



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**OBEZ SIÇAN MODELİNDE ROUX-EN-Y GASTRİK
BYPASS, WHEY PROTEİNİ VE OMEGA-3 YAĞ ASİDİNİN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE VE ORGAN
YAĞLANMASINA ETKİSİ**

FATMA MERT BİBEROĞLU

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi NİHAL ZEKİYE ERDEM

İSTANBUL – 2022

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Tez Sahibi : FATMA MERT BİBEROĞLU
Tez Başlığı : Obez sıçan modelinde Roux-en-Y gastrik bypass, whey proteini ve omega-3 yağ asidinin biyokimyasal parametrelere ve organ yağlanmasına etkisi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 15.04.2022

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Dr.Öğr.Üyesi Nihal Zekiye ERDEM İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Doç.Dr. Yaşar ÖZDENKAYA İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Gülgün ERSOY İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Müveddet Emel ALPHAN Atlas Üniversitesi

Prof.Dr.Funda ELMACIOĞLU İstinye Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Fatma M

ROĞLU



TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim süresince ve çalışmamın her aşamasında, bilgi ve deneyimleriyle yol gösterip, sabrı ve anlayışıyla bana örnek olan çok değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nihal Zekiye Erdem'e,

Çalışmama sundukları katkıları ve yorumları açısından değerli Tez İzleme Komitesi hocalarım Prof. Dr. Gülgün Ersoy ve Doç. Dr. Yaşar Özdenkaya'ya,

Tez verilerimin histopatolojik değerlendirmesinde çok önemli katkıları olan Doç. Dr. Burcu Saka'ya,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve her türlü desteklerini sunan kıymetli ailem Gülcan Sunay, Fatma Biberoglu ve Gürbüz Biberoglu'na,

Çalışmam süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan sevgili eşim Dinçer Biberoglu'na,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	i
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
RESİMLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Obezite.....	5
4.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu	6
4.3. Whey Proteinleri.....	18
4.4. Omega-3 Yağ Asitleri	21
4.5. Bariyatrik Cerrahi ve Roux-en-Y Gastrik Bypass.....	23
4.6. Hastalıklar Üzerine YFMS, Whey Proteini, Omega-3 Yağ Asidi ve RYGB'nin Etkisi	25
5. MATERYAL VE METOT	43
5.1. Araştırma Yeri ve Örneklem Seçimi	43
5.2. Çalışmanın Genel Protokolü	45
5.3. Sıçanlara Uygulanan Diyet Müdahalesi	46
5.4. Hayvan Modellerinde Obezite Tanısının Konulması.....	50
5.5. Roux-en-Y Gastrik Bypass Uygulaması	50
5.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizlerin Yapılması....	55
5.7. İç Organların Alınması ve Çalışmanın Sonlandırılması.....	55
5.8. İstatistiksel Analizler	56
5.9. Karşılaştırılan Güçlükler	56

6. BULGULAR	57
6.1. Vücut Ağırlığı Değişimleri ve Obezitenin Değerlendirilmesi	57
6.2. Biyokimyasal Bulgular	61
6.3. Sıçanların İç Organlarına Ait Bulgular	66
7. TARTIŞMA	82
7.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri	93
7.2. Çalışmanın Zayıf Yönleri	93
8. SONUÇ	94
9. KAYNAKLAR	96
10. ETİK KURUL ONAYI	108
11. ÖZGEÇMİŞ	112

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AA: Araşidonik Asit

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases)

AGE: Gelişmiş Glikasyon Ürünleri (Advanced Glycation End-product)

ALA: α -linolenik Asit

COX: Siklooksijenaz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DZAA: Dallı Zincirli Amino Asit

eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz

GLP-1: Glukagon Benzeri-Peptid-1 (Glukagon-Like-Peptide-1)

GLUT: Glikoz Transporter

GRAS: Genel Olarak Güvenli (Generally Recognized as Safe)

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (High-density Lipoprotein-Cholesterol)

IMP: Inosin Monofosfat

ISSFAL: Uluslararası Yağ Asitleri ve Lipidler Çalışması Derneği (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids)

LA: Linoleik Asit

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (Low-density Lipoprotein-Cholesterol)

LOX: Lipoksijenaz

NASH: Alkolik olmayan steatohepatit

NAYKH: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

NCHS: Amerika Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics)

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)

PPAR α : Peroksizom Proliferatör ile Aktive Olan Reseptör Alfa

RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass

ROS: Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)

SGLT-1: Sodyum Glikoz Ko-transporter 1

TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

TG: Trigliserit

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (Very Low-density Lipoprotein Cholesterol)

YFMŞ: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

YFMŞ-42: %42'lik Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

YFMŞ-55: %55'lik Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

YFMŞ-90: %90'lık Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.2.1. Sakkarozun yapısı.....	6
Şekil 4.2.2. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun yapısı.....	7
Şekil 4.2.2.1. Sakkaroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu çeşitlerinin glikoz ve fruktoz içerikleri	10
Şekil 4.2.4.1. Farklı bölgelerdeki fruktoz emilimi.....	15
Şekil 4.2.4.2. Fruktozun hepatik metabolizması.....	16
Şekil 4.2.4.3. Karaciğer hücrelerinde fruktoz metabolizması.....	17
Şekil 4.5.1. Roux-en-Y gastrik bypassın anatomisi.....	24
Şekil 5.5.1. Cerrahi öncesi uygulanan protokol.....	50
Şekil 5.5.3.1. Cerrahi sonrası uygulanan protokol.....	53
Şekil 6.3.1.1. Normal bir sıçan karaciğeri dokusu.....	68
Şekil 6.3.1.2. Karaciğer mononükleer minimal inflamasyonu.....	68
Şekil 6.3.1.3. Karaciğerde görülen glikojenozis.....	69
Şekil 6.3.1.4. Karaciğer bileşik nekroz odakları.....	69
Şekil 6.3.1.5. Karaciğer bileşik nekroz odakları.....	70
Şekil 6.3.1.6. Karaciğer fokal nekroz odağı.....	70
Şekil 6.3.2.1. Normal bir sıçanın böbrek dokusu.....	72
Şekil 6.3.2.2. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	72
Şekil 6.3.2.3. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	73
Şekil 6.3.2.4. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	73
Şekil 6.3.2.5. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	74
Şekil 6.3.2.6. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	74
Şekil 6.3.2.7. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	75
Şekil 6.3.2.8. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	75

Şekil 6.3.2.9. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	76
Şekil 6.3.2.10. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	76
Şekil 6.3.2.11. Böbrekte fokal inflamasyon odakları.....	77
Şekil 6.3.3.1. Normal bir sıçanın pankreas dokusu.....	78
Şekil 6.3.3.2. Pankreasta fokal kronik inflamasyon.....	78
Şekil 6.3.3.3. Pankreasta fokal kronik inflamasyon.....	79
Şekil 6.3.3.4. Pankreasta fokal kronik inflamasyon.....	79
Şekil 6.3.3.5. Pankreasta fokal asiner atrofi ve kronik inflamasyon.....	80



RESİMLER LİSTESİ

Resim 5.1.1. Randomize ayrılan sıçanların kafesteki görünümü.....	44
Resim 5.1.2. Sıçanların kulaklarına takılan küpe örneği.....	44
Resim 5.5.3.1. Cerrahi sonrası sıçanların uyanma dönemi.....	52
Resim 5.5.3.2. Cerrahi sonrası sıçanlara verilen sıvı diyet.....	54
Resim 5.5.3.3. Cerrahi sonrası sıçanlara verilen yarı-katı diyet.....	54
Resim 6.1.1. Sıçanlarda gavaj öncesi ağırlık ölçümü.....	58



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.3.1. Whey proteinleri ve kazeinin bileşenleri.....	19
Tablo 5.1.1. Sıçan gruplarının dağılımı.....	43
Tablo 5.2.1. Çalışma protokolünün özeti	45
Tablo 5.3.1. Pelet yemin içeriği ve analitik bileşenleri	46
Tablo 5.3.2. YFMS-55'in içeriği ve analitik bileşenleri	47
Tablo 5.3.3. Balık yağı şurubunun içeriği ve bileşimi	48
Tablo 5.3.4. Whey proteininin amino asit içeriği.....	48
Tablo 5.3.5. Whey proteininin içeriği ve analitik bileşenleri.....	49
Tablo 6.1.1. Sıçanların vücut ağırlığı değişimi	57
Tablo 6.1.2. Sıçanların sekiz haftalık ağırlık değişimleri.....	59
Tablo 6.1.3. Obez sıçanların gruplara göre ağırlık değişimleri.....	60
Tablo 6.2.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun biyokimyasal parametrelere etkisi.	62
Tablo 6.2.2. Obez sıçanlarda whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile RYGB'nin biyokimyasal parametrelere etkisi	63
Tablo 6.2.3. Biyokimyasal bulguların dönemlere ve gruplara göre değişimi	64
Tablo 6.3.1.1. Sıçanların karaciğer ağırlıkları.....	67
Tablo 6.3.2.1. Sıçanların böbrek ağırlıkları.....	71
Tablo 6.3.4.1. Sıçanlardan elde edilen organların histopatolojik değerlendirilmesinin bireysel olarak gösterilmesi.....	81

1. ÖZET

OBEZ SIÇAN MODELİNDE ROUX-EN-Y GASTRİK BYPASS, WHEY PROTEİNİ VE OMEGA-3 YAĞ ASİDİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE VE ORGAN YAĞLANMASINA ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı; yüksek fruktozlu mısır şurubu verilerek obez yapılan sıçanlara uygulanan whey proteini ve omega-3 yağ asidi takviyesi ile Roux-en-Y gastrik bypass işleminin vücut ağırlığı kaybı, iç organlarda görülen histopatolojik değişimler ve biyokimyasal değişiklikler üzerindeki etkisini incelemektir. Çalışma kapsamında 28 adet *Wistar albino* dişi sıçan kullanılmış ve rastgele dört gruba ayrılmıştır. Tüm sıçanların sekiz hafta boyunca içme sularına %20 oranında yüksek fruktozlu mısır şurubu-55 eklenerek obez olmaları sağlanmıştır. Tüm sıçanlarda %40'tan fazla ağırlık artışı olduğu için morbid obez olarak değerlendirilmiştir. Dört hafta süresince oral gavaj yolu ile birinci gruba (kontrol) içme suyu, ikinci gruba whey proteini (0,5 g/kg/gün), üçüncü gruba omega-3 yağ asidi (300 mg/kg/gün) desteği ve dördüncü gruba Roux-en-Y gastrik bypass sonrası içme suyu verilmiştir. Çalışmanın başında, obezite gelişimi sonrasında ve çalışmanın sonunda her sıçandan 1 mL kan alınarak glikoz, toplam kolesterol, HDL-K, VLDL-K, AST, ALT ve ürik asit analizleri yapılmıştır. Çalışmanın sonunda, tüm sıçanların karaciğer, böbrek ve pankreası alınarak histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığında gruplar arası önemli fark görülmemiştir. Kontrol grubu hariç, diğer gruplarda toplam kolesterol, HDL-K ve VLDL-K'nin azaldığı, AST ve ALT'nin yükseldiği gözlenmiştir. Sonuç olarak çalışmada; whey proteini, omega-3 yağ asidi ve bariyatrik cerrahinin, yüksek fruktozlu mısır şurubundan kaynaklanan obezite ve dislipidemi üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir. Elde edilen bu sonuç ile, whey proteini, omega-3 yağ asidi desteği ve bariyatrik cerrahinin birbirine üstünlüklerinin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Omega-3 yağ asidi, Roux-en-Y gastrik bypass, Whey proteini, Yüksek fruktozlu mısır şurubu

2. ABSTRACT

THE EFFECTS OF ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS, WHEY PROTEIN AND OMEGA-3 FATTY ACID ON BIOCHEMICAL PARAMETERS AND ORGAN LUBRICATION IN THE OBESE RAT MODEL

The aim of this study is to examine the effects of whey protein and omega-3 fatty acid supplementation and Roux-en-Y gastric bypass procedure on body weight loss, histopathological changes in internal organs and biochemical changes in rats made obese by giving high fructose corn syrup. Within the scope of the study, 28 Wistar albino female rats were used and randomly divided into four groups. All rats were made obese by adding 20% high fructose corn syrup-55 to their drinking water for eight weeks. All rats were considered morbidly obese because there was more than 40% weight gain. After the development of obesity, drinking water was given to the first group (control group), whey protein (0.5 g/kg/day) to the second group, omega-3 fatty acid (300 mg/kg/day) to the third group, and after Roux-en-Y gastric bypass drinking water to the fourth group by oral gavage method for 4 weeks. At the beginning of the study, after the development of obesity and at the end of the study, glucose, total cholesterol, HDL-C, VLDL-C, AST, ALT, and uric acid analyzes were performed by taking 1 mL of blood from each rat. At the end of the study, liver, kidney, and pancreas of each rat were taken and evaluated histopathologically. There was no significant difference in body weight between groups. After the intervention, it was observed that total cholesterol, HDL-C, VLDL-C decreased, and AST and ALT increased in the other groups except the control group. As a result, in the study; the positive effects of whey protein, omega-3 fatty acids and bariatric surgery on obesity and dyslipidemia caused by high fructose corn syrup have been demonstrated. With this result, it was determined that whey protein, omega-3 fatty acid support and bariatric surgery were not superior to each other.

Keywords: High fructose corn syrup, Obesity, Omega-3 fatty acid, Roux-en-Y gastric bypass, Whey protein

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, dünyadaki en büyük halk sağlığı sorunlarından biridir ve yıllar içinde önemli ölçüde artış göstermiştir (1). Son zamanlarda, yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS)'nin obezite üzerine etkileri gösterilmiştir. Yaygın olarak kullanılan YFMS; unlu mamuller, tahıllar, ekmekler, ketçaplar, reçeller, jöleler, tatlılar ve meyve suları gibi işlenmiş besinlerde birincil bileşendir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimi arttıkça, obezite oranı ve vücut ağırlığı da paralel olarak artmaktadır (1,2). Fruktoz vücuda alındığında, glikolizde önemli bir hız kısıtlayıcı enzim olan fosfofruktokinazı geçerek doğrudan glikolitik yola geçmektedir. Fruktoz metabolizması bu aşamada düzenlenemediğinden, bu yolaktaki ürünlerin fazla oluşmasına yol açmakta ve vücuda gereğinden fazla üç karbon molekülü kaynağı sağlamaktadır. Bu moleküller gliserol ve yağ asitlerine dönüştürüldükten sonra yağ dokusu tarafından alınarak adipoziteye yol açmaktadır. Buna bağlı olarak hücrelerde insülin duyarlılığı azaldığı için lipotoksositeye neden olabilmektedir. Fruktoz; insülin ve leptin salınımını uyarmadığı için doyumluk merkezini tetiklememektedir. Bu yüzden fruktoz, normalde glikoz veya sakkaroz alınması ile ortaya çıkacak doyumluk derecesine ulaşmadığı için fazla yemek yenmesine ve vücut ağırlığının artmasına neden olmaktadır (3,4).

Obezite; alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hipertansiyon, hiperlipidemi, arterioskleroz ve kanser gibi hastalıklar için risk faktörüdür (5). Fazla enerji alındığında, asetil-CoA oluşumu artacağı için de novo lipogenez ile trigliserit (TG) oluşumu artar. Buna bağlı olarak karaciğerde ektopik yağ birikimi meydana gelir ve bu durum hepatik steatoza yol açar. Hepatik steatoz hastalarının kanında ve karaciğer dokusu biyopsilerinde, daha düşük miktarda omega-3 yağ asidi bulunduğu gözlenmiştir (6). Omega-3 yağ asidinin, lipid ve glikoz homeostazisini iyileştirebileceği ve hayvan çalışmalarında düşük dereceli inflamasyonu önleyebileceği tespit edilmiştir. Omega-3 yağ asidi içeren balık yağı desteğinin, vücut yağ kütesini azalttığı ve sağlıklı erişkinlerde lipid oksidasyonunu uyardığı bildirilmiştir (7).

Whey proteini, peynir üretimi sırasında bol miktarda ortaya çıkan bir yan üründür. Tüm esansiyel amino asitleri içerdiği için plazma amino asit konsantrasyonlarını hızla artırabilmektedir. Dallı zincirli amino asit (DZAA)'ler

açısından zengin olan whey proteininin biyolojik değeri yüksektir. Protein metabolizmasında ve kas proteini sentezinde önemli rol oynadığı için kas yapımını diğer proteinlerden daha iyi uyarmaktadır (8). Ayrıca yüksek konsantrasyonda L-lösinini içerdiği için, diğer amino asitlerden daha hızlı beyne ulaştığı, yiyecek alımını baskıladığı ve iştahı etkilediği bilinmektedir (9).

Vücut kütle indeksi (VKİ) 40 kg/m²'den büyük olan morbid obez hastaların sayısız ağırlık kaybı girişimleri ile ağırlık kayıpları için uygulanan klinik tedavilerin başarısızlığı, bariyatrik cerrahiye etkili bir tedavi haline getirmiştir (10). Bariyatrik cerrahinin altın standardı olan Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), hastaların toplam vücut ağırlığında %40'a varan azalma ve %80'inden fazlasında tip 2 diyabet de dahil olmak üzere obezite ile ilişkili komorbiditelerin iyileşmesini sağlamaktadır (11-13).

Bu bilgilere bağlı olarak bu çalışmanın amacı; YFMSŞ verilerek obez yapılan sığıçanlara uygulanan whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile RYGB işleminin vücut ağırlığı kaybı, iç organlarda görölen histopatolojik değişimler ve biyokimyasal değişiklikler üzerindeki etkisini incelemektir.

Tüm bu nedenler ile planlanan bu çalışmanın hipotezleri:

1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu, vücut ağırlığında artışa ve organ yağlanmasına neden olur.
2. Sığıçanlarda YFMSŞ ile oluşturulan obezite modelinde; whey proteini desteği, obeziteye bağlı olarak kötüleşen biyokimyasal parametreleri ve organ işleyişini olumlu yönde etkiler.
3. Sığıçanlarda YFMSŞ ile oluşturulan obezite modelinde; omega-3 yağ asidi desteği, obeziteye bağlı olarak kötüleşen biyokimyasal parametreleri ve organ işleyişini olumlu yönde etkiler.
4. Sığıçanlarda YFMSŞ ile oluşturulan obezite modelinde; RYGB uygulanması, obeziteye bağlı olarak kötüleşen biyokimyasal parametreleri ve organ işleyişini olumlu yönde etkiler.

Bu çalışma ile obeziteye bağlı gelişen komorbiditeler açısından besin destekleri ve bariyatrik cerrahi arasında, sağlığın iyileştirilmesi açısından fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Obezite

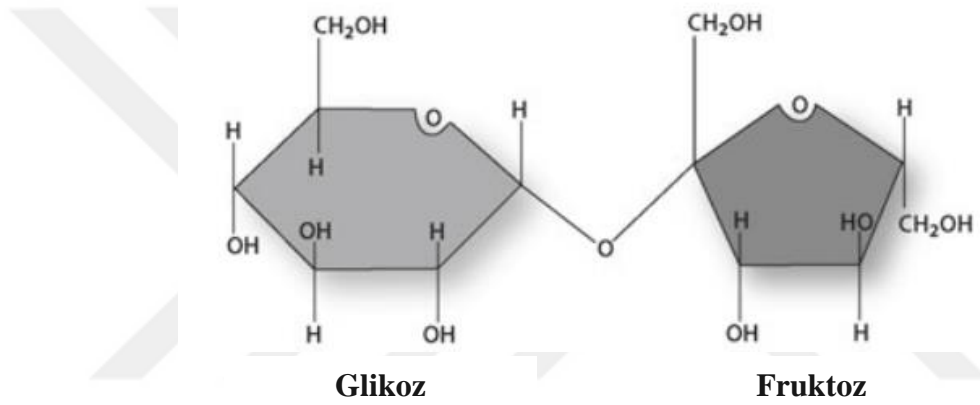
Obezite, özellikle son yıllarda küresel bir salgın haline gelmiş ve insidansı endişe verici bir oranda artmaya devam etmektedir. Dünya çapında yaklaşık iki milyar yetişkin hafif şişman olarak kabul edilmektedir. Bunların yarısından fazlası ise obez olarak sınıflandırılmaktadır (14). Son yıllarda obezite ve diyetle bağlı kronik hastalıkların yükünde bir artış olmuştur. Obezite; kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, insülin direnci, NAYKH, ateroskleroz ve bazı kanser türleri gibi hastalıklar için önemli risk faktörleridir (14-17). Ayrıca morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarının önde gelen nedenlerinden biridir (14).

Yüksek enerjili bir diyet tüketmek ve sedanter bir yaşam sürmek, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar için ana risk faktörlerdendir (18). Yüksek enerjili diyetler, aşırı lipid alımına neden olmaktadır. Dolayısıyla, deri altı ve visceral yağ dokusunda lipidler birikmektedir. Bunun sonucunda yağ dokusu fazla enerjiyi trigliserit olarak depolayamamaktadır. Böylece lipidler sistemik dolaşıma girerek, ektopik yağ birikimine neden olmaktadır (19). Aşırı lipid tüketiminin yanısıra, şeker ilave edilmiş yiyecekler ve içecekler de obezite gelişimi için büyük risk faktörüdür (15-17). Şekerle tatlandırılmış içecekler; meyve suları, aromalı sütler, gazlı içecekler ve şeker ilaveli enerji/spor içecekleri gibi farklı türde içecekleri içermektedir (15). Bu içeceklerde YFMS sıklıkla bulunmaktadır. Ayrıca yiyeceklere de eklenerek, oldukça lezzetli besinler üretilmektedir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren yiyecek ve içecekler tüketildiğinde, dopamin salınımı artmaktadır. Buna bağlı olarak daha fazla yemek yeme isteği görülmektedir (20). Böylece obezite dahil olmak üzere hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, inme gibi kardiyovasküler hastalıkların riski artmaktadır (15).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2017 yılında şeker ilave edilmiş içecekler vergi getirilmesini önermiştir. Fiyatları %20 artıran bir verginin, bu içeceklerin tüketimini azaltmasını sağlayabileceğini açıklamışlardır (21). Uygulanan bu verginin, şeker ilave edilmiş içeceklerin tüketimini azalttığı gösterilmiştir. Böylece obezite ve kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmada yararlı olduğu belirtilmiştir (15).

4.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

İşlenmiş besinlerden zengin beslenmenin önemli bir bileşeni olan şeker, bir glikoz molekülünün, eşit miktardaki bir fruktoz molekülü ile birleşmesi sonucu oluşan bir disakkarittir ve sakkaroz (sükroz) olarak adlandırılmaktadır (22). Glikozun 1. karbonu ve fruktozun 2. karbonu arasında glikozidik bağ oluşarak Şekil 4.2.1’de gösterilen yapı meydana gelmektedir (23). Sakkaroz, esas olarak şeker kamışı veya şeker pancarından rafine edilmektedir. Aynı zamanda fotosentezin erken bir ürünü olduğu için meyvelerde, bazı sebzelerde, balda ve akçağaç şurubunda glikoz ve fruktoz ile birlikte bulunmaktadır (22).



Şekil 4.2.1. Sakkarozun yapısı

Şeker, geçmişten beri beslenmenin önemli bir parçası olmuş ve şeker kamışından elde edilmiştir. Avcı-toplayıcı dönemden, modern yaşama gelene kadar çok farklı evrelerden geçmiştir. Şeker kamışı yaklaşık 10.000 yıl önce tüketilebilir hale gelmesine rağmen, şekerin yaygın olarak kullanımı son birkaç yüzyılda olmuştur (23).

Şeker tüketimi 19. yüzyıldan itibaren belirgin bir artış göstermiş ve şu anda günlük enerji alımının %10-20'sini oluşturmaktadır (22). Şekerler, doğal olarak yiyeceklerde bulunabildiği gibi, işlenmiş yiyecek ve içeceklere de eklenmektedir (22,23). Amerika Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics-NCHS)'nin 2013 yılında yayınladığı Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)

4.2.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tarihçesi

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun gelişimi, 1960-1975’li yıllar arasında şeker arzındaki yetersizlik sonucu meydana gelen fiyat artışına dayanarak hız kazanmıştır (23,33,34). O dönemlerde bol bulunan mısır nişastasından mısır şurubu ve dekstroz üretilse de, sakkaroz kadar tatlılık ve işlevsellik sağlamadığı için başka bir yol arayışına girilmiştir. İlk olarak 1966-1967 yılları arasında endüstriyel olarak %15’lik YFMŞ üretilmiştir. Daha sonra 1968 yılında immobilize ve sıvı enzim kullanımıyla birlikte ilk jenerasyon %42’lik YFMŞ üretilmiştir. Hareketli-yatak kromatografisi ile glikozdan fruktozun ayrılması sağlanarak (1978), %55’lik YFMŞ üretilmeye başlanmıştır. Böylece en az sakkaroz kadar tatlılığa ve işlevselliğe sahip olan YFMŞ geliştirilmiştir. İki büyük firma olan Coca-Cola ve Pepsi’nin YFMŞ’yi şeker ikamesi olarak %100 kabul etmesiyle tamamen endüstride yer almaya başlamıştır (23,30,32,35).

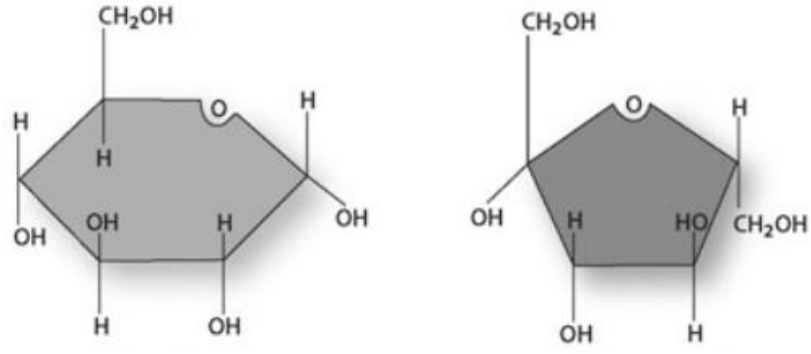
4.2.2. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun yiyeceklerde kullanılması

Yüksek fruktozlu mısır şurubu, düşük nemli besinlerin çoğuna şeker bileşeni olarak eklenmektedir. Bunun nedeni; besinlerde tatlı tadın verilmesi, renk ve aromanın geliştirilmesi, ozmotik stabilizasyonun sağlanmasıdır. Böylece yiyecek ve içecek uygulamalarında istenen fiziksel ve fonksiyonel özelliklerin elde edilmesi için sakkarozla alternatif olarak kullanılan bir sıvı tatlandırıcı olmuştur. Ayrıca düşük maliyetli olması nedeniyle tercih edilmektedir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu, hazırlanması esnasında genel olarak güvenli (Generally Recognized as Safe, GRAS) enzimlerin eklenmesi nedeniyle, GRAS olarak kabul edilir. İçeriğindeki glikoz fruktoz oranı, daha önce GRAS olarak beyan edilen bal, invert şeker veya sakkaroz ile hemen hemen aynıdır (36). Bu özelliklerinden dolayı YFMŞ alkolsüz içecekler, meyve suları, fırınlanmış ürünler, reçeller, jöleler, çikolata şurupları, kahvaltılık tahıllar ve unlu mamüllerde yaygın olarak kullanılan enerji içeren tatlandırıcıların ana kaynağıdır (36,37).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu %55-90 oranında fruktoz içerdiğinden diyetten sağlanan fruktozun ana kaynağını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1970 yılında tüketime sunulan ve enerji veren tüm tatlandırıcıların $\lt; 1\%$ini temsil eden YFMS, 2000 yılına gelindiğinde bu tatlandırıcıların %42'sini oluşturmuştur (37). Yine ABD'de, YFMS tüketiminin yıllık ortalaması 18. yüzyıl ortalarında 1,8 kg, 19. Yüzyıl ortalarında 9,1 kg, 20. yüzyıl sonunda 54,4 kg olduğu gösterilmiştir (35). Batı ülkelerinde 1970 yılında kişi başı tüketim 0,5 kg iken, 2000'li yıllarda 35 kg'yi geçmiştir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu üretiminde ABD ilk sırada yer alırken, onu Japonya, Kanada ve Avrupa Birliği ülkeleri izlemektedir (38).

