, Singh S, Singh J. (2013). Role of free radicals and antioxidants in human health and disease. *Int J Curr Res Rev*, 5(19), 14-22.
- Osganian, S. K., Stampfer, M. J., Rimm, E., Spiegelman, D., Manson, J. E., & Willett, W. C. (2003). Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *The American journal of clinical nutrition*, 77(6), 1390-1399.
- Özbayer, C., Yağcı, E., & Hülyam, K. U. R. T. (2018). Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(2), 27-36.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.

- Öztağ, M. (2019). *Ağır astımlı hastaların Beslenme durumlarının değerlendirilmesi Ve Total Antioksidan Kapasiteleri arasındaki ilişkinin saptanması* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Paquette, G., Kupranycz, D. B., & Van de Voort, F. R. (1985). The Mechanisms of Lipid Autoxidation II. Non Volatile Secondary Oxidation Products. *Canadian Institute of Food Science and Technology Journal*, 18(3), 197-206.
- Perck J, De Bacher H, Gohlke F et al. European guidelines on cardiovascular diseases prevention and clinical practice. (2012). *European Heart Journal*; 33:1635-1701.
- Perez, G. S., Cordeiro, G. D., Santos, L. S., Espírito-Santo, D. D., Boaventura, G. T., & Barreto-Medeiros, J. M. (2021). Does a high-fat diet-induced obesity model brown adipose tissue thermogenesis? A systematic review. *Archives of Medical Science: AMS*, 17(3), 596.
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.
- Pihl, E., Zilmer, K., Kullisaar, T., Kairane, C., Mägi, A., & Zilmer, M. (2006). Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *International journal of obesity*, 30(1), 141-146.
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.
- Purina TestDiet (2023). “58Y1-DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat/Yellow”. <https://www.labdiet.com/getmedia/d01e1f56-cfb4-4c24-aa20-ba6954cd8546/58Y2.pdf?ext=.pdf>
- Purina TestDiet. (2023). “58Y2 - DIO Rodent Purified Diet w/10% Energy From Fat/Yellow (Control)”. <https://www.testdiet.com/diets/product-detail/58y2-dio-rodent-purified-diet-w-10-energy-from-fat-yellow-control>

- Raharjo, S., & Sofos, J. N. (1993). Methodology for measuring malonaldehyde as a product of lipid peroxidation in muscle tissues: A review. *Meat science*, 35(2), 145-169.
- Rayner, B. S., Hua, S., Sabaretnam, T., & Witting, P. K. (2009). Nitric oxide stimulates myoglobin gene and protein expression in vascular smooth muscle. *Biochemical Journal*, 423(2), 169-177.
- Reilly, J. J., Armstrong, J., Dorosty, A. R., Emmett, P. M., Ness, A., Rogers, I., ... & Sherriff, A. (2005). Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Bmj*, 330(7504), 1357.
- Rhee, S. G. (1999). Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Experimental & molecular medicine*, 31(2), 53-59.
- Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharma Sci Res*;1(3):185-192.
- Sarma, S., Sockalingam, S., & Dash, S. (2021). Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23, 3-16
- Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10497-10538.
- Schrauwen, P., & Westerterp, K. R. (2000). The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *British journal of nutrition*, 84(4), 417-427.
- Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Zeltser, L. M., Drewnowski, A., Ravussin, E., Redman, L. M., & Leibel, R. L. (2017). Obesity pathogenesis: an endocrine society scientific statement. *Endocrine reviews*, 38(4), 267-296.
- Semerci N. (2004). Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*; 46: 353-9.
- Sen, S., & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. In *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy* (pp. 1-37). American Chemical Society.

- Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R., & De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*, 3(1), 91-100.
- Shamberger, R. J., Andreone, T. L., & Willis, C. E. (1974). Antioxidants and cancer. IV. Initiating activity of malonaldehyde as a carcinogen. *Journal of the National Cancer Institute*, 53(6), 1771-1773.
- Sies, H., Stahl, W., & Sevanian, A. (2005). Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *The Journal of nutrition*, 135(5), 969-972.
- Silva Junior, G. B., Bentes, A. C., Daher, E. F., & Matos, S. M. (2017). Obesity and kidney disease. *Jornal brasileiro de nefrologia*, 39(1), 65–69. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170011>
- Singh, Z., Karthigesu, I. P., Singh, P., & Rupinder, K. A. U. R. (2014). Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian Journal of Public Health*, 43(Supple 3), 7-16.
- Small, D. M., Coombes, J. S., Bennett, N., Johnson, D. W., & Gobe, G. C. (2012). Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology*, 17(4), 311-321.
- Solmaz, H., & Akbulut, M. (2018). Obezite ve Kalp. *Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J*; 23: (Özel Sayı/Supp) 30-34
- Soriano, R. M., Penfold, D., & Leslie, S. W. (2018). *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidneys*.
- Swinburn, B., Egger, G., & Raza, F. (1999). Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Preventive medicine*, 29(6), 563-570.
- Şahin, D. Y., Elbasan, Z., Gür, M., Türkoğlu, C., Özaltun, B., Sümbül, Z., & Çaylı, M. (2012). Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 3(2), 174-180.