Yaklaşık yüz yıl önce geliştirilen alkolsüz içeceklerin, önemli bir enerji ve şeker kaynağı olduğu bilinmektedir. Alkolsüz içecek tüketimi 1950 ile 2000 yılları arasında kişi başına yılda 38 L'den, >190 L'ye yükselmiştir. Bu miktar da kişi başına günlük 500 mL alkolsüz içecek tüketildiğini göstermektedir (35).

Sakkarozda eşit miktarda (%50 fruktoz, %50 glikoz) glikoz ve fruktoz birbirine glikozidik bağ ile bağlanırken (23,34,39), YFMS'de glikoz ve fruktoz serbest formda bulunduğu için glikoz-fruktoz oranları değişmektedir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ürünleri, içindeki fruktoz miktarına göre sınıflandırılmaktadır. Üretim esnasında ilk önce YFMS-42 ($\geq 42\%$ fruktoz, %53 glikoz) üretilir ve fruktozu tutan kolonlardan geçirildikten sonra YFMS-90 (%90 fruktoz, %9-10 glikoz) elde edilir. Eğer YFMS-90 ile YFMS-42 karıştırılırsa YFMS-55 ($\geq 55\%$ fruktoz, %40-44 glikoz, %1-5 polisakkarit) üretilir (32-34,40). Şekil 4.2.2.1'de sakkaroz ve YFMS çeşitlerinin içerdiği glikoz ve fruktoz miktarları gösterilmektedir (23).



Glikoz

Fruktoz

Sakkaroz	%50	%50
YFMŞ-42	%53	≥%42
YFMŞ-55	%40-44	≥%55
YFMŞ-90	%9-10	%90

Şekil 4.2.2.1. Sakkaroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu çeşitlerinin glikoz ve fruktoz içerikleri

4.2.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun fiziksel özellikleri ve işlevselliği

Sakkaroz, YFMŞ ve bunları oluşturan glikoz ile fruktoz arasında fiziksel özellikleri bakımından farklılıklar vardır. Bu durum besinlerde üretim esnasında, en uygun tatlandırıcıyı seçmek için uygun bir ortam sağlamaktadır.

4.2.3.1. Tatlılık durumu

Fruktoz, en tatlı diyet şekeridir ve sakkarozdan yaklaşık 1,2 kat daha fazla tatlılığa sahiptir. Sakkarozun tatlılık derecesi 100 birim olarak değerlendirildiğinde, yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda kristalize fruktozun tatlılık derecesi 180 birim, fruktozun 117 birim, glikozun ise 67 birim olarak kabul edilmektedir (23,39). Sakkaroz ile neredeyse aynı nisbi tatlılığa sahip olacak şekilde tasarlanan YFMŞ-55 (99 birim), yiyecek ve içeceklerde sakkarozun yerine kolaylıkla geçebilmektedir. Daha düşük fruktoz içeriğine sahip olan YFMŞ-42 ise daha az tatlılığa (92 birim) sahiptir (23).

Lezzet geliştirme, her şekerin kendine özgü tatlılık algılama profiliyle ilgilidir. Sakkarozun tatlılık algılama profili geniş olduğu için, yiyecek ve içeceklerle istenilen tatlılığı sağlayabilir. Ancak aynı anda algılanan ve istenmeyen bazı tatları maskeleyebilmektedir. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tatlılık algı profili, onu oluşturan fruktoz ve glikozun toplamıdır. İlk önce fruktozun, daha sonra ise glikozun tatlılığı algılanır. Bu durumda yiyeceklerle YFMSŞ eklendiğinde, sakkarozla göre yiyeceklerin lezzetini daha fazla artırır (23).

4.2.3.2. Glisemik indeks

Glisemik indeks, bir yiyeceği yedikten sonra kan şekerinin ne kadar hızlı yükseldiğinin bir ölçüsüdür. Ağız yoluyla alınan glikoz, standart olarak kullanılır ve en yüksek 100 değerine sahiptir. Fruktoz ise 14 glisemik indeksle en düşük değerdedir. Sakkaroz eşit şekilde glikoz ve fruktoz içerdiği için glisemik indeksi 65'tir. Farklı bileşime sahip olan YFMSŞ-42 (>65) ve YFMSŞ-55 (<65)'in glisemik indeksleri de birbirinden farklıdır (23).

4.2.3.3. Nem bağlama ve su aktivitesi

Nem bağlama ve su aktivitesi bir maddenin nem çekme (higroskopiklik) ve tutma yeteneğini (nemlendiricilik) ölçmektedir. Fruktoz bu özellikler bakımından glikoz ve sakkarozdan daha üstündür. Nem kontrolü yaparak yoğurt ve soslarda ayrılmayı önlemektedir. Mikrobiyal büyümeyi geciktirerek özellikle, unlu mamüllerin raf ömrünü uzatmaktadır. Bunların sonucunda, bayatlamının önüne geçildiğinden gıda endüstrisinde önemli yer tutmaktadır. Nem tutma yeteneği fruktozun ve YFMSŞ'nin kristalize olmasını fazlasıyla zorlaştırmaktadır. Bu özellik, şekerin yeniden kristalleştirilmesi istenen unlu mamüllerde YFMSŞ'nin kullanılmasını kısıtlarken, kristalleşmenin istenmediği yiyeceklerde ise kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, dondurulmuş yiyeceklerde su kontrolünü sağlayarak, su-buz ayrılmasını ve yiyecekteki doku hasarını en aza indirmektedir (23).

4.2.3.4. Koligatif özellikler

Donma noktasının ve buhar basıncının düşüşü, kaynama noktasının yükselmesi ve ozmotik basınç gıda endüstrisi için önemli olan koligatif özelliklerdendir. Fruktoz sakkarozla göre koligatif özellikler bakımından daha gelişmiştir. Sakkaroz ile kıyaslandığında, fruktoz iki katı çözünürlüğe ve yarı molekül ağırlığa, glikoz ise yarı çözünürlüğe ve yarı molekül ağırlığa sahiptir. Bundan dolayı YFMŞ'nin koligatif özellikleri fruktoz ile sakkaroz arasında yer almaktadır. Gıda endüstrisinde, dondurulmuş meyve sularının akışkanlığının korunması ve ozmotik basıncın güçlendirilerek mikrobiyal büyümenin kontrolünün sağlanması açısından YFMŞ ek özellikler sunmaktadır (23).

4.2.3.5. İndirgeyici şekerler

Glikoz ve fruktoz hem tek başına, hem de YFMŞ bileşeni olarak indirgeyici şeker olarak yer almaktadır. Bu şekerlerdeki indirgen yapılar ile proteinlerdeki amino grupları birleşerek Maillard reaksiyonuna katılır. Bu enzimatik olmayan esmerleşme reaksiyonu yiyeceklerde beklenen tat, aroma ve esmerleşme sağlamaktadır. Ancak glikoz ve fruktozun indirgeyici uçları sakkarozda birbirine bağlanarak, indirgeyici olmayan bir şeker haline getirir. Buna bağlı olarak YFMŞ, fırınlanmış ve pişirilmiş yiyeceklerde (şekerleme, karamel) esmerleşme, lezzet artışı ve aroma gelişimini sağlamaktadır (23).

4.2.3.6. Fiziksel form

Gıda endüstrisinde yer alan bazı uygulamalarda fiziksel form önemlidir. Örneğin, kristalize sakkaroz kuru/katı ürünler için, YFMŞ ise sıvı bir formda olduğundan içecekler açısından daha uygundur. Ancak şekerle tatlandırılmış içecekler, mono-disakkaritler ile formüle edilebilmektedir. Sakkarozda bulunan glikozidik bağ kararsızdır ve zamanla asidik (pH ~3,5) ürünlerde kolayca hidrolize olabilmektedir. Bu yüzden şekerle tatlandırılmış içeceklerin üreticileri 1980'lerde

YFMŞ'ye daha fazla yönelmiştir. Çünkü YFMŞ eklene ürünün kalitesi tüketilene kadar değişmeden kalmaktadır (23).

4.2.4. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun metabolize edilmesi

Glikoz, fruktoz ve sakkarozun tümü doğal, enerji veren tatlandırıcılardır. Çözünen formdaki bu moleküller, yiyecekler ve içecekler ile alındıklarında, tat tomurcuklarında bulunan tatlı reseptörlerin aktivasyonuna yol açarak tatlı bir tat alınmasını sağlamaktadır. Fruktoz ve sakkarozun, tatlı reseptörlerini uyarmada glikozdan daha güçlü olduğu bildirilmiştir (41).

Fruktoz, bitkilerden elde edilen karbonhidratların temel yapısını oluşturan bir monosakkarittir (32). Sakkaroz ise bir glikoz molekülünün, bir fruktoz molekülüne bağlanmasıyla oluşan bir disakkarittir (41).

İnsan hücrelerinde, fruktoz ve glikoz farklı şekilde metabolize edilir, ancak glikoliz yoluyla glikoz metabolizması, fruktolizde yer alan birçok enzim ve ara ürünü kullanır. Fruktoz ve glikoz aynı moleküler formüle sahip olmasına rağmen, fruktoz yapısında bir keton grubu, glikoz ise bir aldehit grubu içerir. Bu nedenle, bu iki şekerin metabolizması ve biyolojik süreçleri oldukça farklıdır (35).

Sakkaroz; tükürük bezleri, pankreas veya mide tarafından salgılanan sindirim enzimleri tarafından hidrolize edilmez. Duodenum ve jejunumda bulunan enterositler tarafından sentezlenen ve sekonder olarak taşınan bir disakkaridaz olan sükras ile temas ettiğinde parçalanma meydana gelir. Sakkarozun hidrolizi, enterosit zarının hemen yakınında serbest glikoz ve fruktoz salınımı ile sonuçlanır. Serbest kalan glikoz ve fruktoz, enterosit taşıyıcıları Sodyum Glikoz Ko-transporter (Sodium Glucose Cotransporter, SGLT)-1, Glikoz Transporter (Glucose Transporter, GLUT) 2 ve GLUT5'in etkisi ile portal kana taşınır (23,41).

Glikoz ve fruktoz, ince bağırsak epitel hücreleri olan enterositlerin zarından farklı taşıma mekanizmalarıyla emilir. Glikoz, SGLT-1 taşıyıcısı tarafından aktif olarak sodyum (bir glikoz molekülü ile iki sodyum iyonu) ile birlikte taşınır. Fruktoz, başka bir zara bağlı taşıyıcı olan GLUT5 tarafından pasif olarak emilir. Hem glikoz hem de fruktoz, hücrenin bazal zarındaki GLUT2 taşıyıcıları tarafından bağırsak

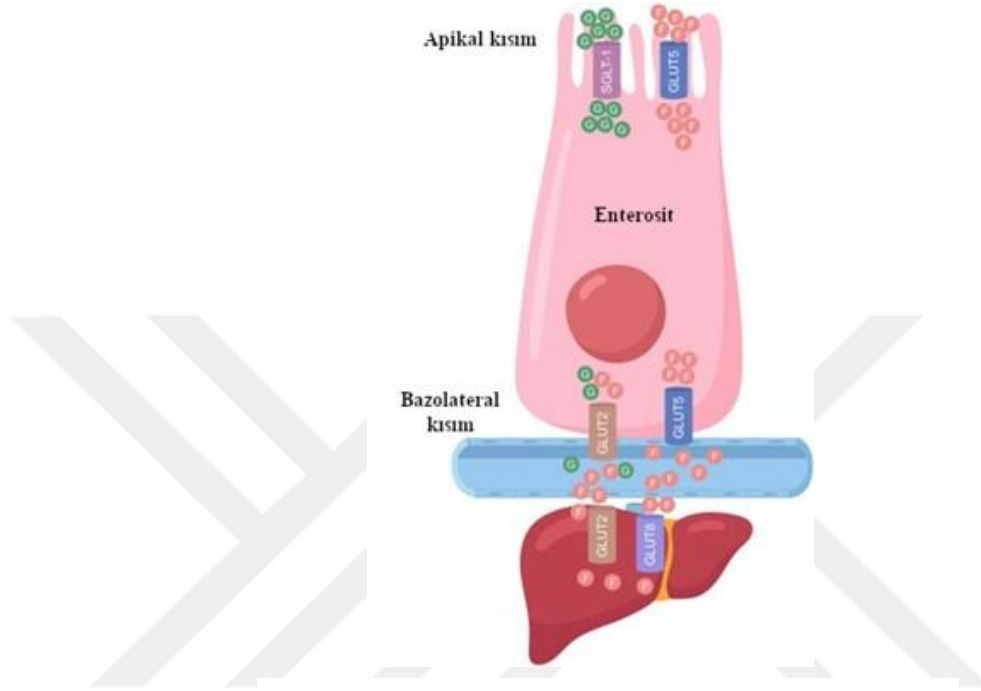
hücrelerinden kan dolaşımına taşınır (41,42). İnce bağırsaktaki fruktoz konsantrasyonu 1 mM'den düşük olduğunda, fruktozun büyük kısmı enterositlerde glikoza dönüştürülür. Bu dönüşüm, fruktozun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak emilimini kolaylaştırır. Bununla birlikte, fruktoz konsantrasyonu bu seviyenin üzerine çıkarsa enterositlerde daha az metabolize olur (28).

Bağırsaktan emilen glikoz başlangıçta portal vende salınarak doğrudan karaciğere verilir. Kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla GLUT2 tarafından hepatositler içinde taşınabilir. Glikoz hepatosit içine girdikten sonra, glikokinaz tarafından glikoz-6-fosfata dönüştürülür. Glikokinaz ve GLUT2'nin özelliklerinden dolayı hepatic glikoz alımı ve metabolizması esas olarak portal kan glikoz konsantrasyonu ile düzenlenir. Glikoz-6-fosfat katabolizması daha sonra glikolitik yolda ilerler ve bu da piruvat oluşumuna yol açar. İnsülin, fosfofruktokinaz enzimini uyararak ve glikoneojenik enzim olan fosfoenolpiruvat karboksikinazı inhibe ederek bu yolu aktive eder. Böylece piruvat dekarboksillenir ve insülin tarafından aktive edilen piruvat dehidrogenaz kompleksinin etkisi altında asetil-CoA olarak mitokondriye taşınır. Glikoliz, insülinin kontrolü altında olmasının yanı sıra, sitozolik adenosin trifosfat (ATP) ve sitrat konsantrasyonları tarafından da düzenlenir. Bunlar fosfofruktokinazı inhibe ederek hepatositlerin enerji ihtiyacına göre glikoz-6-fosfatın katabolizma hızını ayarlar (41).

Fruktoz, enterositin lümen kutbunda bulunan kolaylaştırıcı bir heksoz taşıyıcısı ve fruktoza karşı yüksek bir afiniteye sahip olan GLUT5 aracılığıyla konsantrasyon gradyanına göre enterosit içine taşınır. Fruktoz, bağırsaktaki fruktoz konsantrasyonu hücre içi konsantrasyonundan daha yüksek olduğunda hücre içine taşınmaktadır. Enterositte fruktokinaz ve aldolaz B'nin varlığı daha sonra fruktoz-1-fosfat ve trioz-fosfat oluşumunu katalize eder. Böylece fruktozun enterosit içindeki fruktoz-1-fosfata metabolize edilmesi, hücre içi serbest fruktoz konsantrasyonunun korunmasını sağlar (35,41,43).

Başlıca glikoz taşıyıcısı olan GLUT2, fruktoz taşınmasına da katkıda bulunur, ancak GLUT5'in aksine, fruktoza afinitesi düşüktür, bu da GLUT2'nin bağırsakta fruktoz taşınmasında ana taşıyıcı olmadığını düşündürür. Bununla birlikte, GLUT5'in aksine, GLUT2 karaciğerde yüksek oranda eksprese edilir ve hepatic fruktoz alımına

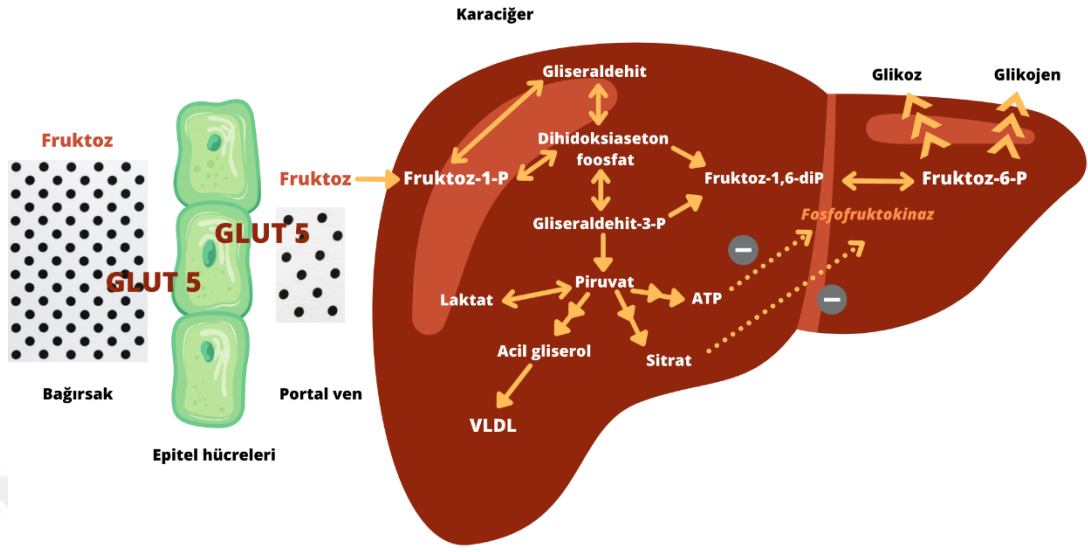
katkıda bulunabilir. Başka bir glikoz taşıyıcısı olan GLUT8, son zamanlarda hepatik fruktoz alımına katkıda bulunan bir madde olarak ortaya çıkmaktadır (35) ve Şekil 4.2.4.1’de fruktozun emiliminin bölgelere göre şematize edilmesi gösterilmiştir (44).



Şekil 4.2.4.1. Farklı bölgelerdeki fruktoz emilimi

Karaciğerde fruktoz metabolizması

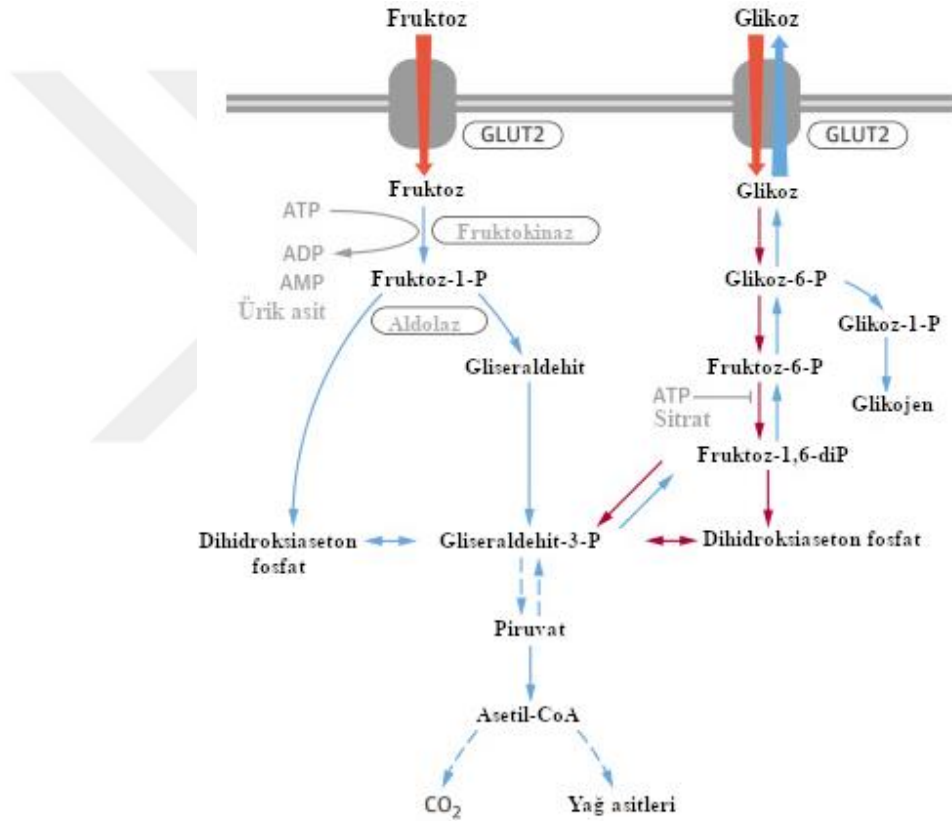
Fruktoz, hem bağırsak mukozasının apikal lümene bakan sınırında hem de bazolateral enterosit membranlarında eksprese edilen fruktoza özgü bir heksoz taşıyıcı olan GLUT5 tarafından kolaylıkla emilir ve enterositler yoluyla portal kan dolaşımına taşınır. Portal plazmadan fruktoz daha sonra karaciğer tarafından verimli bir şekilde alınır (Şekil 4.2.4.2) ve sistemik dolaşıma girer (43).



Şekil 4.2.4.2. Fruktozun hepatik metabolizması

Fruktoz metabolizmasındaki ilk adım, monosakkaritin karaciğerde fruktokinaz enzimi tarafından fosforilasyonudur. Bu enzim fruktozun, fruktoz-1-fosfata dönüşümünü katalize eder. Glikokinazın glikoza afinitesi daha yüksek olduğundan, fruktozun fruktoz-6-fosfata fosforilasyonu glikoz tarafından inhibe edilir. Bu nedenle neredeyse alınan tüm fruktoz karaciğerde fruktoz-1-fosfata hızlıca dönüştürülür. Fruktoz karaciğerde bu yolla metabolize edildiğinden, metabolizması fosfofruktokinaz tarafından katalize edilen glikolizdeki temel hız kısıtlayıcı adımlarıdır. Fruktoz-1-fosfat, aldolaz B tarafından gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfata dönüştürülür. Daha sonra, dihidroksiaseton kinaz-2, gliseraldehiti fosforile ederek gliseraldehit 3-fosfat sentezine yol açar. Bu fruktoliz reaksiyonu sonucu sentezlenen gliseraldehit 3-fosfat ve dihidroksiaseton fosfat, glikojen sentezi veya lipogenez için substratlardır (Şekil 4.2.4.2). Fruktozdan gliseraldehit 3-fosfat ve dihidroksiaseton fosfat üretimi, glikolizden farklı olarak fosfofruktokinaz tarafından düzenlenmediği için, alınan fruktoz trioz fosfat üretimini uyararak lipogenez gibi metabolik süreçleri artırır (28,35,43,45).

Fruktoz alımından sonra, trioz fosfat ana lipojenik öncüdür; daha sonra piruvat dehidrojenaz tarafından piruvata dönüştürülebilir ve hepatik mitokondriyal trikarboksilik asit döngüsünde CO₂ ve H₂O'ya oksitlenebilir. Karaciğer mitokondrisi aşırı asetil-CoA'yı metabolize edemediğinde, fazla kalan asetil-CoA mitokondriyi terk eder ve sitrat şeklinde sitozole girerek de novo lipogeneze yol açar (Şekil 4.2.4.3) (45). Yağ asidi sentezinin doğrudan etkisi ve yağ asitlerinin mitokondriye girişini azaltan malonil-CoA'nın artan düzeyinin indirekt etkisi ile hepatik de novo lipogenez hızlandırılır (37).



Şekil 4.2.4.3. Karaciğer hücrelerinde fruktoz metabolizması

Glikoz metabolizması insülin hormonuna bağlı olarak sitrat ve ATP tarafından fosfokinazın allosterik inhibisyonu yoluyla sıkı bir şekilde düzenlenirken, fruktoz insülin veya hücre içi ATP ve sitrat tarafından düzenlenemez. Bu yüzden fruktoz metabolizması, hepatik glikoz yıkımı için mevcut olan anahtar düzenleyici adımlardan kaçır. Fruktoz sürekli ve kontrolsüz bir şekilde glikolitik/glikoneogenetik

yola girebilir ve bu durum da glikoz, glikojen, laktat ve piruvat üretimi ile sonuçlanır. Büyük miktarda fruktoz içeren öğün tüketildiğinde, hepatik enerji ihtiyacını büyük ölçüde aşan gliseraldehit ve dihidroksiaseton-fosfat üretimine yol açar. Bu nedenle bu bileşikler, laktat veya glikoz olarak kana salınmak veya hepatik glikojen olarak depolanmak veya sonunda yağ asitlerini sentezlemek için asetil-CoA'ya dönüştürülmek üzere daha fazla metabolize edilir. Ayrıca yüksek seviyedeki asetil-CoA, de novo lipogenez ile TG oluşumuna yol açar. Oluşan TG'lerin bir kısmı karaciğer tarafından çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (Very Low-density Lipoprotein-Cholesterol, VLDL-K)'e dönüşür, diğer kısmı ise hepatositlerin içinde depolanır (28,41,43,45,46).

Birçok memeli hücresi, karbonhidrat veya amino asitlerin karbonlarını, de novo lipogenez olarak yağ asidine dönüştürme yeteneğine sahiptir. Özellikle yüksek fruktozlu beslenme, hepatik de novo lipogenezi glikozdan daha fazla artırmaktadır (41).

4.3. Whey Proteinleri

Sütte iki temel protein grubu bulunmaktadır. Sütteki toplam proteinin yaklaşık %80'ini kazeinler ve diğer %20'sini peynir altı suyu proteini de denilen whey proteini oluşturmaktadır (9,47). Sütün işlenmesi sırasında, whey proteini çözünürken, kazeinler pıhtı oluşumundan sorumludur (9). Peynir altı suyu genel olarak, kuru maddede yaklaşık %70 laktoz, %12-14 whey proteinleri, mineraller ve bir miktar kalıntı yağ içermektedir (48-50).

Peynir yapım sürecinin bir yan ürünü olan whey proteini, %8-35 arasında değişen oranlarda beş ana protein fraksiyonundan oluşan heterojen, polimorfik bir protein grubu içermektedir. Bu proteinler β -laktoglobulin, α -laktalbumin, glikomakropeptid, proteoz peptonlar ve immüoglobulindir. Ayrıca sığır serum albumini, laktoferrin, laktoperoksidaz gibi diğer küçük bileşenler ile DZAA'lar (örn., lösin, izolösin, valin), laktoz, mineraller (örn., kalsiyum, magnezyum, fosfor ve çinko), vitaminler ve eser miktarda süt yağı gibi diğer protein olmayan fraksiyonlar da peynir altı suyunda bulunmaktadır. Ek olarak enzimatik olarak peynir yapım sürecinin ilk adımında kimozinin (rennin) kazein üzerindeki etkisinden dolayı peynir

altı suyunda DZAA'ların çok iyi kaynağı olan glikomakropeptidi içermektedir (9,47,49). Whey proteinleri, besin/ilaç düzenleme kurumları tarafından GRAS olarak kabul edilmektedir (50).

Sütte bulunan bu bileşenler Tablo 4.3.1'de (47,49,50) gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1. Whey proteinleri ve kazeinin bileşenleri

Whey proteinleri	Kazein
Beta-laktoglobulin (%35-55)	Alfa-s1-kazein
Alfa-laktalbümin (%12-25)	Alfa-s2-kazein
Glikomakropeptid (%10-15)	Beta-kazein
Proteoz pepton 3 (%12-25)	Kappa-kazein
İmmünooglobulin (%8-15)	
Sığır serum albümini (%5-10)	
Laktoferrin (%1-2)	
Laktoperoksidaz (%0,5)	
Dallı zincirli amino asitler	
Diğer bileşenler (laktöz)	
Vitamin ve mineraller (Ca, Fe, K, P, Mg, Zn)	
Eser miktarda süt yağı	

4.3.1. Whey proteinlerinin besin değeri

Whey proteinlerinin besin değeri; yumurta, et, soya proteinlerinden ve yaygın olarak tüketilen diğer proteinlerden çok daha yüksektir. Esansiyel ve DZAA içeriğinin yanı sıra kükürt içeren amino asitlerin dengeli bir kaynağıdır. Beslenme araştırmaları, whey proteinlerinin daha güçlü doyma etkisine sahip olduğunu ve vücut ağırlığı kontrolü ile obezite tedavisi için potansiyel bir aday olarak kabul edildiğini göstermiştir. Farklı metabolik fonksiyon ve kan glikoz homeostazı düzenleyicisi olarak, valin, lösin ve izolösin önemli bir rol oynamaktadır. Peynir altı suyundaki lösin bolluğu özellikle ilgi çekicidir, çünkü protein metabolizmasında ve kas protein sentezinde belirgin bir rol oynamaktadır (48,49).

4.3.2. Whey proteinlerinin fizyolojik önemi

Whey proteinleri; DZAA, esansiyel ve kükürtlü amino asitlerden zengin bir kaynak olduğu için antioksidan, antitümöral etki göstermektedir. Ayrıca çeşitli metabolik, immünomodülatör, kardiyovasküler fonksiyonlarda, tokluk ve kan şekerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (49,51). Whey proteinleri yüksek oranda metabolize edilebilmektedir. Çünkü DZAA'dan zengin olan β -laktoglobulin içermektedir. Whey proteinleri mideden hızla boşaldıkları ve bozulmadan ince bağırsağa iletildikleri için "hızlı protein" olarak bilinmektedir. Kazein ise mide boşalmasını geciktirdiği için "yavaş protein" olarak adlandırılmaktadır. Midede, mide asitleri tarafından çökeltilerek pıhtılaşır. Buna bağlı olarak, tokluk plazma amino asitleri azalır (9,47).

Whey proteininin, kazein veya soyadan oluşan proteinden daha büyük bir termojenik etki gösterdiği bilinmektedir. Bunun nedeni, artan protein sentezine bağlı olarak termojenezin artmasıdır. Whey proteini tüketiminden sonraki protein sentezinin, kazein tüketimindeki sentezden iki kat fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer protein kaynaklarından %50-75 daha fazla lösin içerdiği için, kas protein sentezini uyarma yeteneğinin termojenik etkiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (9). Bu yüzden whey proteinleri sporcular tarafından çok fazla tercih edilmektedir (50). Proteinler sadece enerji harcanmasını artırmakla kalmaz, aynı zamanda iştah kontrolünü etkileyen mekanizmalar yoluyla da enerji alımını azaltmaktadır. Whey proteinleri; kazein, soya ve yumurta albüminine kıyasla açlığı daha güçlü bir şekilde bastırarak, daha az miktarda yiyecek alımını sağlamaktadır. Ayrıca soya proteini veya karbonhidrat desteğine kıyasla daha fazla tokluğa neden olmaktadır. Artan plazma amino asitleri ve inkretin seviyeleri nedeniyle, whey proteininin kazeinden daha doyurucu olduğu bilinmektedir. Özellikle DZAA'lardan yüksek konsantrasyonda L-lösin içermektedir. Lösin diğer amino asitlerden daha hızlı olarak beyne girmektedir. İntraserebroventriküler lösin enjeksiyonu sonrası 24 saat boyunca besin alımını baskılayarak, iştah üzerinde merkezi bir etki göstermektedir (9).

4.4. Omega-3 Yağ Asitleri

Günümüzde sanayileşmiş toplumlarda enerji alımında artış ve enerji harcamasında azalma görülmektedir. Özellikle doymuş yağ, omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri (linoleik asit, LA; 18:2) ve trans yağda aşırı artış ile omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (α -linolenik asit, ALA; 18:3) alımında ciddi düşüş söz konusudur. Ayrıca kompleks karbonhidrat, lif, meyve ve sebze tüketiminde azalma ile tahıllarda bir artış vardır (52).

İnsan beslenmesinde ALA (omega-3) ve LA (omega-6) olmak üzere iki esansiyel yağ asidi vardır. İnsan vücudu bu yağ asitlerini sentezleyemediği için yiyecekler ile mutlaka alması gerekmektedir. Bu yağ asitleri doymamış olduğu için akışkanlığı sağlayarak membran fonksiyonlarına yardımcı olmaktadır. Uzun zincirli yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5) ve dokosahekzanoik asit (DHA; 22:6)'in öncüleri olan ALA, daha sonra eikosanoidlere ve lipid aracılara dönüştürülerek hücre sinyali, inflamatuvar işlemler ve iyon transport gibi çeşitli biyolojik fonksiyonu kontrol etmektedir (53,54).

4.4.1. Omega-3 yağ asitlerinin diyet kaynakları

Fitoplankton ve zooplanktondan büyük balık türlerine kadar tüm hayvansal besin ağı boyunca, uzun zincirli yağ asitleri üretilerek, TG ve fosfolipidler şeklinde depolanmaktadır. Mikroalgler, kopepod (tuzlu veya tatlı suda yaşayan küçük kabuklular), krill, balık, keten tohumu, ceviz, ahiflower yağı (*Buglossoides arvensis*) omega-3 yağ asidinin iyi kaynaklarıdır (55-57). Çeşitli balık ve kabuklu türü üzerinde yapılan kapsamlı bir araştırma (159 tür) sonucunda, yılan balığı (*Actinopterygii*), Atlantik somonu (*Salmo salar*) ve kılıç balığının (*Xiphias gladius*) diğer türlere göre en yüksek omega-3 yağ asidi miktarına sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak bu balık türleri omega-3 yağ asidinin en zengin diyet kaynakları olmasına rağmen, günlük diyetinde en yaygın tüketilen besinler değildir (55).

Besin kaynağına göre ALA'dan EPA ve DHA'ya dönüşüm büyük ölçüde farklılık göstermekte, farklı desaturasyon ve uzama yollarından dolayı DHA'ya dönüşüm genellikle sınırlı olmaktadır. Örneğin; artan seviyelerde çözünür keten

tohumu (LA/ALA farklı) ve balık yağı (LA/ALA'da benzer) içeren diyetlerin tüketilmesiyle birlikte, doğrusal olarak DHA içeriği artmaktadır (57).

4.4.2. Omega-3 yağ asitlerinin fizyolojik etkileri

Omega-3 yağ asidi (EPA ve DHA) ile omega-6 yağ asidi (araşidonik asit [AA, 20:4, n-6]), inflamasyon, vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunun temel düzenleyicilerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Örneğin; eikosanoidler, siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LOX) enzimlerinin oksidatif yolları tarafından üretilmektedir. Artan omega-6 yağ asidi alımı, membran fosfolipidlerinde yüksek AA içeriğini desteklemekte, COX ve LOX yolları yoluyla aşırı pro-inflamatuvar sitokin üretimine yol açmaktadır. Buna karşılık, yüksek bir omega-3 yağ asidi alımı, aynı COX ve LOX yolları yoluyla AA ile rekabet eden, pro-inflamatuvar sitokinleri hafifleten, vazodilatasyonu iyileştiren, inflamasyonu ve agregasyonu azaltan araçlar üreten EPA üretiminin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, EPA ile birlikte DHA (EPA'nın uzaması, desatürasyonu ve peroksizomal beta oksidasyonundan sonra üretilir), sitokrom P450 enzimleri için AA ile rekabet ederek farklı bir vazodilatör setinin üretilmesine neden olmaktadır. Bu EPA ve DHA'dan türetilen kısımlar, kardiyovasküler sistem üzerinde farklı etkiler göstermektedir (58).

Hem EPA hem de DHA'nın hücrel etkileşimleri, hidrokarbon uzunluklarına ve çift bağ sayısına göre de değişmektedir. Eikosapentaenoik asit, lipoprotein moleküllerinde ve hücrel membranlarda genişletilmiş bir konformasyon olduğunu varsayarak, onun çiftlenmemiş elektronların stabilizasyonuna aracılık eden konjuge çift bağları aracılığıyla hücre dışı reaktif oksijen türlerini nötralize etmesine izin vermektedir. Membran stabilizasyonunun yanı sıra, bu işlevler plazmadaki oksitlenmiş LDL-K seviyelerini sınırlamaktadır. Buna karşılık, DHA, EPA'dan daha uzun bir karbon zincirine ve ek bir çift bağa sahiptir, bu da stabiliteden ziyade membran akışkanlığına katkıda bulunmaktadır. Eikosapentaenoik asit, LDL-K seviyelerini yükseltmeden TG'leri düşürebilir, oysa DHA'nın yüksek TG seviyeleri olan hastalarda LDL-K seviyelerini orta derecede artırdığı bilinmektedir (58).

Omega-6/omega-3 yağ asidi için 1:1 olan beslenme biçiminden, 15-25:1 veya daha yüksek oranlara çıkan batı diyetine geçiş sonucu, omega-3 yağ asidi açısından tehlikeli derecede düşük ve omega-6 yağ asidi açısından zarar verecek şekilde aşırı fazla tüketim söz konusudur. Bu dengesizlik; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, artrit, kanser, zihinsel bozukluklar, gebelik komplikasyonları, bebek ölümleri ve çocuk sağlığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların şiddeti ve insidansındaki artışın temel nedenidir (52-54). Omega-3 yağ asidi; hipertansiyon, artrit, ateroskleroz, depresyon, bipolar bozukluk, diabetes mellitus, miyokard enfarktüsü, tromboz, kalp hastalığı ve inflamatuvar hastalıklar üzerinde olumlu etki sağlamaktadır (53,59).

Hücre zarlarının temel yapı taşlarından biri olan çoklu doymamış yağ asitleri vücutta çok önemli fonksiyonlara sahiptir (60). Omega-3 yağ asidinden EPA ve DHA; yağ, karaciğer, kalp, beyin ve arterler gibi çeşitli dokularda dağılmaktadır. Bu nedenle, EPA ve DHA önemli biyolojik rollere sahiptir.

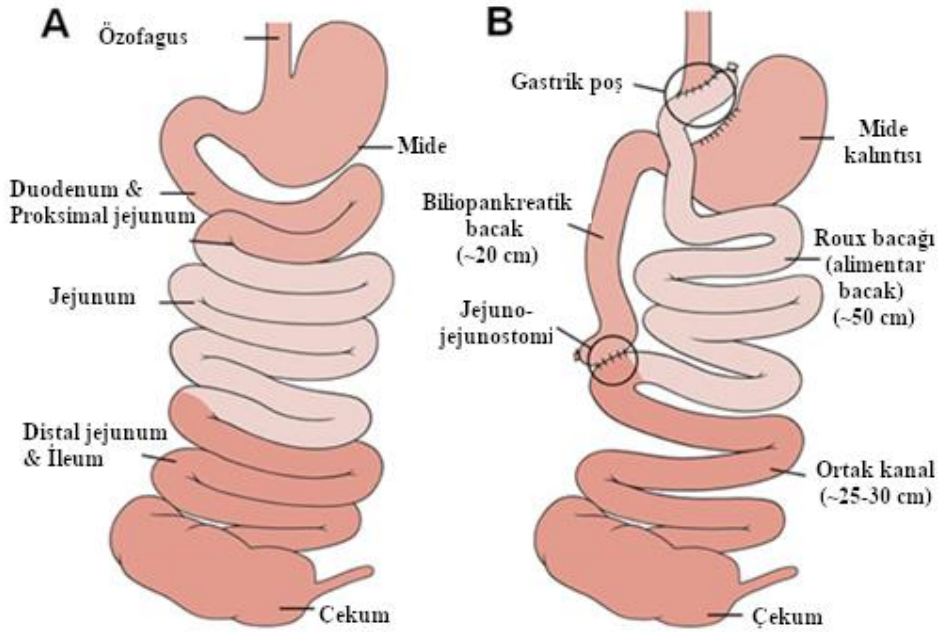
4.5. Bariyatrik Cerrahi ve Roux-en-Y Gastrik Bypass

Bariyatrik cerrahi, farmakolojik ve yaşam tarzı yönetiminden çok daha şiddetli ve istikrarlı ağırlık kaybı sağlayarak obezite yönetimi için etkili ve güvenli bir müdahaledir (10,11,61,62). Bariyatrik cerrahi son yıllarda endüstriyel değişikliklere paralel olarak gelişmiş ve cerrahinin en önemli branşlarından biri olmuştur. Günümüzde morbid obezite ve yandaş hastalıkların tedavisinde, diyet ve egzersizin beklenen vücut ağırlığı kayıplarını sağlayamadığı durumlarda bariyatrik cerrahi altın standart olarak kabul edilmektedir. Bariyatrik cerrahinin tarihi 1950'lere kadar gitse de günümüzün invaziv yöntemleri iyileştirilerek klinik sonuçlara önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (63,64). Bariyatrik cerrahinin, obez kişilerde vücut ağırlığı kaybı açısından etkili bir tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir. Obezitenin uzun vadeli morbiditesini ≤ 40 oranında ve ilişkili komorbiditeleri önemli ölçüde azaltabilmektedir (65).

Bariyatrik cerrahinin altın standardı olan RYGB, dünyada en sık yapılan obezite ameliyatlarından biridir. Ayrıca tip 2 diyabetli obez hastalar da dahil olmak üzere obezite ile ilişkili komorbiditelerin iyileşmesini sağlamaktadır (11,66).

İnsanlarda RYGB prosedürü ilk olarak 1967'de Mason tarafından tarif edilmiş ve 1983'te Torres tarafından mevcut biçimine değiştirilmiştir. Günümüzde prosedür, küçük bir gastrik poş ve proksimal ince bağırsağın bypass edilmesinden oluşmaktadır. Ameliyat öncesi ve sonrası anatominin şematik gösterimi Şekil 4.5.1'de verilmektedir (67).

Roux-en-Y gastrik bypasssta midenin üst kısmı, mide poşu oluşturmak için bölünmektedir. Yaklaşık 75-150 cm'lik ince bağırsağın bir kısmı, yutulan yiyecekleri bağırsağa taşıyan başka bir uzuv oluşturmak için kullanılmaktadır (68). Kalan mide ince bağırsağın üst kısmını atlayarak jejunuma anastomoz edilmektedir. Üst mideden 30 mL'lik bir kese oluşturulmaktadır. Bypass edilen mide ve ince bağırsak daha sonra jejunum ile anastomoz (Y-şekilli) edilmektedir. Böylece, biliopankreatik salgılar ile yiyeceklerin sindirilmesi sağlanmaktadır (65). Bağırsağın bypass uzunluğu ayarlanarak, ameliyattan sonra emilim seviyesi ve son olarak ağırlık kaybı miktarı kolayca değiştirilebilmektedir (69).



Şekil 4.5.1. Roux-en-Y gastrik bypassın anatomisi

A. Gastrik bypass ameliyatından önce ve **B.** Gastrik bypass ameliyatından sonra ince bağırsak anatomisinin şematik gösterimi (67)

4.6. Hastalıklar Üzerine YFMS, Whey Proteini, Omega-3 Yağ Asidi ve RYGB'nin Etkisi

4.6.1. Obezite

4.6.1.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Fruktoz kaynaklı obezitenin altında yatan mekanizma iyi araştırılmıştır. Fruktoz, doğal olarak oluşan şekerler arasında en tatlısı olduğundan, tatlılığı yiyeceklerin lezzetini artırmaktadır. Bu da dopamin aracılı sinyal yoluyla beslenmeyi ve aşırı yemeyi tetiklemektedir. Ayrıca fruktoz tüketimi leptin direncine neden olarak, besin alımını artırmakta ve obeziteye neden olmaktadır.

Diyetle fruktoz alındıktan sonra, dolaşımdaki insülin ve leptin seviyeleri azalmaktadır. Yemek sonrası ghrelinin baskılanmasını azaltmakta ve TG seviyelerini artırmaktadır. Bu nedenle fruktoz, hipotalamik sinyallerin bozulmasına neden olmaktadır. Glikoz ile karşılaştırıldığında, fruktoz tüketimi, farklı bir bölgesel serebral kan akışı modeli ile sonuçlanmaktadır. Bu da fruktozun beyin fonksiyonu üzerindeki etkisini ve obeziteye neden olabileceğini göstermektedir (34,35,46).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu, insülin sinyal yolağı aracılığıyla tokluk sistemini atlamakta ve anormal insülin işlevine neden olmaktadır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketildiğinde, dolaşımdaki insülin ve leptin seviyeleri azalmaktadır. Bu nedenle fruktoz, normal bir glikoz veya sakkaroz öğünü ile ortaya çıkan tokluk seviyesine ulaşamadığı için, vücut ağırlığının artmasına katkı sağlamaktadır (3).

4.6.1.2. Whey proteini

Whey proteinindeki amino asitler ghrelin, kolesistokinin ve peptid YY gibi hormonların salınımını uyarabilmektedir. Ghrelin konsantrasyonları yemeklerden hemen önce en üst seviyeye ulaşırken, yiyecek alımı ile baskılanmaktadır. Whey proteinlerinin tüketilmesi sonucu, ghrelin seviyesi düşerek açlık bastırılabilir. Kolesistokinin ve peptid YY ise toklukta salgılanan hormonlardır. Bu hormonların plazmadaki konsantrasyonları artarak yiyecek alımı baskılanmaktadır (9).

4.6.1.3. Omega-3 yağ asidi

Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenmek, kardiyoprotektif, antiinflamatuvar ve hipotrigliseridemik özellikler göstermektedir. Bu nedenle, bu yağ asitleri, özellikle metabolik sendromun bileşenlerini geliştirerek, obezite komorbiditelerinin tedavisine ve önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Ancak tek başına omega-3 yağ asidi deteği ile vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir (70).

Yiyecek tüketilmesi ve enerji harcanması sırasında sinyal yollarında kullanılan peptidler ve hormonlar, omega-3 yağ asidi türevli endokannabinoidlerin hedefleridir. Bu nedenle obezitenin önlenmesi ve tedavisinde rol oynayabileceği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, daha yüksek omega-3 yağ asidi tüketen katılımcılarda, daha düşük omega-3 yağ asidi tüketenlere kıyasla, iki saat daha fazla tokluk hissi bildirmiştir. Omega-3 yağ asidi içeriği daha yüksek olan yemeği yiyenlerde, açlık hissini devamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (71).

4.6.1.4. Roux-en-Y gastrik bypass

İnsanlarda RYGB yaklaşık %30-40 vücut ağırlığı kaybını sağlamakta ve korumaktadır (13). Vücut ağırlığının çoğu ameliyattan sonraki ilk aylarda kaybedilmektedir. Bu kaybı sağlayan bazı fizyolojik mekanizmalar vardır. Açlığın azalması ve doyunluğun artması, enerji harcamasının artması, yağ ve şeker oranı yüksek yiyeceklerin tercihinin değişmesi, böbreklerin tuz ve su tutmasının değişmesi ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler söz konusudur. Gastrik bypassstan sonra bazı hormonlarda değişiklikler meydana gelmektedir. Bu hormonlar, besinlerin varlığında bağırsak tarafından salınmaktadır. Peptid YY ve glukagon benzeri-peptid-1 (GLP-1) doyunluğu artırmakta ve açlığı azaltmaktadır (67). Roux-en-Y gastrik bypass sonrası tokluk GLP-1 konsantrasyonları belirgin şekilde artmaktadır (72).

4.6.2. Kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

4.6.2.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Aşırı miktarda fruktoz alınması sonucu gelişen insülin direncine bağlı olarak metabolik sendrom oluşabilmektedir. Deneysel çalışmalar metabolik sendromda dislipidemi gelişimini göstermektedir. Fruktozun aşırı tüketilmesi sonucunda yağ asitleri birikerek TG'leri oluşturmaktadır. Oluşan TG'ler, VLDL-K'ye dönüştükten sonra dislipidemiye neden olmaktadır (73). Fruktoz alımı ile tokluk TG'nin yüksek seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki vardır. Bu da kardiyovasküler hastalıkların öncüsü olduğu için önemli klinik sonuçlar vermektedir (46).

Diyet fruktozunun önemli bir kısmını oluşturan alkolsüz içeceklerin tüketimi ile hipertansiyon gelişimi arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmektedir. Yapılan kesitsel bir çalışmada (NHANES 2003-2006), işlenmiş besinler ile yüksek miktarda fruktoz alımının (>74 g/gün), hipertansiyon öyküsü olmayan kişilerde, yüksek tansiyon gelişimi için daha büyük risk taşıdığı gösterilmiştir (28). Yüksek fruktozlu bir diyet sonucu gelişen insülin direncine bağlı olarak, nitrik oksit üretiminin azalması hipertansiyona katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca oksidatif strese bağlı olarak vazodilatör etkinin bozulduğu da görülmektedir (28).

4.6.2.2. Whey proteini

Whey proteinleri LDL-K, TG ve kolesterol konsantrasyonlarını azaltırken, HDL-K seviyelerini artırmaktadır. Buna bağlı olarak, kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirmektedir (47,74). Whey proteinlerinden sağlanan bazı biyoaktif peptidler, arteriyel vazokonstrüksiyona yol açan ve hipertansiyon için önemli olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin converting enzyme, ACE)'i inhibe etmektedir. Bu enzimin inhibe edilmesi, kan basıncının azaltılması ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir (47,49,50). Whey proteini hidrolizatının günlük 20 g tüketilmesi, hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını iyileştirmektedir (47).

4.6.2.3. Omega-3 yağ asidi

Diyetle omega-3 yağ asidi alımının artması ile birlikte kandaki miktarında da artış olmaktadır. Büyük kohort çalışmalarında, omega-3 yağ asidinin artan seviyeleri ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin azalması ilişkilendirilmiştir (75).

Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde omega-3 yağ asitlerinin, kardiyak ölüm riskini azaltması ve hastalık prognozunu iyileştirici etkileri beslenme rehberlerinde yer almaktadır (76,77). Amerikan Kalp Derneği, kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olarak, deniz ürünlerinden ve takviyelerden elde edilen omega-3 yağ asidi hakkında, miyokard infarktüs sonrası hastalara günlük 1 g omega-3 yağ asidi önermektedir (77). Uluslararası Yağ Asitleri ve Lipidler Çalışması Derneği (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL)'nin beslenme kılavuzları, kardiyovasküler sağlık için günlük en az 500 mg EPA ve DHA tüketimini önermektedir. Ancak dünya nüfusunun %80'inden fazlasının günlük 250 mg'den daha az omega-3 yağ asidi tükettiği tahmin edilmektedir (76). Terapötik doz olarak günlük 2-4 g saflaştırılmış EPA tüketildiğinde, hipertrigliseridemili hastalarda apolipoprotein C-III ve LDL-K seviyelerinin düşürülmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (77-79).

Omega-3 yağ asitleri, lipoprotein lipaz aktivitesini uyararak, VLDL-K üretimini azaltarak veya VLDL-K klirensini artırarak plazma TG seviyelerini düşürmektedir (78). Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki yararlı etkilerinden dolayı, birçok ülkede hipertrigliseridemi tedavisi için yaygın olarak reçete edilmektedir. Spesifik olarak EPA, miyokard enfarktüsü gibi hastalıkların tekrar etmesini önlemek ve obstrüktif ateroskleroza tedavi etmek için de kullanılmaktadır (58,80).

4.6.2.4. Roux-en-Y gastrik bypass

Bariyatrik cerrahi, asemptomatik obez hastalarda kardiyovasküler riski düşürebilmektedir. Aynı zamanda yerleşik kardiyak patolojisi olanlarda, kardiyak mortalite ve morbiditeyi azaltabilmektedir (64).

Obezite, kalp hacminin artışına ve iskemiye yol açarak, kalp yetmezliğine neden olan aracı faktörlerden biridir (81). Obez hastaların, sadece egzersiz sırasında nefes darlığı gibi kalp yetmezliği semptomları olsa bile, ağırlık kaybı önemli sonuçlar vermektedir. Buna bağlı olarak bariyatrik cerrahi hastalarında, kardiyak yük ve diğer potansiyel mekanizmaların hafifletilmesi söz konusudur (61,81).

Bariyatrik cerrahi sonrası 5-15 yıl arasında takip edilen hastaların ele alındığı meta-analiz çalışmasında, cerrahinin koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar olarak tanımlanan makrovasküler komplikasyonların oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (82).

Bariyatrik cerrahi, artmış HDL-K ve azalmış TG, LDL-K, toplam kolesterol seviyesi ile ilişkilidir. Bariyatrik cerrahinin dislipidemi üzerindeki uzun vadeli etkileri incelendiğinde, cerrahiden 2-5 yıl sonraki dislipidemi riski %67 oranında azalmış (61) ve beş yıl sonraki remisyonu %75 olarak belirlenmiştir (83).

Hipertansiyon, obezite ile ilişkili yaygın bir komorbidedir. Bariyatrik cerrahi sonrası kan basıncının düştüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda cerrahinin, tıbbi veya yaşam tarzı müdahalesine göre daha yüksek bir hipertansiyon remisyon oranına sahip olduğu veya antihipertansif ilaçların daha az kullanıldığı belirlenmiştir. Cerrahi sonrası hastalarda, eşzamanlı ilaç veya yaşam tarzı değişiklikleri görülmektedir. Mevcut kanıtlara dayanarak, bariyatrik cerrahinin kan basıncı kontrolü üzerindeki olumlu etkisi, potansiyel olarak uzun vadeli kardiyovasküler sağkalıma fayda sağlayabilmektedir (61).

4.6.3. İnflamatuvar hastalıklar

4.6.3.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Hiperürisemi, insülin direnci ve ileri glikasyon ürünleri (Advanced glycation end-product, AGE) seviyeleri, kronik YFMS tüketiminin zararlı etkileridir. Bu metabolik bozuklukların tümü, oksidatif strese ve inflamasyona yol açmaktadır. Oksidatif stres nedeniyle pankreasta ciddi doku hasarı görülmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres apoptoza, nötrofil kemotaksisine,

kollajen üretimine ve fibrozise neden olmaktadır. Ek olarak, YFMS, AGE'yi artırarak antioksidan mekanizmanın azaltıldığı çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır (84).