- Tamer, A., & Nalbant, A. (2021). Beslenme ve Başışıklık Sistemi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 11(2), 458-466.
- Tandon, V. R., Sharma, S., Mahajan, A., & Bardi, G. H. (2005). Oxidative stress: a novel strategy in cancer treatment. *Jk Science*, 7(1), 1-3.
- Tbahriti, H. F., Kaddous, A., Bouchenak, M., & Mekki, K. (2013). Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients. *Biochemistry research international*, 2013, 358985. <https://doi.org/10.1155/2013/358985>
- Tedik, S. E. (2017). Fazla kilo/obezitenin önlenmesinde ve sağlıklı yaşamın desteklenmesinde hemşirenin rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 1(2), 54-62.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014- 2017). Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 773; 2013.
- Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*, 524, 13-30.
- Ural, D., Kılıçkap, M., Göksülük, H., Karaaslan, D., Kayıkçioğlu, M., Özer, N., & Yılmaz, M. B. (2018). Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu.
- Valenzuela, A. (1991). The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life sciences*, 48(4), 301-309.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- Vandemoortele, A., & De Meulenaer, B. (2015). Behavior of malondialdehyde in oil-in-water emulsions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(23), 5694-5701.

- Vodošek Hojs, N., Bevc, S., Ekart, R., & Hojs, R. (2020). Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10), 925. <https://doi.org/10.3390/antiox9100925>
- Yao, L. H., Jiang, Y. M., Shi, J., Tomás-Barberán, F. A., Datta, N., Singanusong, R., & Chen, S. S. (2004). Flavonoids in food and their health benefits. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 59(3), 113–122. <https://doi.org/10.1007/s11130-004-0049-7>
- Yarsan, E. (1998). Lipid peroksidasyon olayı ve önlenmesine yönelik uygulamalar. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 89-95.
- Yarıktaş, M., Döner, F., Doğru, H., Aynalı, G., Yönden, Z., & Delibaş, N. (2003). Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(4).
- Yavuz, H., & Ankaralı, S. (2021). Böbreklerin Endokrin Fonksiyonları. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 265-272.
- Yıldırım M., (2000) İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevi, 5. Baskı
- Yılmaz, İ., & Üner, M. H. (2021). Oksidatif Stres ve Antioksidanların İş Sağlığına Etkileri. *Karaelmas Journal of Occupational Health and Safety*, 5(1), 79-87.
- Yiğit, Ş., Arı, E., Meriç, A. B., Kurt, M. F., Aras, K., & Erkasap, N. (2019). Obezite ve Kanser Mekanizması. *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi*, 1(2), 34-37.
- Weisburger, J. H., Cadenas, E., & Packer, L. (1996). *Handbook of Antioxidants*. Marcel Dekker, Inc., New York, Chapt, 15, 469-482.
- Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. (2010). Obesity and cancer. *The oncologist*, 15(6), 556–565. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0285>
- World Health Organization Geneva SW. (1998). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation presented at the World Health Organization, June 3–5, Geneva, Switzerland.

- World Health Organization. (2010). *A healthy lifestyle - WHO recommendations*.
Erişim Tarihi: 6 Mayıs 2010. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
- World Health Organization. (2022). *WHO European regional obesity report 2022*.
World Health Organization. Regional Office for Europe.
- World Obesity. “World Obesity Atlas 2023”. Erişim Tarihi: Mart 2023.
<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>.



EK1: %10 Yağ Katkılı Pürifiye Yem İçeriği

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

58Y2

DESCRIPTION

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

Intended for rodents in a laboratory setting.

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

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

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

*Other Forms Available On Request

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

*See page 2 for Expanded Ingredient Listings

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

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

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

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

FEEDING DIRECTIONS

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

CAUTION:

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

6/25/2021

NUTRITIONAL PROFILE ¹

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

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

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

TestDiet
www.testdiet.com

EK2: %60 Yağ Katkılı Pürifiye Yem İçeriği

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

58Y1

DESCRIPTION

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

Intended for rodents in a laboratory setting.