4.6.3.2. Whey proteini

Whey proteinleri sadece iyi bir amino asit kaynağı değil, aynı zamanda sindirimleri sırasında üretilen zengin biyoaktif peptid kaynağıdır. Whey proteinlerinin biyoaktif peptidleri, emilim öncesi bağırsak lümeninde veya emildikten sonra hedef organlarda bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak etki göstermektedir. Ayrıca antimikrobiyal ve immünmodülatör aktivite gösterenler de bulunmaktadır (9,49).

Whey proteinlerinden β -laktoglobulin, esansiyel bir antioksidandır. İmmün sistem ve karaciğer fonksiyonunun aracısı olan glutatyonun sentezinde önemli bir rol oynayan sistein açısından zengindir (49,85). Bu nedenle whey proteini, oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda olası bir terapötik araç olarak düşünülebilmektedir. Sisteinden zengin whey proteini izolatının, hücre içi glutatyon sentezi için gerekli öncüleri sağlayarak, glutatyon seviyesini yükselttiği kanıtlanmıştır. Whey proteini konsantrasyonunda bulunan beta-laktoglobulin ve alfa-laktalbumin, toksik olan CCl_4 'ün neden olduğu karaciğer hasarını iyileştirebilmektedir (85). Whey proteinlerinden laktoferrin, bağışıklığın ve anti-inflamatuvar yanıtın geliştirilmesini sağlamaktadır. Ayrıca demirin bağlanmasını sağlayarak, antimikrobiyal etkinlik göstermektedir (49).

4.6.3.3. Omega-3 yağ asidi

Omega-3 yağ asidinden türetilen prostaglandinler ve lökotrienler, anti-inflamatuvar özellik göstermektedir (77,80). Bazı biyoaktif anti-inflamatuvar lipid medyatörlerinin (rezolvin, protektin, maresin gibi) üretilmesi için EPA ve DHA substrat görevi görmektedir (75,80).

Yapılan çalışmalarda, EPA'nın anti-inflamatuvar sitokin dengesi üzerinde daha belirgin bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Periferik bağışıklık sisteminde, pro-inflamatuvar sitokinlerin inhibe edilmesinde, DHA'nın daha elverişli olduğu gösterilmiştir (76).

Omega-3 yağ asitleri, EPA ve DHA, oksidatif stresi azaltmaktadır. Bunu da serum toplam antioksidan kapasitesi ile glutasyon peroksidaz aktivitesini artırarak gerçekleştirmektedir. Eikosapentaenoik asit, DHA'nın aksine apolipoprotein B içeren partiküllerin (LDL-K, VLDL-K gibi) oksidasyonunu engellemektedir (78).

Hipertrigliseridemili hastalarda EPA, yüksek duyarlılık C-reaktif proteini (hsCRP) DHA'ya kıyasla daha fazla azaltmaktadır. Buna karşılık, EPA+DHA kombinasyonunun, hsCRP seviyelerini değiştirmediği bilinmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, hsCRP'nin azaltılmasının EPA ve DHA arasında benzer olduğu gösterilmiştir (78). İki yağ asidinin arasındaki temel yapısal fark, DHA'nın EPA'ya kıyasla ek bir çift bağ ve iki karbona sahip olmasıdır. Bu durumda, membran lipidleri ile farklı etkileşim göstermektedirler. Örneğin, DHA ile karşılaştırıldığında EPA, reaktif oksijen türlerini daha verimli bir şekilde temizlemektedir. Bunu da, lipoprotein partiküllerine ve hücrel membranlara eklenerek gerçekleştirmektedir. Bunun aksine DHA, membran fosfolipidleri ile düzensiz ve stabil olmayan bir şekilde etkileşmektedir. Bu durum, DHA'nın EPA'ya göre antioksidan aktivitesinin daha az olmasını açıklamaktadır (79).

4.6.3.4. Roux-en-Y gastrik bypass

Bariyatrik cerrahinin inflamatuvar profili iyileştirdiği bilinmektedir. Bunu da anti-inflamatuvar sitokinleri (adiponektin ve IL-10) destekleyerek yapmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda özellikle RYGB'nin CRP, TNF- α , leptin ve resistin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (86).

Obezitenin bir proinflamatuvar durumu nasıl oluşturduğunu açıklamak için, çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Yağ dokusu genişledikçe, hipoksik bir durum oluşmaktadır. Hipoksi varlığında yağlanma, adipositlerde ve makrofajlarda glikojen

sentezi ve birikimine yol açmaktadır. Bu yaygın olmayan depolardaki glikojen birikimine bağı olarak, inflamasyon meydana gelmektedir (86).

Obezitede artmış pro-inflamatuvar ve azalmış anti-inflamatuvar adipo-sitokin üretimi gibi inflamatuvar sitokinlerin ve adipokinlerin ekspresyonu değişmektedir. Obez kişilerde CRP, IL-8 ve tümör nekroz faktör alfa (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) seviyeleri, obez olmayanlara göre daha yüksektir. Adiponektin gibi anti-inflamatuvar adipokinler, obezite ve buna bağı komplikasyonlara karşı koruyucudur. Pro-inflamatuvar adipokinlerden IL-6 ve IL-8 ise, inflamasyonun artmasında rol oynamaktadır (62).

Adipokinler, adipositler veya yağ dokusu tarafından salgılanan proteinlerdir. Bugüne kadar çok sayıda adipokin türü tanımlanmıştır. Bunlar; klasik sitokinler (adiponektin, adipsin, leptin, TNF- α , tümör büyüme faktörü-beta, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10), akut faz proteinleri (CRP, haptogloblin), kemokinler (monosit kemotaktik protein-1), lenfokinler (makrofaj göçü engelleyici faktör), kompleman sisteminin proteinleri (asilasyon uyarıcı protein), taşıma proteinleri (retinol bağlayıcı protein, kolesterol ester transfer proteini) ve diğere büyüme faktörleri (vasküler endotelial büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü)'dir (86).

4.6.4. İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve pankreas üzerindeki etkisi

4.6.4.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Pankreastaki adacık hücrelerinin yaklaşık %80'i β -hücreleridir. Bu hücrelerden en çok salgılanan hormon insülinidir. Pankreas β -hücrelerinde fruktoz taşıyıcıları (GLUT5) bulunmadığından, fruktoz tüketimiyle insülin salgısı uyarılamamaktadır. Bununla birlikte, glikoz seviyesi pankreastan insülin salınımının ana uyarıcı faktörüdür. β -hücrelerinin uzun süreli hasarı, α -hücre aktivitesini azaltarak glukagon salgılanmasında bir artışa yol açmaktadır. Pankreatik α -hücrelerinde glukagon reseptörlerinin aşırı ekspresyonu, glukagon ve glikoz ile uyarılan insülin salınımını iyileştirmektedir. Oksidatif stresin neden olduğu pankreas hasarı, β -hücrelerinden düşük seviyede insülin salınımını sağlamaktadır (84).

Fruktoz, insülin direncine neden olan insülin reseptörlerinin sayısını azaltmaktadır. Buna bağlı olarak, hepatik de novo lipogenez ve hepatik yağ asidi oksidasyonunun azalması, karaciğerde yağ birikimini sağlamaktadır. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinden serbest yağ asidi salınımının artması, iskelet kasında hücre içi lipid birikimi ve insülin direnci ile sonuçlanmaktadır. Fruktoz, hepatik glukoneogenezi artırabilir, serum glikoz seviyelerini yükseltebilir ve pankreasta β -hücre yetmezliğini teşvik edebilmektedir (3,73,87).

Fruktozun orta düzeyde kronik tüketimi sonucunda, iskelet kasında yağ birikebilmektedir. Buna bağlı olarak, periferik insülin duyarlılığı bozulmaktadır. Aynı zamanda hücre içi TG içeriğinin artması, diyabet riskini artıran lipotoksosite ve β -hücre yetmezliğiyle bağlantılıdır. Yüksek miktarda fruktoz tüketildiğinde ise, visceral ve ektopik yağ birikimine neden olmaktadır. Ayrıca fruktoz, protein ve amino asitlerle reaksiyona girip AGE oluşturarak tip 2 diyabet gelişmesinde rol oynamaktadır (28).

4.6.4.2. *Whey proteini*

Düşük glisemik indeksli diyetlerin tip 2 diyabete karşı koruyucu olabileceği ve yiyeceklere protein eklenmesinin glisemik indeksi azalttığı genel olarak kabul edilmektedir. Proteinlerin tokluk hiperglisemisini azaltma yetenekleri farklıdır. Süt proteinlerinin insülin salınımını uyardığı bilinmektedir. Bununla birlikte, whey proteinlerinin kazeinler veya diğer hayvan ve bitki proteinleri ile karşılaştırıldığında, daha insülinotropik olduğu gösterilmiştir (9,49). Whey proteinlerinin insülin salınımını artırması, Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinin aktive edilmesiyle gerçekleşir. Bu etkiyi lösin, izolösin, valin, lizin ve treonin amino asitleri sağlamaktadır. Bu amino asitlerin içinde en güçlü ve en iyi bilinen insülin salgılatıcı lösin (49).

4.6.4.3. Omega-3 yağ asidi

Diyetle alınan yağ asitleri, diyabetin başlangıcı ve ilerlemesi hakkında bilgi verebilen biyobelirteçlerdir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin metabolizması, çeşitli biyolojik süreçleri ve biyoaktif bileşiklerin üretimini tetiklemektedir. Yağ asitleri, insülin direnci ve tip 2 diyabetin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (88).

Omega-3 yağ asitleri, toplam adiponektin seviyelerini artırmaktadır. Adiponektin, insülin duyarlılığının düzenlenmesini enerji metabolizması ile birleştiren ve insülinin hem metabolik hem de vasküler etkilerini artıran yağdan türetilen bir salgı faktörüdür. Ayrıca yağ asidi oksidasyonunu artıran ve insülin direncini azaltan düzenleyici bir proteindir. Buna bağlı olarak, EPA ve DHA tip 2 diyabet insidansı ile ilişkilendirilmektedir (78,88,89). Ayrıca DHA inflamasyonu ve lipotoksititeyi önleyerek insülin duyarlılığını geri kazandırmaktadır (88).

Diyabet hastalarında, toplam omega-3 ve omega-6 yağ asidi miktarının çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durum, omega-6 yağ asidinin daha yüksek konsantrasyonda tüketilmesinden kaynaklanmaktadır. Omega-3 yağ asidi tüketiminin artması sonucunda ise, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi sağlanmaktadır. Bunu da, mitokondriyal yağ asidi β -oksidasyonunun artırılması, daha sonra da lipid birikiminin ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin azaltılması ile gerçekleştirebilmektedir. Bu mekanizma ile inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi sonucu, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi sağlanmaktadır (88).

4.6.4.4. Roux-en-Y gastrik bypass

Bariyatrik cerrahi, tip 2 diyabet yönetimi açısından, tıbbi veya yaşam tarzı müdahalelerinden daha yararlı bir araç olarak kabul edilmektedir (61,82). Bariyatrik cerrahinin çeşitli faydaları bildirilmiştir. Bunlar arasında diyabet remisyonu, insülin sekresyonu ve duyarlılığında iyileşme, daha az mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar yer almaktadır. Hastaların %60-90'ında bariyatrik cerrahi sonrası kısa süreli diyabet remisyonunun oluştuğuna dikkat edilmelidir (65). Takip süresi üç

yıldan daha uzun olan hastalarda tip 2 diyabetin remisyonunu sağlamada RYGB'nin önemli olduğu unutulmamalıdır (61).

Bariyatrik cerrahi sonrası meydana gelen glisemik kontrolün olası mekanizmaları için üç ana hipotez öne sürülmüştür (65):

- Birincisi; RYGB'den sonra azalmış bir ghrelin sekresyonunun iştahı ve besin alımını azaltabileceğini, glikoz toleransını artırabileceğini ve ghrelinin karşı düzenleyici hormonları uyarabileceğini öne süren **ghrelin hipotezi**,
- İkincisi; duodenumun besin temasından kaçınması ile diyabetin iyileştirildiği süreci öne süren **üst bağırsak hipotezi**,
- Üçüncüsü; kısaltılan bağırsağın, alınan besinlerin iletilmesini hızlandırdığını ve GLP-1 salınımını artırdığını ortaya koyan **alt bağırsak hipotezi**'dir.

Tip 2 diyabetin erken evrelerinde (hafif ve orta dereceli tip 2 diyabet) uygulanan cerrahi müdahale, uzun vadede diyabetin daha ciddileşmesini önleyebilmekte veya iyileşme sağlayabilmektedir. Tip 2 diyabetin ileri evrelerinde, remisyon oranının çok düşük olduğu bildirilmektedir. Bu yüzden erken müdahale önemlidir (61). İnsülin salgılanmasını artıran GLP-1 infüzyonu, glukagon salınımını baskıladığı için, diyabet remisyonunun hormonal bir aracısı olarak kabul edilmektedir (72).

Tip 2 diyabetin temel özelliklerinden biri olan kronik inflamasyon, yüksek seviyedeki inflamatuvar belirteçlerle karakterize edilmektedir. İnflamasyonla ilişkili olan bağırsak mikrobiyotası, tip 2 diyabetli hastalarda düzensizdir. Buna bağlı olarak kan ve dokularda lipopolisakkarit seviyeleri artmaktadır. Dolaşım sistemine geçen lipopolisakkaritler; IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar faktörlerin salgılanmasını teşvik ederek insülin direncini oluşturmaktadır (66).

4.6.5. Hiperürisemi

4.6.5.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Fruktoz, ürik asit seviyelerinde artışa neden olabilen tek doğal şekerdir. Fruktozun karaciğerden yoğun alımı ve fosforilasyonu, hücre içi ATP'yi tüketebilmektedir. Metabolik komplikasyonlara neden olacak şekilde ürik asidi artırmaktadır (45,90). Fruktozu fruktoz-1-fosfata dönüştüren fruktokinaz enzimi tarafından katalize edilen reaksiyonda negatif geri besleme sistemi olmadığından, bu reaksiyon ATP'nin inosin monofosfat (IMP)'a dönüşmesine neden olur. Böylece ürik asit oluşumunu sağlayan katabolik yolun aktive edilmesi sağlanır (35,91).

İnsanlarda, fruktoz yıkımının bir metaboliti olan ürik asit, karbonhidrat düzenleyici element bağlayıcı proteinin aracılık ettiği fruktokinazın transkripsiyonunu aktive eder. Bu nedenle ürik asit, adiposit fonksiyon bozukluğunu başlatarak metabolik sendroma neden olur. Ayrıca ürik asidin, nitrik oksit sentazı inhibe ederek, nitrik oksit üretimini azaltması sonucu kan basıncında artış meydana gelmektedir (35,37).

Ürik asidin aşırı artması oksidatif hasarı, düz kas hücre proliferasyonunu ve inflamatuvar kaskadın aktivasyonunu teşvik etmektedir. Ayrıca hiperürisemi; insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz ile bağlantılıdır (28).

4.6.5.2. Whey proteini

Whey proteini ile hiperürisemi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Tip 2 diyabeti olan obez hastalarda yapılan bir çalışmada, whey proteini tüketiminin ürik asit seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır (92). Ancak whey proteini desteği sağlanmış yüksek proteinli diyet sonucunda, serum ürik asit seviyelerinin yükseldiği de belirtilmektedir (93).

4.6.5.3. Omega-3 yağ asidi

İn vitro çalışmaları, omega-3 yağ asitlerinin ürik asit taşıyıcısı olan URAT1 (Urate transporter 1) inhibitörü olarak hareket etme potansiyeli olduğunu göstermiştir. Ancak insan çalışmalarında, omega-3 yağ asitlerinin, serum ürik asit üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Amerikan Romatoloji Derneği Rehberi (2020 American College of Rheumatology Guideline), omega-3 yağ asitleri ile serum ürik asit seviyeleri hakkında yorum yapmamaktadır (94).

4.6.5.4. Roux-en-Y gastrik bypass

Vücut ağırlığı artışının serum ürik asit seviyelerini artırdığı bilinmektedir. Vücut kütle indeksinin yükselmesinin, artmış hiperürisemi ve gut ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bariyatrik cerrahi sonrası vücut ağırlığı kaybına bağlı olarak, serum ürik asit seviyeleri ve gut atakları azalmaktadır (94). Yapılan bir çalışmada, bariyatrik cerrahi uygulanan hastalarda, postoperatif ilk ayda gut alevlenmesi insidansı daha yüksek iken, sonraki 12 ayda gut alevlenmeleri anlamlı olarak daha fazla azalmıştır (95).

Bu nedenle, vücut ağırlığı kaybının serum ürik asidin azaltılmasında, gut oluşumunun önlenmesinde ve alevlenme sıklığının düşürülmesinde yararlı etkileri olduğu görülmektedir.

4.6.6. Karaciğer hastalıkları ve karaciğer üzerindeki etkisi

4.6.6.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Diyetle alınan YFMS sadece kan lipidlerini değil aynı zamanda intrahepatik yağ içeriğini de artırmaktadır (22). Yağ asitlerinin alınması veya sentezlenmesi sonucu karaciğer hücrelerine yağ asidi girişi, yıkım sonucu karaciğer hücrelerinden çıkışını aştığında, hepatositlerde yağ birikimi olur. Fruktoz tüketimi ile ilişkili olarak hepatik de novo lipogenez ile VLDL-K ve TG sekresyon hızında artma, kan TG ekstrahepatik klirensinde azalma ve yağ asidi beta oksidasyonunun inhibisyonu gözlenmektedir (22,37,96).

Fruktozdan zengin diyetler, karaciğerde yağ birikimi ve fibrozis ile bağlantılıdır. Lipojenik yol genellikle daha az aktif olmasına rağmen, yüksek fruktoz tüketimi ile aktif hale getirilmektedir. Böylece artan fruktoz tüketimi, de novo lipogenezi indükleyerek VLDL-K sentezini artırmakta ve hepatik lipid oksidasyonunu azaltmaktadır. Hepatik fibrozis, fruktoz tarafından tetiklenen inflamasyon ile bağlantılıdır. Ektopik yağ birikimi, inflamatuvar süreçlere karşı hücreleri daha savunmasız hale getirir (28).

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun iyi huylu bir formu olan NAYKH, yetişkinlerin %2-3'ünü etkileyen nekroinflamatuvar bir durum olan daha ciddi hastalık olan alkolik olmayan steatohepatit (NASH)'e ilerleyebilmektedir. Daha sonra karaciğer yetmezliği ile siroz oluşabilmekte ve hepatoselüler karsinom riski artmaktadır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, yetişkinlerin yaklaşık %20-30'unu etkileyen ve obezitede görülen en yaygın karaciğer belirtisidir (37,85).

İnsan çalışmaları ve hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, karaciğerde lipid birikiminin kalp yetmezliği, obezite, diyabet ve metabolik sendromun patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu yüzden NAYKH için tedavi stratejileri, insülin duyarlılığını iyileştirmeyi ve metabolik risk faktörlerini değiştirmeyi veya karaciğeri oksidatif stresten korumayı amaçlamaktadır. Bu nedenle karaciğer yağlanmasını iyileştiren besinlerin keşfi ilgi çekmektedir (85).

Karaciğerde yağ birikimi, artan hepatik de novo lipogenez ve/veya bozulmuş yağ asidi β -oksidasyonundan kaynaklanabilmektedir (96,97).

Fruktoz tüketimi ile karaciğer hasarı arasındaki ilişki, reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimine bağlıdır. Fruktoz metabolizması, hepatotoksik AGE üreterek glikoza kıyasla daha fazla ROS üretmektedir. Ayrıca aşırı fruktoz tüketimine bağlı olarak ürik asit seviyelerinin artması sonucunda da ROS üretiminin indüklendiği bilinmektedir (28).

Yapılan büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda fruktoz tüketimi ile NAYKH arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (98-100). Kemirgenlerde yapılan çalışmada, fruktoz tüketiminden sonra karaciğer dokusunda periportal bölgelerde fokal inflamasyon, periportal alanda makroveziküler steatozis ile

makroveziküler ve mikroveziküler steatozis gibi çeşitli histolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir (37).

Son kanıtlar, fruktozun aşırı derecede lipojenik bir substrat olduğunu göstermiştir. Ayrıca intrahepatik inflamatuvar sürecin bağırsak mikroflorası ve iştah üzerinde olumsuz etkileri vardır. Glikozun aksine, fruktoz karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğramaktadır. Buna bağlı olarak, önemli ölçüde insülin salgılanmasını sağlamaz. Birçok çalışma, fruktozun bağırsak florasında disbiyoz ve bakteri üremesine yol açtığını göstermiştir. Ayrıca fruktoz, bağırsak bariyerini oluşturan enterositler arasındaki sıkı bağlantılar üzerindeki etkileri ile geçirgenliğin artmasına ve karaciğere endotoksemik uyarının artmasına neden olmaktadır. Bu endotoksemik stimülasyon, inflamasyonu aktive ederek karaciğer hasarına yol açmaktadır. Ek olarak, fruktozun karaciğer fibrozunu artırdığı da gösterilmiştir (101).

4.6.6.2. *Whey proteini*

Whey proteinlerinin antioksidan özellikleri bilinmesine rağmen, whey proteini konsantrasyonunun kullanımına bağlı olarak karaciğer oksidatif stresini indüklediğini gösteren çalışmalar da vardır. Ayrıca karaciğer glikokonjugatların katabolizmasını artırabildiği ve hepatositlerin morfolojisini değiştirebildiği gösterilmiştir (102). Glutasyon eksikliği, karaciğer hasarına ve hatta steatohepatite yol açan bir risk faktörüdür. Whey proteini, glutasyon sentezini uyararak bu potansiyel hasarı hafifletebilmektedir. Whey proteini desteği ile NASH'li hastalarda, plazma glutasyon seviyeleri hızla artabilmektedir. Ayrıca karaciğer fonksiyonlarını ve biyokimyasal bulguları iyileştirebilmektedir. Ek olarak, karaciğerdeki TG ve kolesterol seviyelerinde azalma gözlenmektedir (47,49,85).

4.6.6.3. Omega-3 yağ asidi

Omega-3 yağ asidi desteği karaciğer fonksiyonlarını ve yağlanmasını iyileştirebilmektedir (103). Mevcut kanıtlar, omega-3 yağ asidi desteğinin, NAYKH'nin erken evrelerinde etkili olabileceğini bildirmektedir. Ancak hastalığın daha şiddetli evrelerindeki kişilerde etkili olamayacağını göstermektedir (104).

Omega-3 yağ asitlerinin, NAYKH ve NASH üzerindeki etkinliği, karaciğer hastalığının ciddiyetine de bağlıdır. Ayrıca kullanılan omega-3 yağ asitlerinin bileşimi ve saflığından da etkilenmektedir. Ek olarak yapılan çalışmalar çoğunlukla hücre veya hayvan çalışmasıdır. Bu yüzden, insan çalışmaları yetersiz olduğu için tutarsız sonuçlar mevcuttur (105).

4.6.6.4. Roux-en-Y gastrik bypass

Bariyatrik cerrahi geçiren obez hastalarda NAYKH prevalansı, vakaların %95'e varan kısmında tanımlanmıştır. Cerrahi sonrası vücut ağırlığında görülen azalma, NAYKH'yi iyileştirmektedir. Ayrıca NASH ve siroza ilerleme olasılığını da azaltmaktadır (106-108).

On yıl süren geniş bir prospektif müdahale çalışmasında bariyatrik cerrahinin, karaciğer enzimlerini düşürdüğü ve NAYKH'yi olumlu etkilediği gösterilmiştir (109). Histolojik olarak, bariyatrik cerrahi sonrası NAYKH'nin derecesinin ve karaciğer fibrozisinin iyileştiği saptanmıştır. Bununla birlikte, bariyatrik cerrahiye takiben akut karaciğer yetmezliği veya önceden var olan karaciğer hasarının kötüleştiğine dair raporlar da bulunmaktadır (106).

4.6.7. Böbrek üzerindeki etkisi

4.6.7.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Fruktoz tüketimindeki artışla birlikte böbrek hastalıklarının prevalansı da artmaktadır. Buna bağlı olarak fruktoz içeren tatlandırıcıların aşırı tüketiminin buna neden olabileceği bildirilmektedir (90,97).

Fruktozla beslenen sıçanların böbreklerinde lipid birikiminin yanında, lipotoksisite sonucu organ hasarı oluşmaktadır. Lipotoksik hücresel disfonksiyon ve hasar, proinflamatuvar ve profibrotik faktörlerin salınımı gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşur (97). Hayvanlarda, fruktozla ilişkili hiperürisemi, glomerüler hipertansiyon ve renal hipertrofisi ile ilişkili bir metabolik sendrom oluşturur. Bunun sonucunda kreatinin klirensinde azalma ve proteinüride artış meydana gelmektedir (110).

Fruktoz tüketimi, aşırı tuz yükü ile uyumlu olarak renin ekspresyonunu baskılamaktadır. Fruktoza bağlı hipertansiyona daha fazla katkıda bulunabilecek böbrekten tuz atılımını azaltmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, fruktozun proksimal tübül anjiyotensin II'ye karşı duyarlı hale getirebileceğini ve böbrekten tuzun yeniden emilimini artırabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, proksimal tübül içindeki fruktokinaz aracılı fruktoz metabolizması, sodyum hidrojen değiştiriciyi (Slc9a3) aktive ederek tuzun yeniden emilimini artırabilmektedir (111-113).

Fruktozdan zengin beslenme bağırsakta tuz emilimini artırarak, böbrekte tuz atılımını azaltarak veya emilimini artırarak hipertansiyonu destekleyebilmektedir (111).

4.6.7.2. *Whey proteini*

Süt proteinlerinin, böbrek fonksiyonunun azalmasına karşı koruyucu olduğu literatürde belirtilmiştir (114).

Whey proteinlerinin bileşenlerinden laktoferrinden zengin beslenme sonucunda uzun süreli hipofaji gözlenmiştir. Whey proteini ve α -laktalbüminden zengin beslenildiğinde geçici hipofaji oluşmuştur. Proteinle zenginleştirilmiş diyetlerin hipofajik etkilerinin, genellikle tokluk hormonlarının salgılanmasının artmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu proteinlerin hipofajik etkilerinin, böbrek sağlığının korumasında etkili olduğu saptanmıştır (115).

4.6.7.3. Omega-3 yağ asidi

Omega-3 yağ asitleri, kronik böbrek hastalığını önlemeye yardımcı olabilecek anti-inflamatuvar, antitrombotik ve vasküler özelliklere sahiptir. Bu yüzden omega-3 yağ asidi desteğinin, özellikle tip 2 diyabet hastalarında kronik böbrek hastalığının gelişimini ve ilerlemesini önleme potansiyeli olabileceği bildirilmiştir (116).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, omega-3 yağ asidi desteğinin, albüminüriyi azalttığını ancak eGFR üzerinde anlamlı etkileri olmadığı ileri sürülmüştür (117).

4.6.7.4. Roux-en-Y gastrik bypass

Morbid obezite, böbrek hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. İnflamasyon ve düzensiz adipositokinlerin her ikisinin de böbrek üzerinde olumsuz etkileri olduğu için, bu parametrelerin iyileştirilmesi gerekmektedir (118). Bariyatrik cerrahi geçiren kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada, eGFR'nin arttığı, leptin ve adiponektin seviyelerinin normalleştiği ve C-reaktif proteinin ameliyattan 12 ay sonra azaldığı bulunmuştur. Buna bağlı olarak, bariyatrik cerrahinin, böbrek fonksiyonunda çok fazla değişiklik yapmadığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği saptanmıştır. Ayrıca, özellikle RYGB sonrası, yağ ve kalsiyum emilimi azalabileceği için, hiperoksalüri ve böbrek taşı riskinin artması söz konusudur (119).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Araştırma Yeri ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışmada kullanılan *Wistar albino* sıçanlar aynı merkezden temin edilmiştir.

Çalışma protokolü ve deneysel yöntem 12.12.2019 tarihinde İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 38828770-604.01.01-E.64786 sayılı Etik Kurul Kararı ile onaylanmış olup, çalışma esnasında etik kurallara uyulmuştur.

Çalışmada 8 haftalık, ortalama 171,82 g (147-209 g) ağırlığında, 28 adet dişi *Wistar albino* türü sıçan kullanılmıştır. Sıçan sayısı literatüre göre, minimal seviyede tutulmuştur (120). Sıçanlar, eşit sayıda ve randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır. Grupların dağılımı Tablo 5.1.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1.1. Sıçan gruplarının dağılımı

Grup Adı	Grup Özelliği	n
G1	Kontrol	7
G2	Whey proteini	7
G3	Omega-3 yağ asidi	7
G4	Roux-en-Y gastrik bypass	7

n: sayı

Randomize ayrılan sıçanların kafesleri Resim 5.1.1’de gösterilmiştir.



Resim 5.1.1. Randomize ayrılan sıçanların kafesteki görünümü

Her bir sıçanın ağırlık artışı, biyokimyasal değerleri ve gavaj işlemlerinin takibi yapılmıştır. Sıçanların, birbirinden ayırt edilebilmesi için, kulaklarına küpe takılmıştır. Resim 5.1.2’de sıçanların kulağındaki küpeler gösterilmiştir.



Resim 5.1.2. Sıçanların kulaklarına takılan küpe örneği

5.2. Çalışmanın Genel Protokolü

Deney hayvanlarına uygulanan çalışma protokolü Tablo 5.2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 5.2.1. Çalışma protokolünün özeti

Standart sıçan yemi ve su (<i>ad libitum</i>) n= 28 (8 haftalık <i>Wistar albino</i> türü dişi sıçan)				
Randomize gruplandırma	G1 grubu (n=7) (Kontrol)	G2 grubu (n=7) (Whey proteini)	G3 grubu (n=7) (Omega-3 yağ asidi)	G4 grubu (n=7) (RYGB)
Kan alımı	Her gruptaki sıçandan 1 mL kan alındıktan sonra 10 dakika 2000xg’de santrifüj edilmiş ve analiz edilene kadar -20°C’de saklanmıştır.			
Obezite öncesi diyet müdahalesi (8 Hafta)	Standart sıçan yemi (<i>ad libitum</i>) + %20 YFMŞ-55 (içme sularına eklenmiştir.)			
Obezitenin değerlendirilmesi	Vücut ağırlığı ilk ağırlığa göre % olarak hesaplanmıştır. <ul style="list-style-type: none">• %10-15 arası artış orta dereceli obez• > %40 artış morbid obez			
Kan alımı	Her gruptaki sıçandan 1 mL kan alındıktan sonra 10 dakika 2000xg’de santrifüj edilmiş ve analiz edilene kadar -20°C’de saklanmıştır.			
Obezite sonrası diyet müdahalesi (4 hafta)	Standart sıçan yemi ve içme suyu (<i>ad libitum</i>) + Oral gavaj ile içme suyu verilmiştir.	Standart sıçan yemi ve içme suyu (<i>ad libitum</i>) + Oral gavaj ile Whey proteini (0,5 g/kg/gün) verilmiştir.	Standart sıçan yemi ve içme suyu (<i>ad libitum</i>) + Oral gavaj ile omega-3 yağ asidi (300 mg/kg/gün) verilmiştir.	Roux-en-Y gastrik bypass işlemi sonrası *Sıvı diyet (3 gün) *Katı diyet (3-30 gün) Katı beslenmeye geçtikten sonra standart sıçan yemi ve içme suyu (<i>ad libitum</i>) + Oral gavaj ile içme suyu verilmiştir.
Ötenazi	Her gruptaki sıçandan 1 mL kan alındıktan sonra 10 dakika 2000xg’de santrifüj edilmiş ve analiz edilene kadar -20°C’de saklanmıştır. Her sıçana ötenazi uygulandıktan sonra iç organları (karaciğer, böbrek ve pankreas) alınmış ve organ boyutu, lipid birikimi ve fonksiyonel değişiklikler açısından incelenmiştir.			
Serum Analizleri	Her bir sıçandan alınan kanlar için glikoz, insülin, toplam kolesterol, HDL-K, VLDL-K, AST, ALT, CRP, IL-6 ve ürik asit analizleri yapılmıştır.			

5.3. Sıçanlara Uygulanan Diyet Müdahalesi

Sıçanlar standart çevresel koşullarda (20-22°C sıcaklık, %55-65 nemli ortam ve 12 saat gece - 12 saat gündüz) tutulmuştur. Sıçanların tümüne, hazır pelet yemden oluşan standart diyet uygulanmıştır.

Kullanılan pelet yemin içeriği ve analitik bileşenleri Tablo 5.3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 5.3.1. Pelet yemin içeriği ve analitik bileşenleri

Bileşenler	Miktar	Birim
Ham protein	23,00	%
Ham yağ	5,50	%
Ham selüloz	3,50	%
Ham kül	8,00	%
Lizin	1,35	%
Metiyonin	0,45	%
Sistin	0,35	%
Kalsiyum	1,00	%
Fosfor	0,75	%
A Vitamin	25000	IU/kg
D Vitamini	4000	IU/kg
E Vitamini	80,00	mg/kg
Kolin	1700	mg/kg
Demir	100,00	mg/kg
Bakır	15,00	mg/kg
Çinko	120,00	mg/kg
Manganez	140,00	mg/kg
İyot	1,20	mg/kg
Pelet çapı	12	mm

Yüzde 20 oranında YFMŞ-55 (Tatsan®, Adana, Türkiye) eklenen içme suları sekiz hafta boyunca *ad libitum* içmeleri sonucu sıçanların obez olmaları sağlanmıştır. Alkolsüz içeceklerde yaygın olarak kullanılan şeker konsantrasyonuna (%13-15) karşılık geldiği için bu oranda verilmiştir (121). Kullanılan YFMŞ-55'nin %77,4'lük toplam katı madde içeriğinde %55,5 fruktoz, %39,5 glikoz bulunmaktadır.

Çalışmada kullanılan YFMŞ-55'in içeriği ve analitik bileşenleri Tablo 5.3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 5.3.2. YFMŞ-55'in içeriği ve analitik bileşenleri

	Bileşenler	Miktar	Birim
YFMŞ-55 İçeriği	Glikoz	39,5	%
	Fruktoz	55,5	%
	Kuru madde	77,4	%
	pH	3,71	
	SO	1,0	ppm
	Renk (Icumsa)	<20	
	Sülfat külü	<0,1	%

Çalışmada yer alan bütün gruptaki sıçanlar obez yapıldıktan sonra, *ad libitum* pelet yem ve içme suyu verilmiştir. Oral gavaj yoluyla G1 grubuna oral gavaj yoluyla içme suyu, G2 grubuna whey proteini (0,5 g/kg/gün) (51,102), G3 grubuna omega-3 yağ asidi (300 mg/kg/gün) (122-125) 4 hafta boyunca verilmiştir. Roux-en-Y gastrik bypass uygulanan G4 grubuna, enerji kısıtlaması (%50 oranında) yapılarak 3 hafta boyunca oral gavaj yoluyla içme suyu verilmiştir. Oral gavaj uygulamalarının tümü haftada üç kez yapılmıştır. Sıçanların yemek boruları tahriş olabileceği için, işlem her gün uygulanamamıştır. Cerrahi işlem sonrası G4 grubundaki sıçanlara oral gavaj uygulaması, sıçanların iyileşmeleri beklendiği için ilk hafta yapılmamıştır. G1 ve G4 gruplarında bulunan sıçanların aynı stresi yaşamaları için oral gavaj ile sadece içme suyu verilmiştir.

Çalışmada kullanılan omega-3 yağ asidi, balık yağı şurubu (Orzax®, İstanbul, Türkiye) şeklinde verilmiştir. İçeriği ve bileşimi Tablo 5.3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 5.3.3. Balık yağı şurubunun içeriği ve bileşimi

İçerik	Her 5 mL'de
Toplam Omega-3	1480 mg
EPA	740 mg
DHA	470 mg
Bileşimi	Balık yağı, doğal aroma verici, antioksidan: tokoferolce zengin ekstrakt (E vitamini) Trigliserit formda omega-3 içerir.

Çalışmada kullanılan whey proteininin amino asit içeriği Tablo 5.3.4'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 5.3.4. Whey proteininin amino asit içeriği

	Miktar
Alanin	4,5
Arjinin	2,0
Aspartik asit	9,0
Sistin	2,4
Glutamik asit	14,4
Glisin	1,3
Histidin	1,4
Izolösin**	5,3
Lösin**	8,9
Lizin*	8,7
Metiyonin*	1,9
Fenilalanin*	2,7
Prolin	5,1
Serin	4,4
Treonin*	5,5
Triptofan*	1,6
Tirozin	2,9
Valin**	4,9

*Esansiyel amino asit

**Dallı zincirli amino asit

Çalışmada kullanılan whey proteini (Barifit®, İstanbul, Türkiye) izole formundadır. İçeriği ve analitik bileşenleri Tablo 5.3.5'te gösterilmiştir.

Tablo 5.3.5. Whey proteininin içeriği ve analitik bileşenleri

İçerik	Whey proteini izolatı		
	Ayçiçeği lesitini		
	Miktar	Birim	
Analitik Bileşenler	Protein (kuru bazda)	90 (min)	%
	Yağ	2 (maks)	%
	Kül	3,5 (maks)	%
	Karbonhidrat	2,7 (maks)	%
	Nem	6 (maks)	%
	pH	6,2-6,6	-
	Beslenme Bilgisi (Her 100 g için)	Enerji	368
Protein		87	Nx6,38
Toplam yağ		1,0	g
-Doymuş yağ		0,6	g
-Çoklu doymamış yağ		0,0	g
-Tekli doymamış yağ		0,2	g
-Trans yağ		0,2	g
-Kolesterol		6	mg
-Toplam karbonhidrat		2,7	g
-Diyet lifi		-	-
-Şeker		2,7	g
-Eklenti şeker		0	g
Mikrobiyolojik Kriterler	Coliform	<20,000	cfu/g
	<i>E. coli</i>	<3	cfu/g
	Maya & küf	<100	cfu/g
	<i>S. aureus</i>	<10	cfu/g
	<i>Salmonella</i>	-	-
	<i>Listeria</i>	-	-

5.4. Hayvan Modellerinde Obezite Tanısının Konulması

Çalışmada vücut ağırlığı artışı kullanılarak obezite tanısı konulmuştur. Ağırlık artışı %40'tan fazla olanlar morbid obez olarak değerlendirilmiştir.

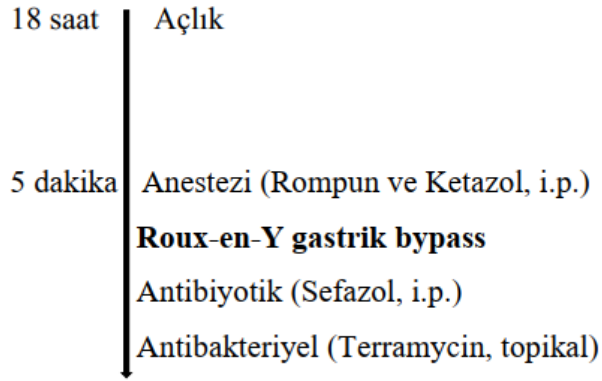
Çalışmanın başlangıcında her bir sıçanın ağırlığı ölçülerek kaydedilmiştir. Tüm gruplardaki sıçanların ağırlık ölçümleri haftada bir kez olacak şekilde sekiz kez ölçülmüştür.

5.5. Roux-en-Y Gastrik Bypass Uygulaması

Bariyatrik cerrahi, hem yiyecek alımında (özellikle ameliyattan hemen sonraki günlerde) hem de vücut ağırlığında azalmaya yol açmaktadır. Sekizinci haftanın sonunda sıçanlarda %40'tan fazla ağırlık artışı olan G4 grubundaki sıçanlara RYGB uygulanmıştır.

Sıçanlara uygulanan RYGB yönteminin protokolü aşağıda verilmiştir (Şekil 5.5.1).

Cerrahi öncesi



Şekil 5.5.1. Cerrahi öncesi uygulanan protokol

5.5.1. Cerrahi öncesi yapılan hazırlıklar

Cerrahi öncesi sıçanların kafeslerine yem konulmamıştır. On sekiz saat boyunca aç kalmaları sağlanmıştır. Sadece *ad libitum* olarak içme suyuna erişimleri sağlanmıştır.

Sıçanların anesteziye alınmaları için aşağıdaki maddeler kullanılmıştır:

- *Rompun* (%2 Rompun®; Bayer, İstanbul, Türkiye): Berrak, renksiz, enjeksiyonluk çözelti halinde olup bir mL'sinde 23,32 mg ksilazin hidroklorür ihtiva eder.
- *Ketasol* (%10 Ketasol®; Richter Pharma, Wels, Avusturya): Berrak, renksiz enjeksiyonluk çözelti olup her 1 mL'sinde 100 mg ketamine (hidroklorür olarak) ve 0,1 mg benzetonyum klorür ihtiva eder.

Bilinç kaybı oluşan sıçanlar, kuyruğu cerraha doğru olacak şekilde sırt üstü yatırılmıştır. Elleri ve ayaklarından sabitlenerek sternumundan kasıklarına kadar tüyleri traş edilmiştir. Tıraş edilen karın bölgesinin dezenfeksiyonu antiseptik solüsyon ile yapılmıştır. Bu antiseptik solüsyon %10 serbest iyot içeren, 10 g Polivinilpirolidon-iyot kompleksi içeren Batikon (Batticon®Solüsyon; Adeka, İstanbul, Türkiye)'dur.

5.5.2. Roux-en-Y gastrik bypassın uygulanması

Ameliyata alınan sıçana göğüs kemiğinden aşağı doğru bistüri ile, 4-5 cm'lik bir kesi açılmıştır. Altaki kas makasla kesilmiştir. Karın bölgesini ortaya çıkarmak için bir ekartör yerleştirilmiştir. Doku ve organların nemli tutulması için serum fizyolojik kullanılmıştır. Pilordan (mide ve ince bağırsak arasındaki bağlantı noktasından) başlayarak, %10-15 bağırsak uzunluğu mesafesinde kesilmiştir. Roux bacağı'nın sonunu işaretlemek için bağırsak boyunca %10-15'lik bir kısımda daha sütür yerleştirilmiştir. Dışarı çıkarılan midenin, ön ve glandüler mide olarak ikiye ayrılması için laparoskopik zımba kullanılmıştır. Burada kesi yapılarak mide poşu oluşturulmuştur. Kesilen bağırsağın distal kısmı, Roux bacağı'nı oluşturacak şekilde mide poşuna, proksimal kısmı ise biliopankreatik bacağı oluşturmak üzere jejunuma

anastomoz edilmiştir. Herhangi bir kaçak olmaması için, anastomoz bölgeleri kontrol edilmiştir. Bağırsaklar yavaşça karın boşluğuna geri konularak ekartör çıkarılmıştır. Bağırsak tıkanmasının önlenmesi için, normal anatomik konuma mümkün olduğunca yakın bir şekilde yeniden konumlandırılmıştır. Antibiyotik olarak intraperitoneal 0,5 mL Sefazolin (Sefazol®, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) (126) uygulandıktan sonra sürekli dikiş kullanılarak karın kası kapatılmıştır.

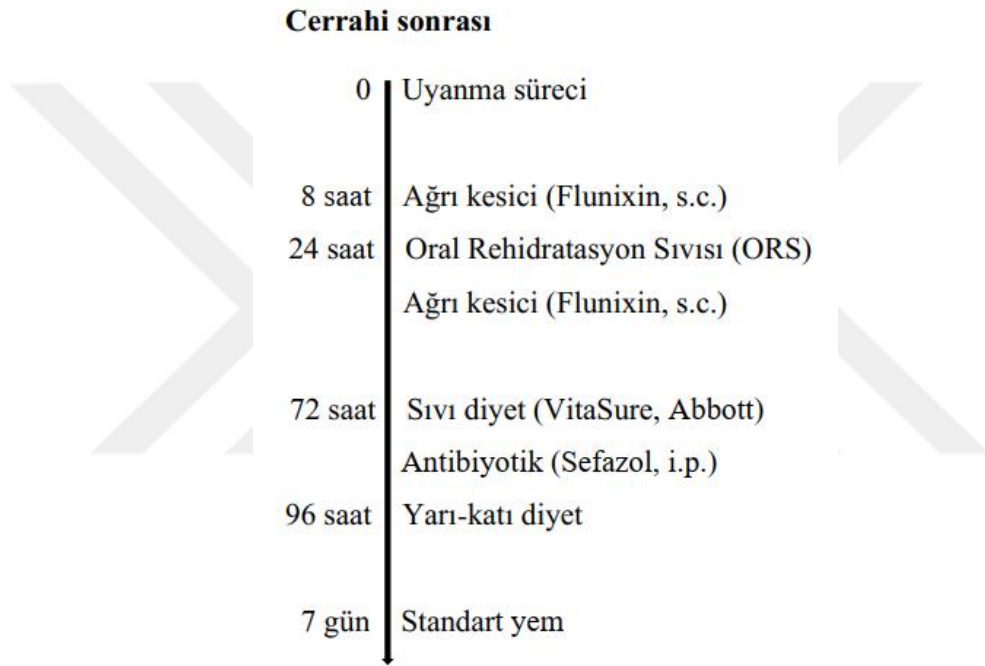
5.5.3. Cerrahi sonrası bakım

Cerrahi sonrası sıçanların gözlerine antibakteriyel merhem olan Teramisın (Terramycin®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) sürülmüştür. Sıçanlar uyanana kadar sıcak tutulmuştur (Resim 5.5.3.1). Uyandıklarında ağrı kesici olarak 0,3 mL'lik Flunixin Meglumine (Flumeglin®, Teknovet, İstanbul, Türkiye) ile 0,7 mL'lik serum fiyolojik karışımı subkutan olarak verilmiştir.



Resim 5.5.3.1. Cerrahi sonrası sıçanların uyanma dönemi

Cerrahi sonrası 24 saat boyunca sıçanların kafesine su ve yem konulmamıştır. Elektrolit dengesini sağlamak için 24-72. saatler arasında oral rehidratasyon sıvısı (126) verilmiştir. Cerrahiden sonraki 72-96. saatler boyunca sıvı diyet (VitaSure®; Abbott, İstanbul, Türkiye) uygulanmıştır (Resim 5.5.3.2). Cerrahi sonrası 96. saatte yarı-katı diyet [ezilmiş ve sulandırılmış standart pelet yem (Resim 5.5.3.3)] verilerek 7. günde tam katı diyete geçilmiştir. Cerrahi sonrası uygulanan protokol Şekil 5.5.3.1’de özetlenmiştir (11).



Şekil 5.5.3.1. Cerrahi sonrası uygulanan protokol



Resim 5.5.3.2. Cerrahi sonrası sıçanlara verilen sıvı diyet



Resim 5.5.3.3. Cerrahi sonrası sıçanlara verilen yarı-katı diyet

5.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizlerin Yapılması

Çalışmada üç kez juguler venden 1 mL kan örneği alınmıştır:

1. Hiçbir müdahale yapılmadan önce,
2. Sıçanlar obez olduklarında ve
3. Çalışmanın sonunda.

Kan alma işlemleri veteriner hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Kanları alınan sıçanlara izofluran (Isoflurane®, Adeka, İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulanmıştır.

Kan örneklerinin 30 dk'dan daha fazla oda ısısında bekletilmemesine özen gösterilmiştir. Alınan kan örnekleri +4°C'de 10 dk süreyle 2000xg'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra oluşan serum, otomatik pipet yardımıyla 1,5 mL hacimli eppendorf tüplere aktarılarak analiz edilene kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Biyokimyasal analizler Medipolitan Sağlık ve Eğitim Hizmetleri A.Ş.'ye ait Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Yapılan analizler; glikoz, insülin, toplam kolesterol, HDL-K, VLDL-K, AST, ALT, CRP, IL-6 ve ürik asittir.

5.7. İç Organların Alınması ve Çalışmanın Sonlandırılması

Çalışmanın sonunda ağırlık ölçümü yapılan tüm sıçanlar, İzofluran (Isoflurane, Adeka) ile anesteziye alınarak servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon sonrası her bir sıçanın karaciğeri, böbreği (sağ-sol) ve pankreası alınarak organların ağırlıkları tartılmıştır. Daha sonra formaldehit içerisine konularak organların sabitlenmesi sağlanmıştır. Organların histopatolojik değerlendirilmesinin yapılabilmesi için, hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyandıktan sonra mikroskop görüntüleri incelenmiştir.

5.8. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinin yapılması için SPSS versiyon 25.0 kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren verilerde One-Way-Anova ve normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Grupların varyansları homojen olduğunda Tukey testi, homojen olmadığında Tamhane testi kullanılarak gruplar arası farklar analiz edilmiştir.

Uygulanan farklı diyetlerin biyokimyasal parametreler üzerine olan etkilerinde normal dağılım gösteren verilerde Paired Samples Test, normal dağılım göstermeyen verilerde Wilcoxon Test yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı fark olarak kabul edilmiştir. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

5.9. Karşılaşılan Güçlükler

Çalışmamızda bazı güçlüklerle karşılaşmıştır. Bu güçlükler aşağıda verilmiştir:

- Biyokimyasal analizlerin yapılabilmesi için sıçanlardan en fazla 1 mL kan alınabilmektedir. Bu durum tek seferde analiz olanağı sunmuş ve araştırmak istediğimiz biyokimyasal parametreleri kısıtlamıştır.
- Dördüncü grupta yer alan sıçanlarda cerrahi işlem sonrası ölüm oranının fazla olması, çalışmamızın yürütülmesi ve sonrasında verilerin değerlendirilmesi açısından zorluk yaşanmıştır. Roux-en-Y gastrik bypass sonrası G4 grubundan üç sıçan operasyon sonrası kaybedilmiştir.
- Çalışmamızda obezite gelişimi sonrası kan alınabilmesi için tüm sıçanlar anesteziye alınmıştır. Anestezi sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle, G1 ve G3 gruplarından birer sıçan kaybedilmiştir. Kan alındıktan sonra ağırlık ölçümü yapılacağı sırada G2 grubundan bir sıçanın karın bölgesinde açık yara tespit edilmiştir. Yaranın kapatılması için dikiş yapılmadan önce anesteziye alınan sıçan, komplikasyon nedeniyle kaybedilmiştir. Buna bağlı olarak G1, G2 ve G3 gruplarındaki sıçanların sayısı 6'ya, G4'tekilerin sayısı ise 4'e düşmüştür.

6. BULGULAR

Bu çalışmada, YFMŞ-55 verilerek obez yapılan *Wistar albino* sıçanlarına uygulanan whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile RYGB işleminin, vücut ağırlığı ve biyokimyasal parametreler üzerindeki değişiklikler ile karaciğer, pankreas ve böbreklerde görülen histopatolojik değişimler araştırılmıştır.

6.1. Vücut Ağırlığı Değişimleri ve Obezitenin Değerlendirilmesi

Sıçanların vücut ağırlığı ortalamaları; çalışmanın başlangıcı (T1), sekiz haftalık YFMŞ-55 tüketimi sonrası (T2) ve dört haftalık müdahale aşaması sonrası (T3) olmak üzere 3 ayrı dönemde incelenerek Tablo 6.1.1’de gösterilmiştir.

Tüm dönemlerde, sıçanların ağırlıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.1.1. Sıçanların vücut ağırlığı değişimi

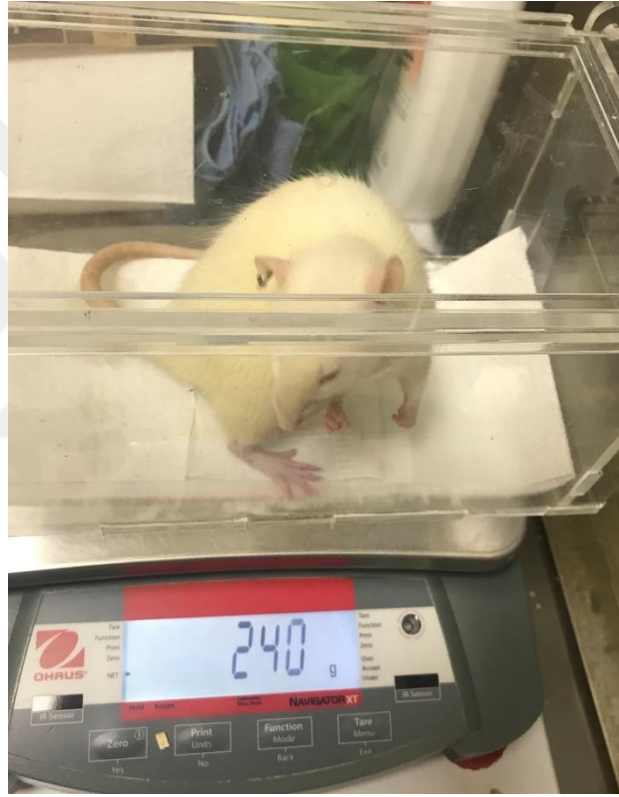
Gruplar Dönemler	G1 (g)	G2 (g)	G3 (g)	G4 (g)	p
T1 Sıçan sayısı	187,57±12,73 (174-212) n=7	193,57±14,62 (180-222) n=7	187,43±8,20 (176-200) n=7	188,29±9,38 (178-204) n=7	0,718*
T2 Sıçan sayısı	274,14±8,97 (264-290) n=7	279,57±18,62 (256-316) n=7	265,71±15,31 (247-293) n=7	266,14±16,30 (247-290) n=7	0,281*
T3 Sıçan sayısı	268,17±8,57 (253-275) n=6	272,83±23,42 (249-316) n=6	262,50±14,73 (241-276) n=6	268,75±24,60 (247-292) n=4	0,808*
Gruplarda bulunan sıçanların küpe numaraları	863 [¥] , 847, 848, 849, 850, 851, 852	853, 854, 856, 826, 827, 828 [¥] , 794	829, 830, 831, 834, 835, 860 [¥] , 774	838 [¥] , 840, 843, 845, 859 [¥] , 861 [¥] , 864	

*One way ANOVA

[¥]Kaybedilen sıçanlar

Tablo 6.1.2’de sıçanların haftalık vücut ağırlığı ortalamaları gösterilmiştir. Sekizinci hafta sonunda her grupta %40’tan fazla ağırlık artışı olduğu için morbid obez olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada yer alan tüm sıçanlarda obezite geliştikten sonra G1 grubuna içme suyu, G2 grubuna whey proteini, G3 grubuna omega-3 yağ asidi 4 hafta boyunca, G4 grubuna ise cerrahi sonrası içme suyu 3 hafta süresince oral gavaj yöntemiyle verilmiştir. Her gavaj öncesi ağırlık ölçümü yapılarak (Resim 6.1.1) değişen ağırlık ortalamaları Tablo 6.1.3’te gösterilmiştir.