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

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

Product Forms Available* Catalog

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

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

*Other Forms Available On Request

INGREDIENTS (%)

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

*See page 2 for Expanded Ingredient Listings

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

DIO Rodent Purified Diet w/10% Energy From Fat - Yellow
1/2" Pellet - Catalog # 58124 (58Y2)
Meal - Catalog # 56834 (58Y2)

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

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

FEEDING DIRECTIONS

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

CAUTION:

Perishable - store properly upon receipt.

For laboratory animal use only; NOT for human consumption.

6/25/2021

NUTRITIONAL PROFILE ¹

Protein, %	23.1	Minerals	
Arginine, %	0.90	Calcium, %	0.79
Histidine, %	0.67	Phosphorus, %	0.59
Isoleucine, %	1.24	Potassium, %	0.77
Leucine, %	2.24	Magnesium, %	0.07
Lysine, %	1.88	Sodium, %	0.15
Methionine, %	0.67	Chloride, %	0.25
Cystine, %	0.48	Fluorine, ppm	1.2
Phenylalanine, %	1.24	Iron, ppm	64
Tyrosine, %	1.31	Zinc, ppm	46
Threonine, %	1.00	Manganese, ppm	76
Tryptophan, %	0.29	Copper, ppm	7.8
Valine, %	1.47	Cobalt, ppm	0.0
Alanine, %	0.71	Iodine, ppm	0.27
Aspartic Acid, %	1.66	Chromium (added), ppm	2.6
Glutamic Acid, %	5.28	Molybdenum, ppm	2.11
Glycine, %	0.50	Selenium, ppm	0.29
Proline, %	3.04		
Serine, %	1.43	Vitamins	
Taurine, %	0.00	Vitamin A, IU/g	5.2
		Vitamin D-3 (added), IU/g	1.3
Fat, %	34.9	Vitamin E, IU/kg	67.2
Cholesterol, ppm	301	Vitamin K, ppm	0.65
Linoleic Acid, %	4.70	Thiamin, ppm	6.2
Linolenic Acid, %	0.39	Riboflavin, ppm	8.7
Arachidonic Acid, %	0.06	Niacin, ppm	39
Omega-3 Fatty Acids, %	0.39	Pantothenic Acid, ppm	21
Total Saturated Fatty A	13.68	Folic Acid, ppm	2.8
Total Monounsaturated Fatty Acids, %	14.00	Pyridoxine, ppm	7.5
Polyunsaturated Fatty Acids, %	5.15	Biotin, ppm	0.3
		Vitamin B-12, mcg/kg	17
Fiber (max), %	6.5	Choline Chloride, ppm	1,290
		Ascorbic Acid, ppm	0.0

Carbohydrates, %

Energy (kcal/g) ²

From:	kcal	%
Protein	0.924	18.1
Fat (ether extract)	3.140	61.6
Carbohydrates	1.036	20.3

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

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

TestDiet
www.testdiet.com

ÖZGEÇMİŞ

Sümeyye Uçak

A. EĞİTİM

Yüksek Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, 2023, İstanbul

Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, 2020, İstanbul

B. MESLEKİ DENEYİM

2023- Diyetisyen Sümeyye Uçak Beslenme Eğitimi ve Diyet Danışmanlığı

C. PROJELERİ

- 1- İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri-Meyve Kabuklarının Besinsel, Duyusal ve Mikrobiyolojik Özelliklerinin İncelenmesi, 2022
- 2- İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri- Glutensiz Beslenen Bireylere Yönelik Alternatif Ürün Geliştirilmesi, 2022
- 3- Formülasyonunda Farklı Oranlarda Kurkumin, Tam Buğday ve Zeytinyağı İçeren Sokak Simidinin Besin Öğelerinin ve İn Vitro Glisemik İndeksinin Belirlenmesi, 2019

D. YAYINLARI

- 1- Ermis, E., Tekiner, I. H., Lee, C. C., Ucak, S., & Yetim, H. (2023). An overview of protein powders and their use in food formulations. *Journal of Food Process Engineering*, e14326.
- 2- Ucak S., Dincol S., Demirci A., Çalık B., Yalçın N. (2022) Investigation of Relationship Between Celiac Disease, Gluten Intolerance, and Gluten Free Diet Preference. *9. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi*. İstanbul, Türkiye.

- 3- Maden, E., & Ucak, S. (2021). Akçaağaç Şurubu Hastalığının Beslenme Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (25), 145-151.
- 4- Ucak S., Maden E., Kendir A. (2019). Formülasyonunda Farklı Oranlarda Kurkumin, Tam Buğday ve Zeytinyağı İçeren Sokak Simidinin Besin Öğelerinin Ve İn Vitro Glisemik İndeksinin Belirlenmesi. 8. *Ulusal Sağlık Yaşam Kongresi*. İstanbul, Türkiye.