Resim 6.1.1. Sıçanlarda gavaj öncesi ağırlık ölçümü

Tablo 6.1.2. Sıçanların sekiz haftalık ağırlık değişimleri

Hafta	G1		G2		G3		G4		p^a
	n	Ağırlık ortalaması (g)	n	Ağırlık ortalaması (g)	n	Ağırlık ortalaması (g)	n	Ağırlık ortalaması (g)	
0		187,57		193,57		187,43		188,29	0,718*
1		207,57		213,57		209,00		207,14	0,716*
2		223,71		230,14		221,86		222,00	0,575*
3		235,71		241,29		233,57		232,57	0,574**
4	7	245,14	7	253,57	7	242,71	7	243,29	0,420*
5		258,57		264,71		253,43		252,43	0,403*
6		266,43		273,57		258,71		262,43	0,349*
7		270,14		274,86		260,14		262,14	0,204*
8		274,14		279,57		265,71		266,14	0,281*
p^b		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
% Değişim		%46,46		%44,60		%40,31		%42,42	

*One way ANOVA **Kruskal-Wallis

n = sayı, p^a = gruplar arası istatistiksel karşılaştırma, p^b = grup içi Paired Samples T Testi

Tablo 6.1.3. Obez sıçanların gruplara göre ağırlık değişimleri

Ölçümler	G1		G2		G3		G4		p
	n	Ağırlık ortalaması (g)	n	Ağırlık ortalaması (g)	n	Ağırlık ortalaması (g)	n	Ağırlık ortalaması (g)	
1.	6	261,50	7	269,71	6	259,67	7	248,00	0,050*
2.	6	271,33	6	280,67	6	267,33	4	244,75	0,053*
3.	6	269,17	6	277,83	6	263,00	4	249,50	0,118*
4.	6	270,50	6	276,33	6	257,83	4	254,25	0,203*
5.	6	273,83	6	278,50	6	260,33	4	257,00	0,230*
6.	6	269,67	6	275,17	6	257,83	4	256,25	0,334*
7.	6	266,83	6	274,33	6	256,67	4	258,50	0,403*
8.	6	266,83	6	273,50	6	258,50	4	259,75	0,744**
9.	6	268,83	6	273,83	6	262,50	4	261,25	0,951**
10.	6	267,50	6	274,33	6	263,50	4	261,75	0,742*
11.	6	267,00	6	274,67	6	260,33	4	264,25	0,619*
12.	6	270,00	6	277,50	6	265,17	4	267,50	0,698*
13.	6	268,17	6	272,83	6	262,50	4	268,75	0,808*
Ağırlık değişimi		+6,67 g		+3,12 g		+2,83 g		+20,75	

*One way ANOVA

**Kruskal-Wallis

n = sayı

6.2. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmanın başında ve sekiz haftalık YFMŞ-55 kullanımı sonrası biyokimyasal parametrelerde görülen değişiklikler Tablo 6.2.1’de gösterilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, HDL-K seviyesinin G3 grubunda düşük olduğu ($p=0,038$); VLDL-K seviyesinin G1 grubunda azaldığı ($p=0,012$) ve G3 grubunda artış gösterdiği ($p=0,030$); AST değerinin ise G1 grubunda arttığı ($p=0,028$) belirlenmiştir.

Obez sıçanlara verilen whey proteini ve omega-3 yağ asidi ile RYGB sonrası biyokimyasal parametrelerde görülen değişiklikler Tablo 6.2.2’de değerlendirilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, whey proteini desteğinin HDL-K değerini azalttığı ($p=0,043$), ALT seviyesini ise artırdığı ($p=0,010$) belirlenmiştir. Omega-3 yağ asidi desteğinin toplam kolesterol seviyesini azalttığı ($p=0,016$), AST ve ALT değerlerini artırdığı (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,005$) tespit edilmiştir. Roux-en-Y gastrik bypass işleminin toplam kolesterol, VLDL-K ve ürik asit seviyelerini azalttığı (sırasıyla $p=0,019$; $p=0,001$; $p=0,004$) saptanmıştır.

Biyokimyasal bulgulardan glikoz, toplam kolesterol, HDL-K, VLDL-K, AST, ALT ve ürik asit seviyelerinin dönemlere ve gruplara göre değişimi Tablo 6.2.3’te gösterilmiştir.

Tablo 6.2.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun biyokimyasal parametrelere etkisi

Biyokimyasal parametreler	G1			G2			G3			G4		
	T1	T2	<i>p</i>	T1	T2	<i>p</i>	T1	T2	<i>p</i>	T1	T2	<i>p</i>
Glikoz (mg/dL)	142,51±9,10	134,57±5,07	0,053*	149,23±21,59	154,61±26,61	0,684*	144,04±7,66	155,83±21,35	0,184*	147,14±25,39	133,11±23,27	0,176**
Toplam Kolesterol (mg/dL)	61,70±6,63	55,91±9,31	0,089*	64,60±16,80	58,73±4,86	0,387*	57,43±8,15	55,86±9,92	0,751*	57,23±9,95	67,41±10,27	0,060*
HDL-K (mg/dL)	32,53±5,55	32,89±5,34	0,826*	33,60±7,45	33,41±2,10	0,949*	33,26±4,82	25,95±5,58	0,038*	34,00±8,12	33,76±6,50	0,959*
VLDL-K (mg/dL)	53,99±15,54	23,85±12,22	0,012*	38,05±19,20	30,78±9,19	0,490*	21,34±2,93	54,72±26,19	0,030*	19,80±8,34	55,98±14,08	<0,000*
AST (U/L)	74,64±9,71	90,43±13,02	0,028**	93,91±14,06	78,36±12,45	0,131*	93,33±14,78	91,60±34,58	0,553**	92,57±19,68	98,56±15,07	0,398**
ALT (U/L)	28,31±6,79	32,54±15,81	0,407*	26,27±6,50	24,91±1,76	0,600*	24,27±4,45	28,64±9,44	0,362*	29,30±7,04	28,27±5,45	0,762*
Ürik asit (mg/dL)	1,20±0,22	1,44±0,31	0,059*	1,57±0,61	1,17±0,23	0,077*	1,37±0,45	1,43±0,42	0,672*	1,49±0,69	1,63±0,11	0,620*

*Paired Samples Test **Wilcoxon Test

Tablo 6.2.2. Obez sıçanlarda whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile RYGB'nin biyokimyasal parametrelere etkisi

Biyokimyasal parametreler	G1			G2			G3			G4		
	T2	T3	<i>p</i>	T2	T3	<i>p</i>	T2	T3	<i>p</i>	T2	T3	<i>p</i>
Glikoz (mg/dL)	134,57±5,07	150,20±20,09	0,075**	154,61±26,61	139,12±15,02	0,383*	155,83±21,35	136,52±17,31	0,120*	133,11±23,27	138,30±18,90	0,313*
Toplam Kolesterol (mg/dL)	55,91±9,31	50,13±6,69	0,436*	58,73±4,86	52,87±9,77	0,305*	55,86±9,92	43,88±8,57	0,016*	67,41±10,27	45,25±7,35	0,019*
HDL-K (mg/dL)	32,89±5,34	29,25±3,93	0,291*	33,41±2,10	28,20±4,76	0,043*	25,95±5,58	24,43±5,82	0,452*	33,76±6,50	23,45±2,21	0,125*
VLDL-K (mg/dL)	23,85±12,22	30,45±7,08	0,064*	30,78±9,19	30,47±6,46	0,881*	54,72±26,19	29,12±8,69	0,099*	55,98±14,08	18,64±7,82	0,001*
AST (U/L)	90,43±13,02	79,67±13,65	0,316*	78,36±12,45	94,92±23,75	0,344*	91,60±34,58	119,70±20,29	0,014*	98,56±15,07	112,03±22,75	0,276*
ALT (U/L)	32,54±15,81	29,33±3,46	0,717*	24,91±1,76	36,73±7,29	0,010*	28,64±9,44	40,65±10,28	0,005*	28,27±5,45	37,68±9,97	0,321*
Ürik asit (mg/dL)	1,44±0,31	0,98±0,20	0,024*	1,17±0,23	1,18±0,27	0,603*	1,43±0,42	1,08±0,16	0,285**	1,63±0,11	0,95±0,21	0,004*

*Paired Samples Test **Wilcoxon Test

Tablo 6.2.3. Biyokimyasal bulguların dönemlere ve gruplara göre değişimi

		G1	G2	G3	G4	p
Glikoz (mg/dL)	T1	142,51±9,10 (131,90-153,80)	149,23±21,59 (124,40-192,60)	144,04±7,66 (132,80-156,10)	147,14±25,39 (122,60-200,30)	0,892*
	T2	134,57±5,07 (125,70-139,80)	154,61±26,61 (128,60-192,90)	155,83±21,35 (128,60-185,30)	133,11±23,27 (108,50-165,40)	0,086*
	T3	150,20±20,09 (134,00-189,80)	139,12±15,02 (124,00-167,40)	136,52±17,31 (115,80-161,30)	138,30±18,90 (114,90-160,70)	0,527**
Toplam kolesterol (mg/dL)	T1	61,70±6,63 (53,00-71,90)	64,60±16,80 (46,90-90,30)	57,43±8,15 (48,20-71,20)	57,23±9,95 (40,30-69,00)	0,548*
	T2	55,91±9,31 (45,00-69,10)	58,73±4,86 (51,90-65,90)	55,86±9,92 (40,80-71,40)	67,41±10,27 (50,30-79,80)	0,071*
	T3	50,13±6,69 (41,50-59,70)	52,87±9,77 (42,10-66,40)	43,88±8,57 (35,30-56,30)	45,25±7,35 (39,30-54,40)	0,259*
HDL kolesterol (mg/dL)	T1	32,53±5,55 (22,60-40,50)	33,60±7,45 (24,20-42,90)	33,26±4,82 (27,20-40,40)	34,00±8,12 (21,30-44,90)	0,979*
	T2	32,89±5,34 ^a (25,20-38,70)	33,41±2,10 ^b (30,40-37,00)	25,95±5,58 ^{abc} (18,80-33,20)	33,76±6,50 ^c (24,90-42,50)	0,040*
	T3	29,25±3,93 (24,50-35,40)	28,20±4,76 (23,10-34,90)	24,43±5,82 (17,10-33,10)	23,45±2,21 (21,20-25,40)	0,149*
VLDL kolesterol (mg/dL)	T1	53,99±15,54 ^{ab} (30,98-71,60)	38,05±19,20 (14,56-63,00)	21,34±2,93 ^a (17,76-25,00)	19,80±8,34 ^b (11,54-35,92)	0,000*
	T2	23,85±12,22 ^{cd} (11,68-47,58)	30,78±9,19 ^e (17,26-40,34)	54,72±26,19 ^c (28,98-102,84)	55,98±14,08 ^{de} (31,44-77,54)	0,002*
	T3	30,45±7,08 (22,80-39,96)	30,47±6,46 (23,84-39,22)	29,12±8,69 (17,66-38,34)	18,64±7,82 (11,12-29,56)	0,089*
AST (U/L)	T1	74,64±9,71 ^{abc} (61,40-87,60)	93,91±14,06 ^a (75,00-116,50)	93,33±14,78 ^b (81,50-124,10)	92,57±19,68 ^c (77,10-134,80)	0,034**
	T2	90,43±13,02 (79,30-119,00)	78,36±12,45 (62,80-96,10)	91,60±34,58 (57,70-154,10)	98,56±15,07 (79,60-121,70)	0,357*
	T3	79,67±13,65 ^d (64,70-96,20)	94,92±23,75 (64,50-125,00)	119,70±20,29 ^d (84,60-142,20)	112,03±22,75 (91,60-137,50)	0,016*
ALT (U/L)	T1	28,31±6,79 (20,20-40,30)	26,27±6,50 (18,20-39,50)	24,27±4,45 (18,50-33,10)	29,30±7,04 (19,30-39,80)	0,415**
	T2	32,54±15,81 (17,50-63,30)	24,91±1,76 (22,30-27,50)	28,64±9,44 (15,40-44,40)	28,27±5,45 (17,90-34,00)	0,542*
	T3	29,33±3,46 (25,00-33,10)	36,73±7,29 (29,80-49,10)	40,65±10,28 (21,80-51,40)	37,68±9,97 (28,90-49,40)	0,131*
Ürik asit (mg/dL)	T1	1,20±0,22 (0,90-1,50)	1,57±0,61 (0,90-2,60)	1,37±0,45 (0,90-2,00)	1,49±0,69 (0,90-2,90)	0,763**
	T2	1,44±0,31 (1,10-2,00)	1,17±0,23 ^a (0,80-1,50)	1,43±0,42 (1,10-2,10)	1,63±0,11 ^a (1,50-1,80)	0,036**
	T3	0,98±0,20 (0,70-1,20)	1,18±0,27 (0,90-1,60)	1,08±0,16 (0,80-1,20)	0,95±0,21 (0,70-1,20)	0,431**

*One way ANOVA **Kruskal-Wallis

Her bir satırdaki aynı üstel harfe sahip olan gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardır

6.2.1. Glikoz seviyelerinin değişimi

Serum glikoz seviyelerinde gruplar arası anlamlı düzeyde fark görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışmanın sonunda kontrol grubundaki sıçanların daha yüksek glikoz seviyesine sahip olduğu gözlenmiştir.

6.2.2. Toplam kolesterol seviyelerinin değişimi

Toplam kolesterol değerlerinde gruplar arası anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir. Omega-3 yağ asidi desteği ve RYGB sonrası toplam kolesterol seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$).

6.2.3. HDL-kolesterol seviyelerinin değişimi

Serum HDL-K seviyelerinde T2 döneminde gruplar arası anlamlı düzeyde fark görülmüştür ($p<0,05$). Analiz sonuçlarına göre; T2 dönemindeki HDL-K değerlerinin, G3 grubundaki HDL-K seviyesinin, G1 ($p=0,023$), G2 ($p=0,016$) ve G4 ($p=0,012$) gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın sonunda elde edilen HDL-K seviyesinin ise kontrol grubunda daha yüksek olduğu ($p>0,05$) tespit edilmiştir.

6.2.4. VLDL-kolesterol seviyelerinin değişimi

Serum VLDL-K değerlerinde T1 ve T2 dönemlerinde gruplar arası anlamlı düzeyde fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Analiz sonuçlarına göre; T1 döneminde G1 grubundaki VLDL-K seviyesinin, G3 ($p=0,008$) ve G4 ($p=0,003$) gruplarındakinden yüksek olduğu ($p<0,000$) tespit edilmiştir. T2 döneminde ise G1 grubundaki VLDL-K değerinin, G3 ($p=0,011$) ve G4 ($p=0,006$) gruplarındakinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca aynı dönemde G2 grubundaki VLDL-K seviyesinin, G4 grubundakinden ($p=0,037$) daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda elde edilen VLDL-K seviyesinin, RYGB grubunda en düşük olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

6.2.5. AST seviyelerinin değişimi

Çalışmada T1 döneminde G1 grubundaki AST değerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ($p=0,034$) tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda ise, G1 grubundaki AST değerinin G3 grubundakinden istatistiksel olarak daha düşük olduğu ($p=0,014$) saptanmıştır.

6.2.6. ALT seviyelerinin değişimi

Serum ALT seviyelerinde gruplar arası anlamlı düzeyde fark olmadığı görölmüştür ($p>0,05$). Çalışmanın sonunda belirlenen en yüksek ALT seviyesine, omega-3 yağ asidi desteğinin neden olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$).

6.2.7. Ürik asit seviyelerinin değişimi

Ürik asit seviyelerinin sadece T2 döneminde istatistiksel olarak farklı olduğu ($p=0,036$) saptanmıştır. Bu dönemdeki G2 ile G4 grupları kıyaslandığında RYGB'nin ürik asit seviyesini anlamlı ölçüde artırdığı ($p=0,002$) tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda elde edilen ürik asit değerine, whey proteini desteğinin neden olduğu gözlenmiştir.

6.2.8. CRP, IL-6 ve insülin seviyelerinin değişimi

En düşük saptama sınırında sonuç veren CRP (0,0 mg/L), IL-6 (1,5 pg/mL) ve insülin (0,2 uU/mL) değerleri değerlendirmeye alınmamıştır.

6.3. Sıçanların İç Organlarına Ait Bulgular

Çalışmada yer alan sıçanlar sakrifiye edildikten sonra karaciğer, pankreas ve böbrekleri (sağ-sol) alınarak histopatolojik değerlendirilmeleri yapılmıştır.

6.3.1. Karaciğere ait bulgular

Tablo 6.3.1.1'de gösterilmiş olan sıçan karaciğerlerinin ağırlık ortalamaları ve karaciğer indeksleri hesaplanıp değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark görölmemiştir ($p=0,803$). Whey proteini verilen G2 grubundaki bir sıçanın karaciğeri alınırken zarar gördüğü için değerlendirilmeye alınmamıştır. En

düşük karaciğer ağırlığına ve karaciğer indeksine sahip olan grubun omega-3 yağ asidi verilen grup olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 6.3.1.1. Sıçanların karaciğer ağırlıkları

	G1 (n=6)	G2 (n=5)	G3 (n=6)	G4 (n=4)	P
Karaciğer ağırlığı (g)	10,06±0,28 (9,65-10,41)	10,04±0,36 (9,75-10,61)	9,69±0,66 (8,87-10,77)	10,14±1,69 (8,38-12,40)	0,803*
Karaciğer indeksi (g)	3,76±0,19 (3,51-3,99)	3,81±0,20 (3,51-3,95)	3,69±0,19 (3,41-3,92)	3,76±0,38 (3,38-4,25)	0,881*

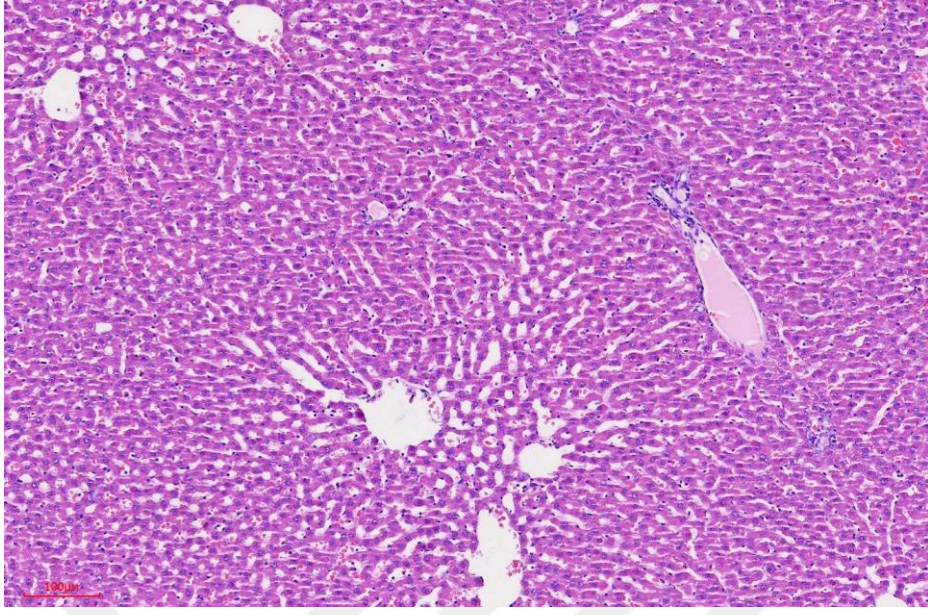
*One way ANOVA

Karaciğer indeksi: Karaciğer ağırlığı / (Sıçan ağırlığı x 100) (85)

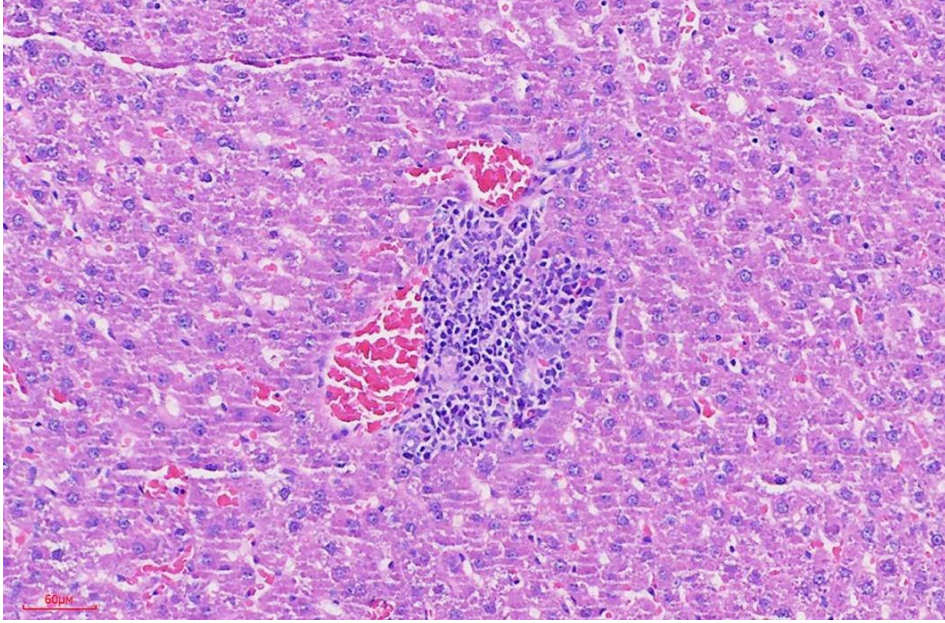
İncelenen karaciğer dokularının hiçbirinde yağlanma görülmemiştir. Şekil 6.3.1.1’de bir sıçanın normal karaciğer dokusu yer almaktadır.

Histopatolojik olarak incelendiğinde;

- Kontrol grubundaki bir sıçanda **mononükleer minimal inflamasyon** (Şekil 6.3.1.2),
- G3 grubundaki bir sıçanda **glikojenozis** (Şekil 6.3.1.3),
- G4 grubundaki iki sıçanda inflamasyon nedeniyle bir grup hepatosit kaybını gösteren **bileşik nekroz odakları** (Şekil 6.3.1.4 ve Şekil 6.3.1.5),
- G4 grubundaki bir sıçanda **fokal nekroz odağı** (Şekil 6.3.1.6) saptanmıştır.

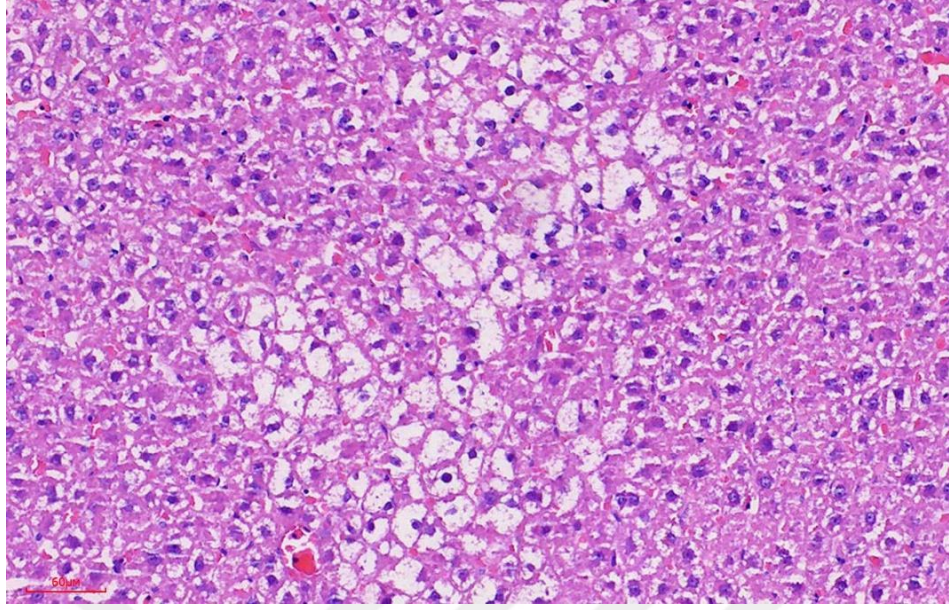


Şekil 6.3.1.1. Normal bir sıçan karaciğeri dokusu

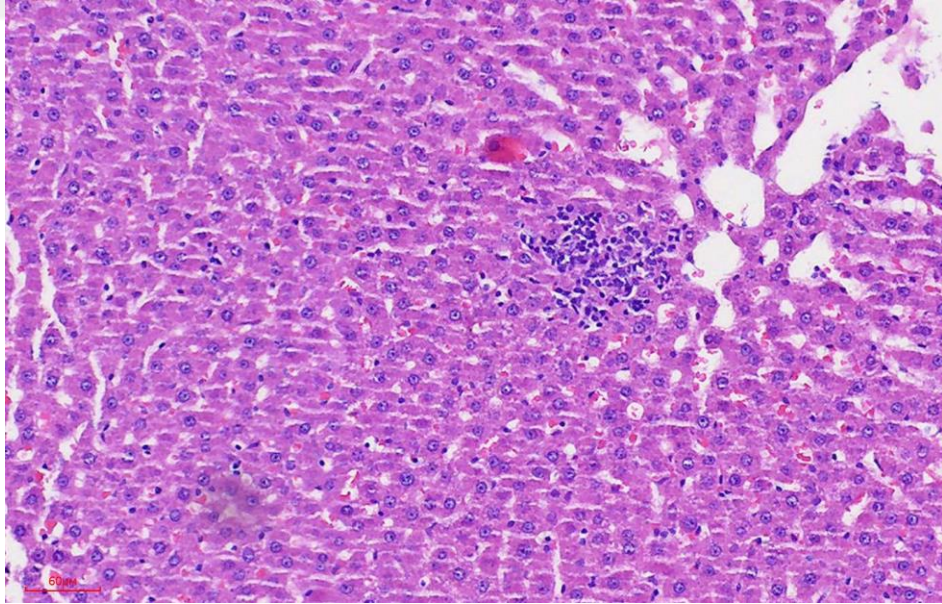


Şekil 6.3.1.2. Karaciğer mononükleer minimal inflamasyonu

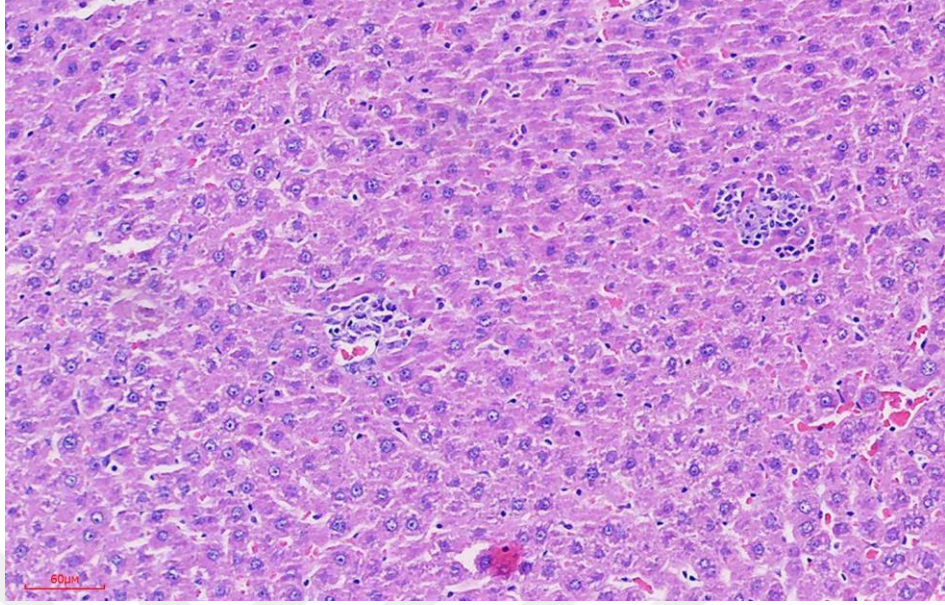
(G1 grubu – 849 nolu sıçan)



Şekil 6.3.1.3. Karaciğerde görülen glikojenezis
(G3 grubu – 774 nolu sıçan)

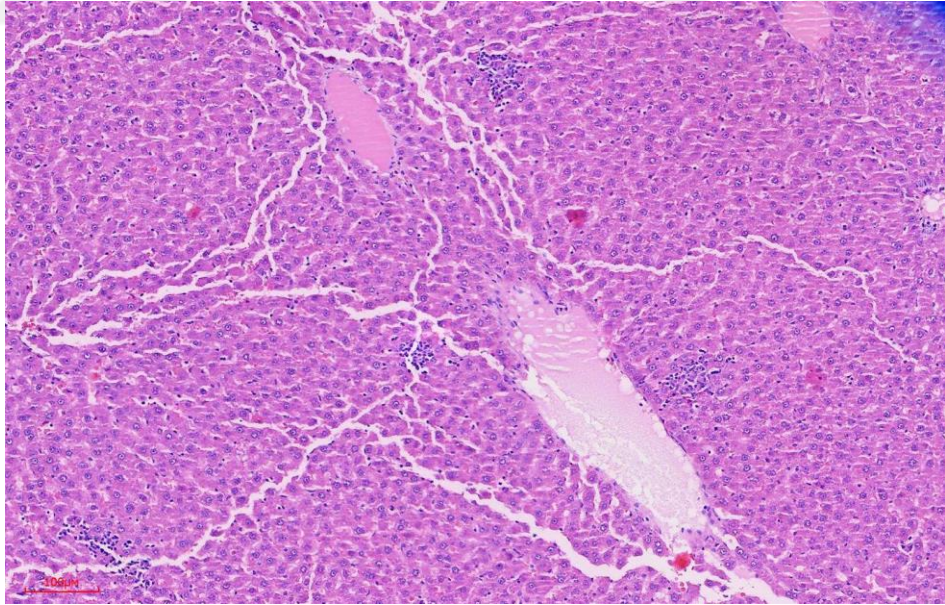


Şekil 6.3.1.4. Karaciğer bileşik nekroz odakları
(G4 grubu – 840 nolu sıçan)



Şekil 6.3.1.5. Karaciğer bileşik nekroz odakları

(G4 grubu – 843 nolu sıçan)



Şekil 6.3.1.6. Karaciğer fokal nekroz odağı

(G4 grubu – 845 nolu sıçan)

6.3.2. Böbreklere ait bulgular

Tablo 6.3.2.1’de verilmiş olan sol ($p=0,753$), sağ ($p=0,879$) ve toplam böbrek ($p=0,821$) ağırlıklarının gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür. Ancak sol, sağ ve toplam böbrek ağırlığının RYGB yapılan grupta en yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 6.3.2.1. Sıçanların böbrek ağırlıkları

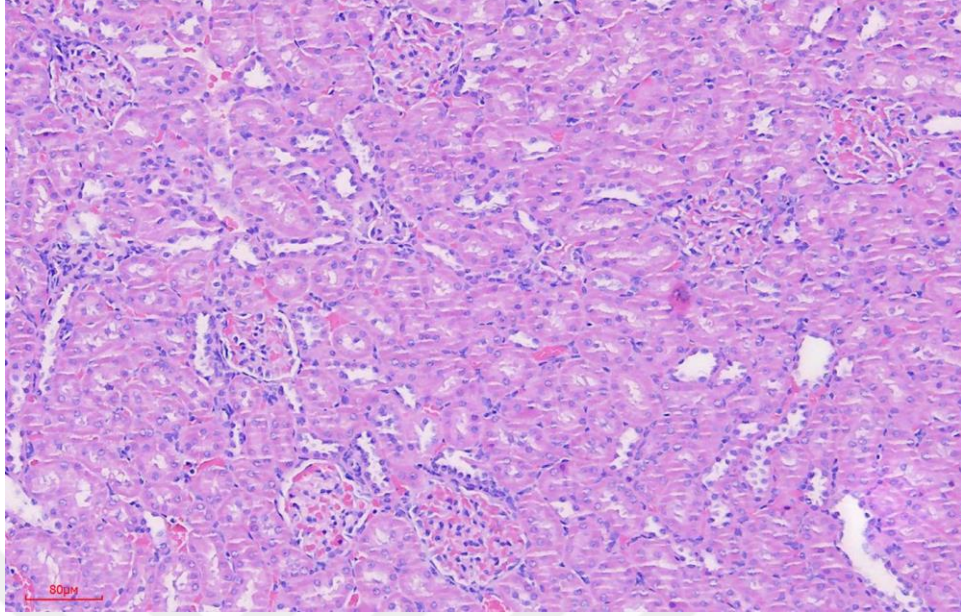
	G1 (n=6)	G2 (n=6)	G3 (n=6)	G4 (n=4)	P
Sol böbrek (g)	1,16±0,09 (1,06-1,27)	1,19±0,09 (1,09-1,32)	1,19±0,05 (1,12-1,25)	1,23±0,14 (1,08-1,38)	0,753*
Sağ böbrek (g)	1,22±0,10 (1,10-1,34)	1,23±0,11 (1,08-1,35)	1,24±0,09 (1,13-1,34)	1,27±0,16 (1,13-1,44)	0,879*
Toplam böbrek (g)	2,38±0,18 (2,16-2,60)	2,42±0,20 (2,20-2,66)	2,43±0,13 (2,28-2,58)	2,50±0,29 (2,21-2,75)	0,821*

*One way ANOVA

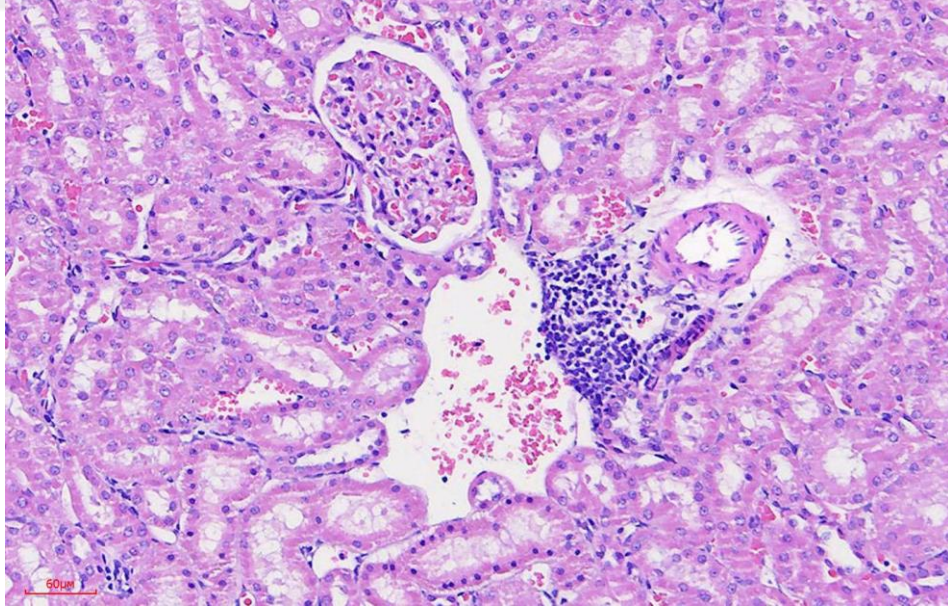
Şekil 6.3.2.1’de bir sıçanın normal böbrek dokusu gösterilmiştir.

Histopatolojik olarak incelendiğinde;

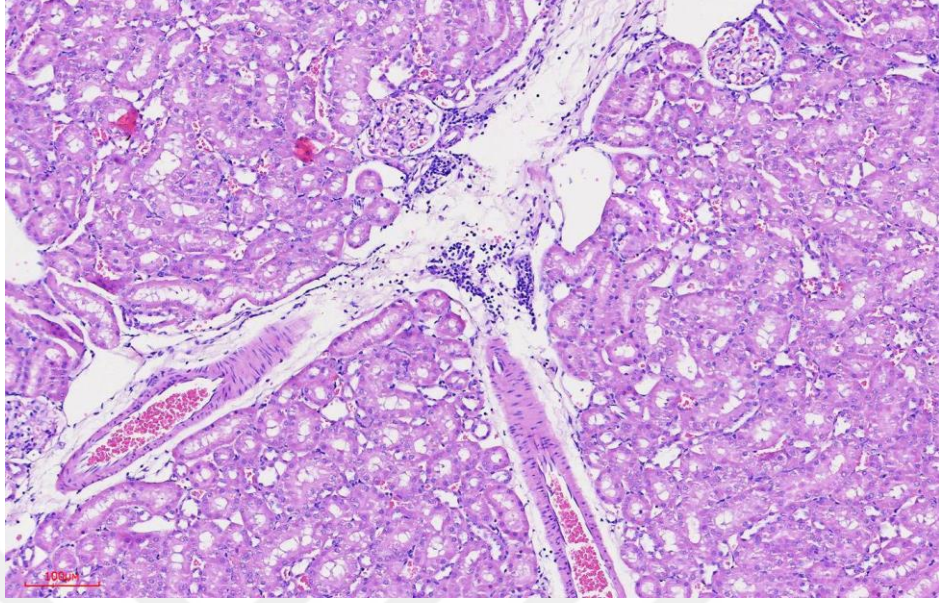
- G1 grubundaki dört sıçanda (Şekil 6.3.2.2, Şekil 6.3.2.3, Şekil 6.3.2.4 ve Şekil 6.3.2.5),
- G2 grubundaki bir sıçanda (Şekil 6.3.2.6),
- G3 grubundaki üç sıçanda (Şekil 6.3.2.7, Şekil 6.3.2.8 ve Şekil 6.3.2.9),
- G4 grubundaki iki sıçanda (Şekil 6.3.2.10 ve Şekil 6.3.2.11) *lenfositlerden oluşan fokal inflamasyon odakları* tespit edilmiştir.



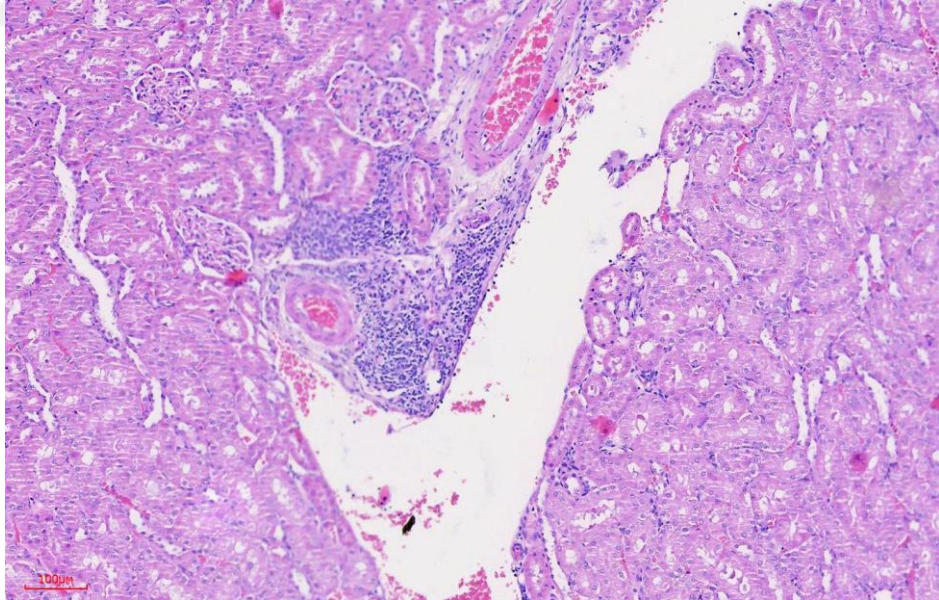
Şekil 6.3.2.1. Normal bir sıçanın böbrek dokusu



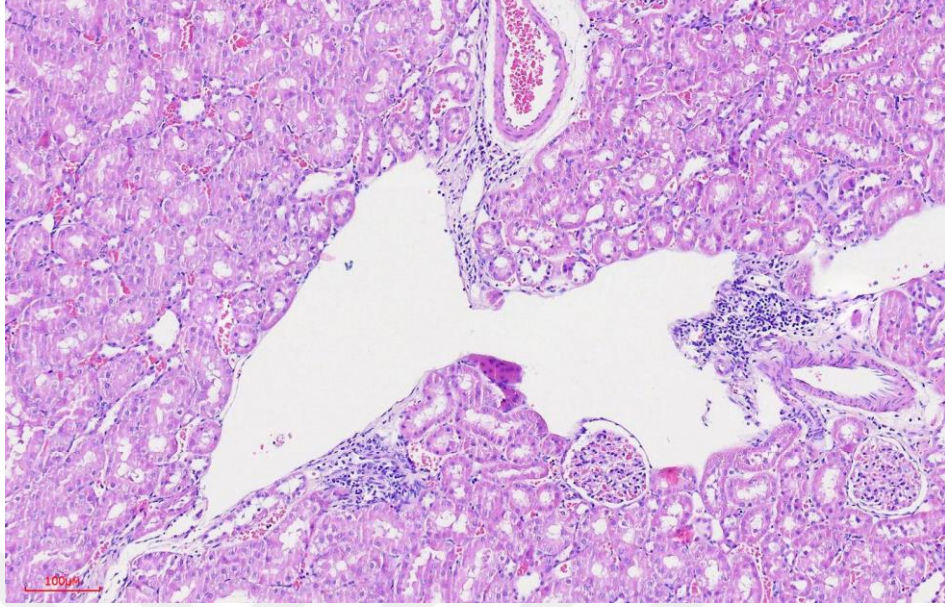
Şekil 6.3.2.2. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G1 grubu – 847 nolu sıçan)



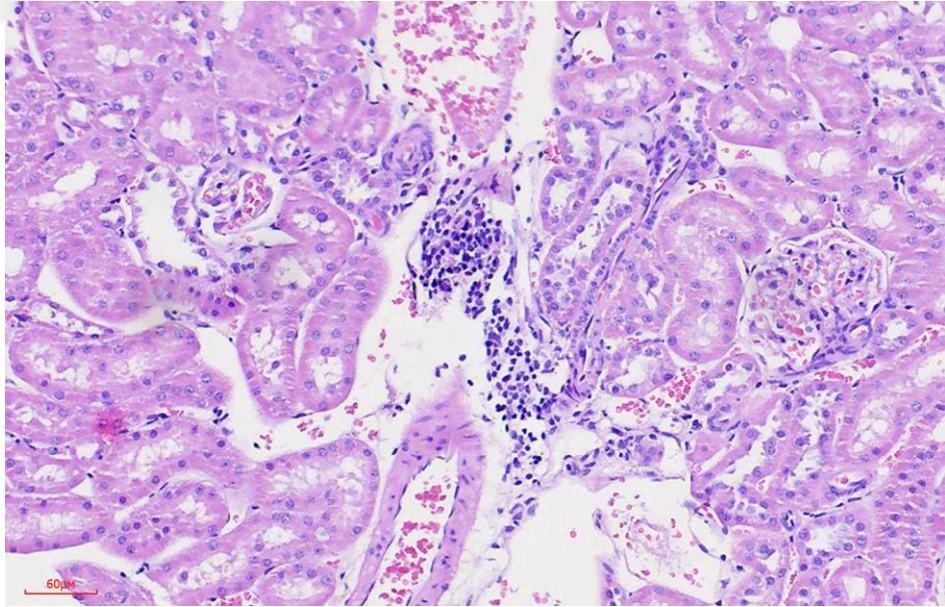
Şekil 6.3.2.3. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G1 grubu – 850 nolu sıçan)



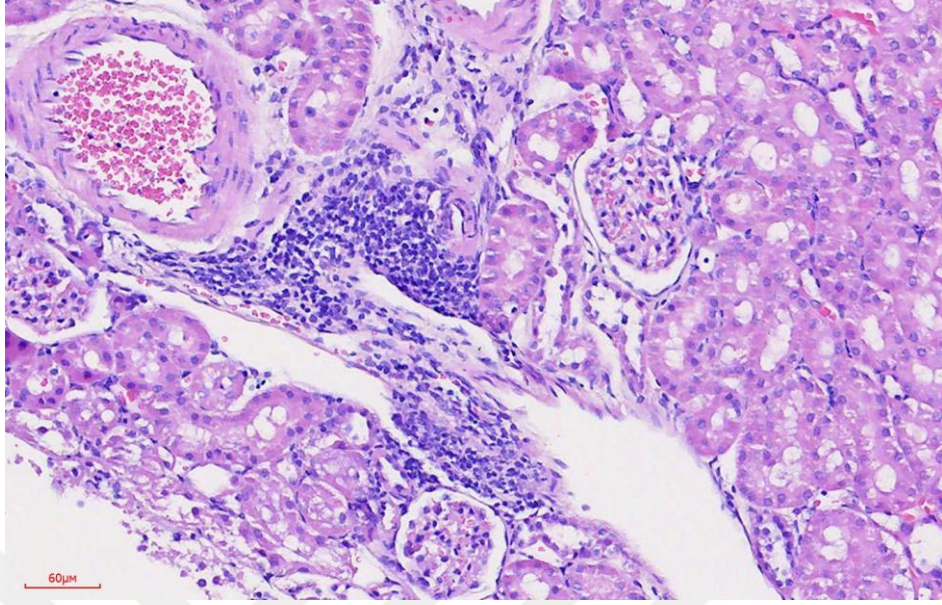
Şekil 6.3.2.4. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G1 grubu – 851 nolu sıçan)



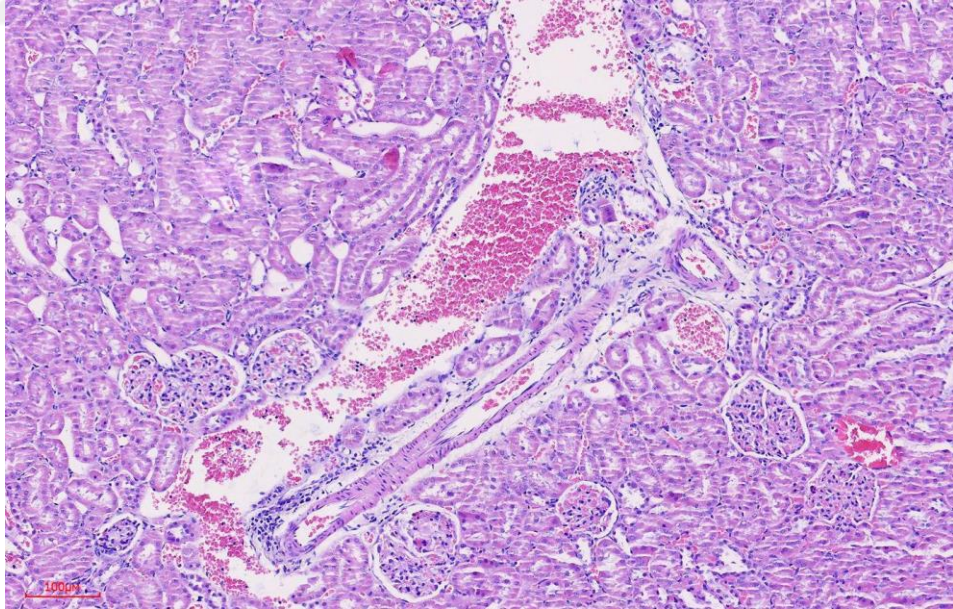
Şekil 6.3.2.5. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G1 grubu – 852 nolu sıçan)



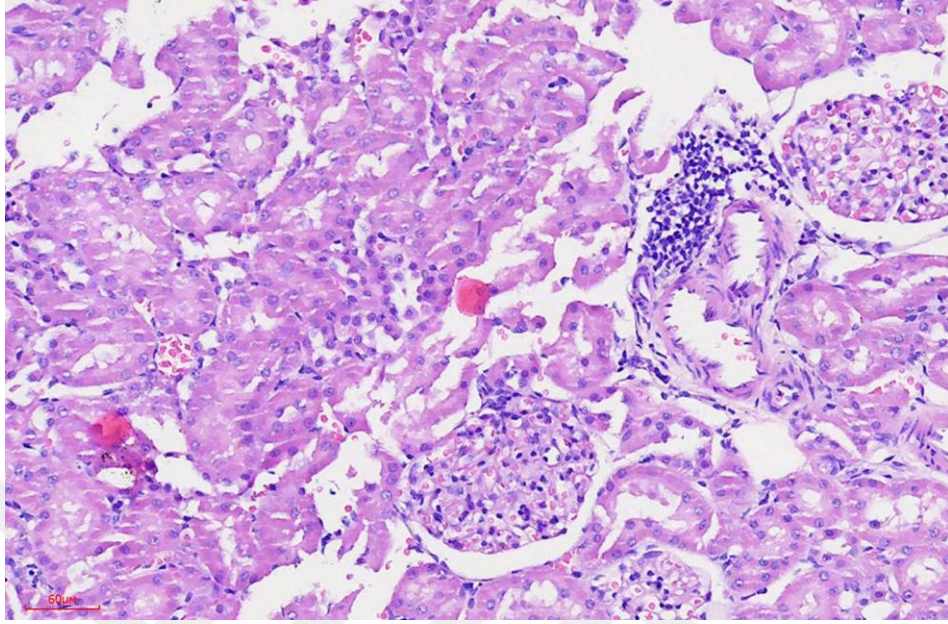
Şekil 6.3.2.6. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G2 grubu – 853 nolu sıçan)



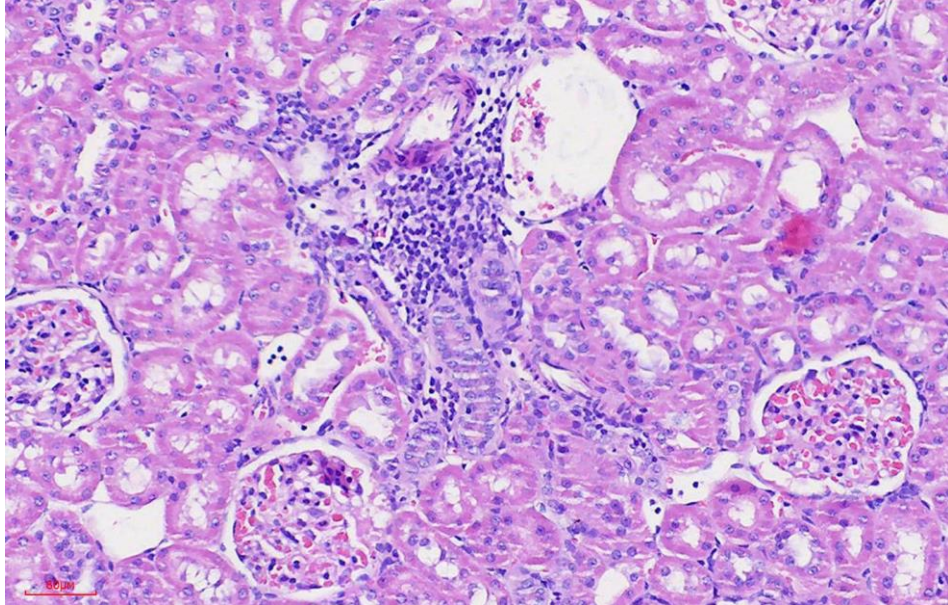
Şekil 6.3.2.7. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G3 grubu – 829 nolu sıçan)



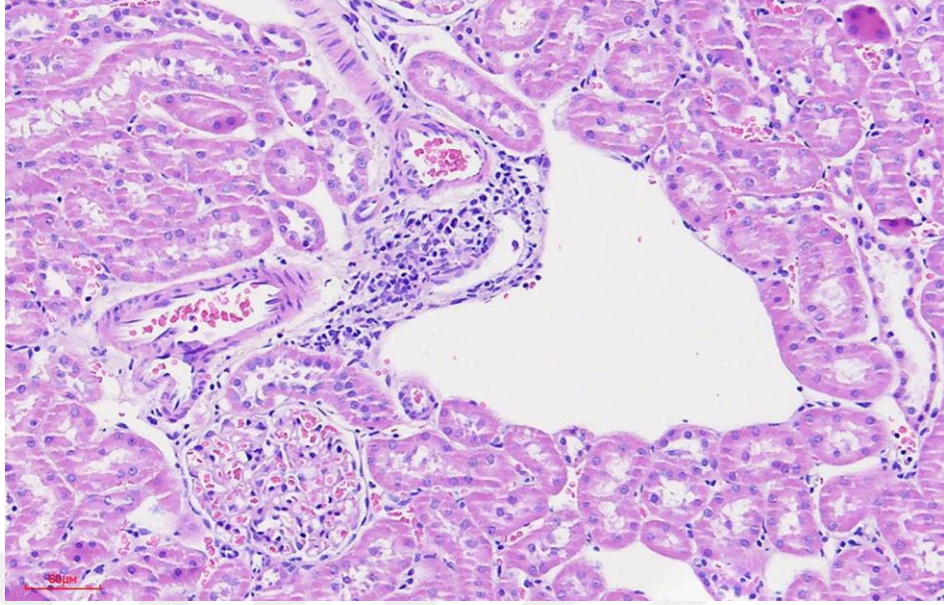
Şekil 6.3.2.8. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G3 grubu – 830 nolu sıçan)



Şekil 6.3.2.9. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G3 grubu – 774 nolu sıçan)



Şekil 6.3.2.10. Böbrekte fokal inflamasyon odakları
(G4 grubu – 843 nolu sıçan)



Şekil 6.3.2.11. Böbrekte fokal inflamasyon odakları

(G4 grubu – 845 nolu sıçan)

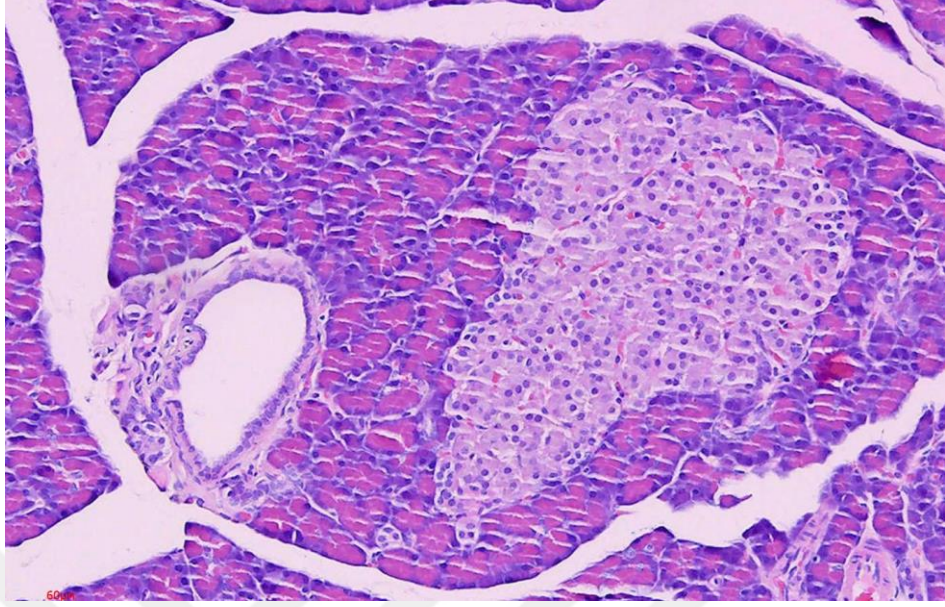
6.3.3. Pankreasa ait bulgular

Pankreasın etrafındaki yağlanmadan dolayı sınırları tam seçilemediği için ağırlık ölçümü yapılamamıştır. Bu yüzden sadece histopatolojik olarak değerlendirilebilmiştir.

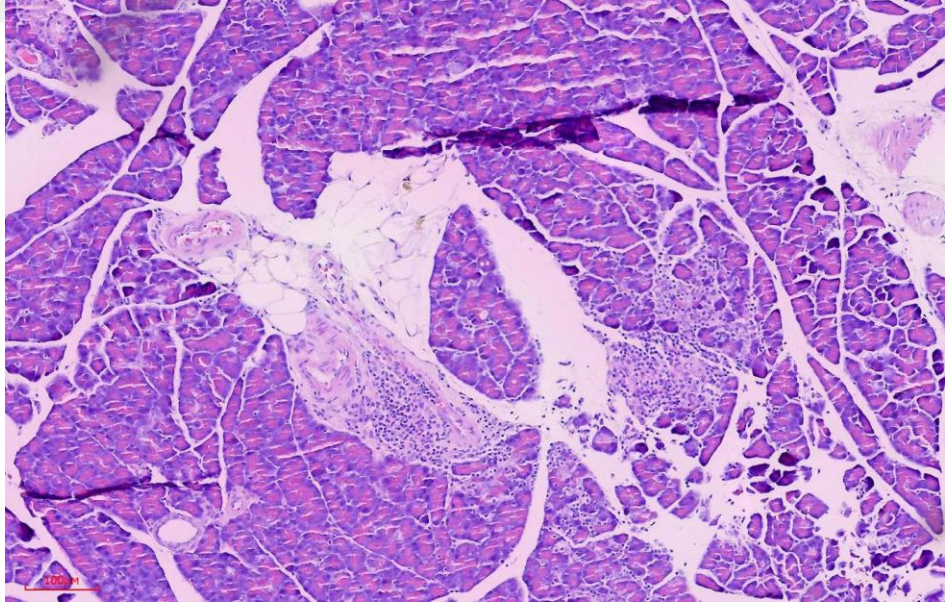
Şekil 6.3.3.1’de bir sıçanın normal pankreas dokusu gösterilmiştir.

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde;

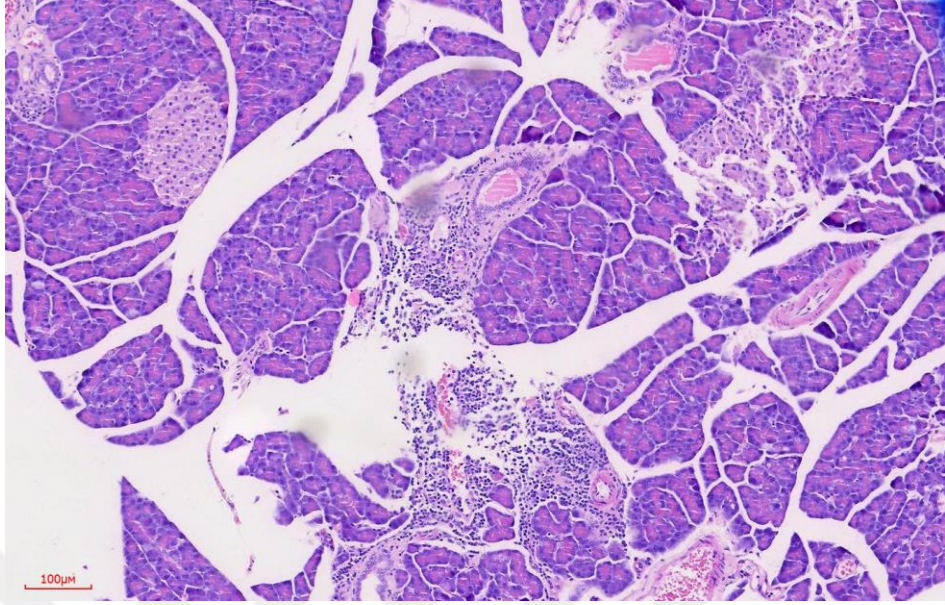
- G2 grubundaki iki sıçanda (Şekil 6.3.3.2 ve Şekil 6.3.3.3) *ekzokrin komponentte fokal kronik inflamasyon,*
- G3 grubundaki bir sıçanda (Şekil 6.3.3.4) *ekzokrin komponentte fokal kronik inflamasyon,*
- G4 grubundaki bir sıçanda *fokal asiner atrofi ve kronik inflamasyon odakları* (Şekil 6.3.3.5) saptanmıştır.



Şekil 6.3.3.1. Normal bir sıçanın pankreas dokusu

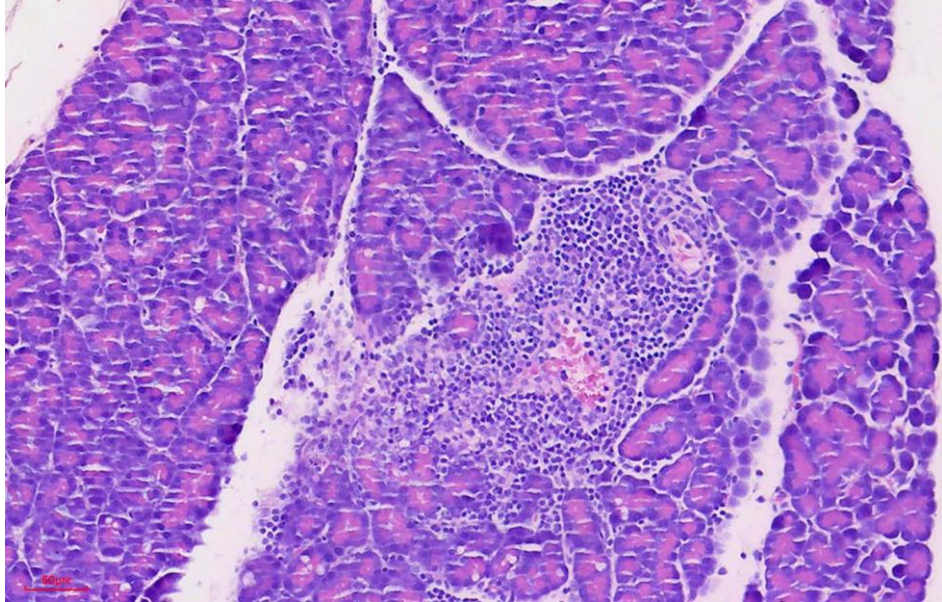


Şekil 6.3.3.2. Pankreasta fokal kronik inflamasyon
(G2 grubu – 854 nolu sıçan)



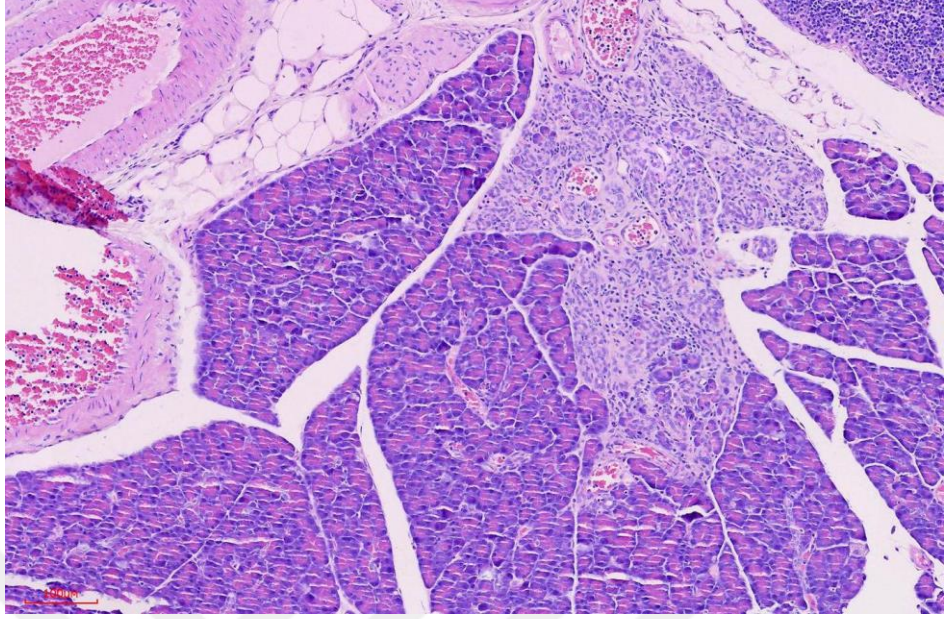
Şekil 6.3.3.3. Pankreasta fokal kronik inflamasyon

(G2 grubu – 827 nolu sıçan)



Şekil 6.3.3.4. Pankreasta fokal kronik inflamasyon

(G3 grubu – 831 nolu sıçan)



Şekil 6.3.3.5. Pankreasta fokal asiner atrofi ve kronik inflamasyon

(G4 grubu – 843 nolu sıçan)

6.3.4. Sıçanların iç organlarının genel değerlendirilmesi

Çalışmada yer alan her bir sıçandan alınan organların gruplara göre histopatolojik değerlendirmeleri Tablo 6.3.4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.4.1. Sıçanlardan elde edilen organların histopatolojik değerlendirilmesinin bireysel olarak gösterilmesi

Gruplar	Sıçan no	Karaciğer	Böbrek	Pankreas
G1	847	Mononükleer minimal inflamasyon	Fokal inflamasyon odakları	
	848			
	849			
	850		Fokal inflamasyon odakları	
	851		Fokal inflamasyon odakları	
	852		Fokal inflamasyon odakları	
G2	853		Fokal inflamasyon odakları	
	854			Fokal kronik inflamasyon
	794			
	856			
	826			
	827			
G3	829		Fokal inflamasyon odakları	
	830		Fokal inflamasyon odakları	
	831			Fokal kronik inflamasyon
	774	Glikojenezis	Fokal inflamasyon odakları	
	834			
	835			
G4	840	Bileşik nekroz odakları		
	843	Bileşik nekroz odakları	Fokal inflamasyon odakları	Fokal asiner atrofi ve kronik inflamasyon
	845	Fokal nekroz odağı	Fokal inflamasyon odakları	
	864			

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada, YFMSŞ-55 verilerek obez yapılan sıçanlarda, whey proteini, omega-3 yağ asidi desteği ve RYGB uygulaması sonrası vücut ağırlığı, biyokimyasal bulgular ile iç organlarda meydana gelen değişimler incelenmiştir.

Tüketilen YFMSŞ, insülin ve leptin salınımını azalttığı için, tokluk sinyallerinin alınmamasına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, yemek yeme devam ettiği için, vücut ağırlığının artmasına katkı sağlamaktadır (3,127). Literatürde yer alan çalışmalardan sistematik olarak derlenen bir makalede, çalışmaların %83,3'ünün şekerle tatlandırılmış içecekler ile ağırlık artışı veya obezite arasında pozitif bir ilişkili olduğunu göstermiştir (127,128). Kadınlarla yapılmış ve sekiz yıl takip edilen bir çalışmada, şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi ile ağırlık artışı ve tip 2 diyabet riski arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (129). Altı yıl süren bir kohort çalışmasında, şekerle tatlandırılmış içecek tüketen yaklaşık 13 bin katılımcının %70,8'inin hafif şişman veya obez olduğu belirlenmiştir (130).

DeneySEL olarak hayvanlarla yapılan çalışmalarda; hem kısa süreli (2 ay), hem de uzun süreli (6-7 ay) %8'lik YFMSŞ-55 tüketiminin, sıçanların vücut ağırlığını artırdığı gösterilmiştir (sırasıyla $p>0,05$, $p<0,05$) (3). Shapiro ve arkadaşlarının (131) yapmış olduğu başka bir çalışmada, sıçanlara altı ay boyunca %60'lık fruktoz içeren bir diyet verilmiştir. Çalışmanın sonucunda sıçanlarda, leptine periferik ve merkezi direnç görülmüştür. Böylece obezite ve insülin direncine katkı sağladığı gösterilmiştir. Ancak sıçanlarda YFMSŞ tüketiminin, her zaman vücut ağırlığı üzerinde önemli bir artışa neden olmadığı ifade edilmiştir. Bunun nedeni olarak, suyun tadındaki değişiklik sonucu, sıçanların YFMSŞ içeren suyu daha az tüketerek, gerekli enerjiyi alamadıkları şeklinde yorumlanmıştır (121).

Vücut ağırlığında anlamlı bir artış olmamasına rağmen, YFMSŞ tüketen sıçanların karaciğer ağırlığında ve visseral yağlanmada artış saptanmıştır. Ayrıca TG birikimi de görülmüştür (40). Akar ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmada, on hafta boyunca %20'lik YFMSŞ verilen sıçanların daha az su ve yem tükettiğini göstermişlerdir. Buna bağlı olarak enerjinin de azalmasından dolayı, YFMSŞ içermeyen gruba göre ağırlık artışının daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca, fruktoz

tüketiminin fiziksel aktiviteyi azaltabildiği yapılan bir çalışmada belirtilmiştir. Bu çalışmada, izokalorik glikoz ve YFMŞ verilen farelerde, vücut ağırlığı YFMŞ grubunda daha fazla artmıştır. Fruktozun, hipokampal nörojenezi veya bilişsel işlevi etkilemeden, fiziksel aktiviteyi azaltarak potansiyel olarak yağ birikimini ve vücut ağırlığını artırdığı gösterilmiştir (132). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda her zaman aşırı fruktoz tüketiminin zararlı etkileri gösterilememiştir. Hem sükroz, hem de fruktozun aşırı tüketimi sonrası, vücut ağırlığında, toplam vücut yağında veya bölgesel yağlanmada artışa yol açmadığı gösterilmiştir. *Ad libitum* fruktoz içeren diyetlere erişim, kemirgenlerde mutlaka vücut ağırlığını artırmamakla birlikte sürekli olarak yağ kütlesini artırmaktadır (34).

Çalışmamızda; *ad libitum* YFMŞ-55 tüketiminin obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle sıçanların hepsinde vücut ağırlığı artışının olması ($p<0,001$), YFMŞ'nin açlık sinyallerini uyararak iştahı artırdığını göstermektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca tüm gruplara aynı oranda YFMŞ-55 içeren su verilerek farklı bir uygulama yapılmadığı için, gruplar arasında istatistiksel fark olmaması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda, YFMŞ tüketmeyen bir grup olmadığı için, obezite açısından gruplar arası karşılaştırma yaparken, tek yönlü değerlendirilmek zorunda kalmıştır.

Whey proteinlerinin hem hayvanlarda hem de insanlarda ağırlık kaybı sağladığı gösterilmiştir. Randomize, çift kör yapılan bir çalışmada 23 hafta boyunca obez veya hafif şişman bireylerde 56 g/gün verilen whey proteininin vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı enerjiye sahip karbonhidrat tüketimiyle kıyaslandığında, vücut ağırlığı ve yağ kütlesi açısından istatistiksel olarak daha düşük olduğu ($p<0,05$) gözlenmiştir (133). Yapılan başka bir randomize, çift kör çalışmada ise, 12 hafta boyunca 20 g/gün whey proteini tüketen obez kişilerde, izokalorik bir karışım tüketen kişilere göre vücut ağırlığında azalma tespit edilememiştir. Bu çalışmada, diğer çalışmalara göre daha kısa sürede ve düşük miktarda whey proteini verildiği için, ağırlık kaybında beklenen değişiklik olmamıştır (47,134).

Deneyssel olarak hayvanlarla yapılan çalışmalarda; Hamad ve arkadaşları (85), 28 gün boyunca sıçanlara whey proteini izolatu ve hidrolizatu (0,15 g/gün) vererek, kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonucunda, kontrol grubuna göre daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu (sırasıyla $p<0,05$, $p>0,05$) gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada 21 gün boyunca %80'lik whey proteini konsantresi (0,3 g/kg/gün ve 0,5 g/kg/gün) verilerek kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında, vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (102).

Çalışmamızda; nceki çalışmalara paralel olarak whey proteini izolatu (0,5 g/kg/gün) vücut ağırlığını azalttığı saptanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı değişimi açısından fark olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile bu çalışma arasında bazı farklılıklar gözlenmiştir. Bu farklılıkların kullanılan whey proteini çeşitlerinden ve kullanım srelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca alışmamızda başlangıçta YFMSş kullanılmış olup, onun da etkisinin sürebileceği dikkate alınmalıdır.

Omega-3 yağ asitleri, iştahu düzenlemek için dopamin taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca insülin, ghrelin veya leptin gibi enerji ile ilgili hormonların metabolizması ile etkileşime girmektedir. Omega-3 yağ asitleri desteğinin tokluk ve tokluk hissi üzerindeki etkisini değerlendiren insan çalışmalarında sonuçlar karışıktır (135). alışmalar, omega-3 yağ asitlerinin besin alımı ve iştah üzerinde güçlü kontrole sahip olduğunu göstermiştir (136,137). Ayrıca tokluk hormonlarını (CCK ve PYY) artırbileceği ve açlık hormonunu (ghrelin) bastırabileceği belirtilmiştir (138,139). Öte yandan, bazı çalışmalar omega-3 yağ asitlerinin leptin gen ekspresyonunu azalttığını ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle iştahu artırdığını göstermiştir (140,141).

Randomize, ift kör yapılan bir çalışmada NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarında, üç ay boyunca 2 g/gün omega-3 yağ asidi tüketimi sonrası ağırlık değişimi gözlenmemiştir (142). Diyabet hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabet hastalarında toplam yağ asidi miktarları incelenerek, EPA ve DHA'nın sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu tespit

edilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca diyabet hastalarının vücut ağırlıklarının istatistiksel olarak daha fazla olduğu ($p<0,05$) gösterilmiştir (88).

Deneysel olarak farelerle yapılan çalışmalarda; 12 hafta boyunca omega-3 yağ asidi (%30 balık yağı, %30 domuz yağı) ve doymuş yağ asidi (%60 domuz yağı) tüketen grup ile kontrol grubu (%10 yağ) karşılaştırılmıştır. Omega-3 yağ asidinin yüksek enerji içeren diyete bağlı obezite insidansını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (143). Yapılan başka bir çalışmada, yüksek yağlı diyet ile obez yapılan farelere, altı hafta süreyle %17 EPA + %11 DHA içeren bir diyet verilmiştir. Bu diyet sonucunda, yem tüketimi değişmemesine rağmen vücut ağırlığında azalma ($p>0,05$) gözlenmiştir (144).

Çalışmamızda; omega-3 yağ asidi kullanımının vücut ağırlığı kaybına neden olduğu, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmaların sonuçlarında ise tutarsızlıklar söz konusudur. Bu durum, farklı diyetlere bağlı obezitenin gelişmesi olarak açıklanabilmektedir. Ayrıca diyet müdahalesi sırasında kullanılan omega-3 yağ asidinin, EPA ve DHA içeriğinin farklı olmasından kaynaklandığı da düşünülmektedir.

Gastrik bypass, kısa vadede %60-70 aralığında ağırlık kaybı sağlarken, on yıl sonraki kayıp %60 civarındadır. Ayrıca dislipidemide %90'lara varan iyileşme oranı göstermektedir. Sleeve gastrektomide ise beş yılda ağırlık kaybı %48-61 arasındadır ve kısa dönemde dislipidemisinin remisyonu %75'tir. Gastrik bypass ve sleeve gastrektomi yapılan 95 hastada, ilk ay itibariyle VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Özellikle 12. aydan 60. aya kadar takip edildiğinde, gastrik bypass yapılan gruptakilerin, sleeve gastrektomi yapılan gruba göre, VKİ'nin daha fazla azaldığı ($p<0,05$) gösterilmiştir (83). Obez kadınlar (145) ve erkeklerde (146) yapılan RYGB sonrası, VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p<0,001$) saptanmıştır. Bueter ve arkadaşlarının (67), RYGB sıçan protokolünü oluşturduğu bir çalışmada, sahte ameliyat (plasebo ameliyatı) düzenlenen kontrol grubundaki sıçanlar ile RYGB yapılanlar karşılaştırılmıştır. Cerrahi öncesi vücut ağırlığı ortalamaları benzerken, cerrahi sonrası RYGB grubunda daha fazla vücut ağırlığı kaybı ($p<0,05$) olmuştur. Ayrıca bu RYGB modelinin cerrahi ile ilişkili

mortalitesinin yaklaşık %15 olduğu ifade edilmiştir. Sıçanlarda gastrik bypass sonrası ölüm oranlarının ise %0-35 arasında olduğu belirtilmektedir. Bu ölüm oranının, ağırlıklı olarak gastro-jejunal anastomozun sızıntısı veya darlığı, midenin kesilmesinden sonra kanama, yara komplikasyonları, anesteziye bağlı gelişen komplikasyonlar ve hayvan refahının tehlikeye girmesine yol açan kalıcı aşırı ağırlık kaybından kaynaklandığı ifade edilmiştir.

Çalışmamızda; RYGB sonrası mortalitenin %43 olduğu gösterilmiştir. Bu oran beklenenden çok fazladır ve beklenen bir durum değildir. Ayrıca cerrahiden hemen sonra ağırlıkta azalma gözlenirken, çalışmanın sonunda vücut ağırlığında artış olmuştur. Cerrahiden kısa bir süre sonra değil, daha uzun dönemde ağırlık artışının olabileceği beklenirken, sonuçlarımız tam aksini göstermektedir. Bu duruma, deney hayvanları laboratuvarındaki yoğun bakım koşullarının yetersizliğinin yol açabileceği düşünülmektedir.

Żebrowska-Gamdzyk ve arkadaşlarının (102) yapmış olduğu çalışmada, whey proteini konsantresi (%80) kullanımı sonrası ALT, AST ve ürik asitte artma, glikoz ve toplam kolesterolde azalma gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda sağlıklı ve tip 2 diyabetli bireylerde whey proteini kullanımının serum glikoz konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Özellikle tip 2 diyabette, hızla sindirilen karbonhidrat içeren bir öğüne whey proteini eklenmesinin, plazma insülin konsantrasyonlarını daha fazla uyardığı ve tokluk kan glikozunu azalttığı gösterilmiştir (147,148). Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan başka bir çalışmada üç ay boyunca izole whey proteini kullanımının, toplam kolesterol, LDL-K ve glikozu azaltarak lipid profillerini iyileştirdiği belirtilmiştir (149). Otuz yedi makalenin incelendiği sistematik derlemede, hafif şişman ve obezlerde whey proteini tüketiminin kan basıncı, TG ve glikoz seviyesini kontrol grubuna göre azalttığı ($p<0,05$) gösterilmiştir (74).

DeneySEL olarak sıçanlarla yapılan çalışmalarda; 28 gün boyunca whey proteini izolatu ve hidrolizatu (0,15 g/gün) verilen gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, toplam kolesterol seviyelerinin düşük ($p>0,05$), ALT ve AST seviyelerinin düşük ($p>0,05$), glikoz değerinin yüksek olduğu (sırasıyla $p>0,05$, $p<0,05$) gözlenmiştir (85). Yapılan başka bir çalışmada 21 gün boyunca %80'lik whey proteini konsantresi (0,5 g/kg/gün) verilerek, kontrol grubuyla

karşılaştırılmıştır. Whey proteini konsantresi verilen sıçanlarda, serum ALT ve AST seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ($p<0,05$) gösterilmiştir (102).

Çalışmamızda; whey proteini kullanımına bağlı olarak; glikoz, toplam kolesterol, HDL-K ($p=0,043$), VLDL-K miktarının azaldığı; ALT ($p=0,010$), AST ve ürik asit değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir (p değeri belirtilmeyenler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermemiştir). Özellikle insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla bizim çalışmamızın sonuçları paralellik göstermiştir. Hayvan çalışması olarak sonuçlarımızın, insan çalışmalarıyla benzerlik göstermesi önemlidir. Bu durumda insanlara kolayca uygulanabilecektir.

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)'nin yayınladığı kılavuzda NAYKH hastalarında, omega-3 yağ asitlerinin hipertrigliseridemiye tedavi etmek için düşünülebileceği bildirilmiştir. Avrupa'da yayınlanan kılavuzlarda, bu konuda yeterli kanıt olmadığı, Asya Pasifik'te ise karaciğer histolojisi üzerinde yararlı etkilerinin olmadığı yayınlanmıştır (150). Randomize kontrollü bir çalışmada NAYKH ve hiperlipidemisi olan hastalarda, altı ay boyunca 2 g/gün omega-3 yağ asidi kullanımının ALT, AST, toplam kolesterol, TG ve LDL-K'yi azalttığı ($p<0,05$), HDL-K'yi ise yükselttiği ($p<0,05$) gösterilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 24 hafta sonrasında ALT ve TG'nin daha düşük olduğu ($p<0,01$) belirtilmiştir (151). Omega-3 yağ asidi ile zenginleştirilmiş süt verileri ve artmış risk faktörlerine sahip kişiler ile kardiyovasküler hastalar üzerinde yapılan kontrollü müdahale çalışmasında, kan lipidlerinde, özellikle toplam kolesterol, LDL-K ve TG'lerde önemli azalma gözlenmiştir. Böylece kardiyovasküler hastalıklarda, omega-3 yağ asidinin kalp sağlığına yararları gösterilmiştir (53). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, dört gruptan oluşan bir çalışmadaki katılımcılar iki yıl boyunca takip edilmiştir. Birinci gruba izokalorik soya fasulyesi yağı (plasebo), ikinci gruba EPA (1,6 g/gün), üçüncü gruba DHA (0,7 g/gün) ve dördüncü gruba EPA (0,8 g/gün) + DHA (0,35 g/gün) verilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, EPA+DHA grubunda glikoz ve toplam kolesterol seviyesinin

daha düşük, HDL-K, LDL-K ve ALT seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (152).

Deneysel olarak sıçanlarla yapılan bir çalışmada; dört hafta boyunca %20'lik YFMSH içeren su ve %10 ekstra yağ eklenmiş yem verilmiştir. Sonraki sekiz hafta boyunca omega-3 yağ asidi (415 mg/kg/gün) desteği sağlanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glikoz, toplam kolesterol ve LDL-K konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür (153).

Çalışmamızda, omega-3 yağ asidi tüketimine bağlı olarak; glikoz, toplam kolesterol ($p=0,016$), HDL-K, VLDL-K, ürik asit değerlerinde azalma, ALT ($p=0,005$) ve AST ($p=0,014$) seviyelerinde artış gözlenmiştir (p değeri belirtilmeyenler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermemiştir). Mevcut ve diğer çalışmalarda görülen biyokimyasal farklılıkların, kullanılan omega-3 yağ asidi miktarına ve kullanım süresine göre değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir.

Bariyatrik cerrahinin anlamlı düzeyde ağırlık kaybı, kan glikozu ile insülin direncini azaltma ve diğer birçok metabolik parametreyi iyileştirme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Beş yıl takip edilen gastrik bypass yapılan hastalarda toplam kolesterol, LDL-K, TG'de istatistiksel olarak azalma ($p<0,05$) gözlenmiştir. Ameliyat sonrası ilk ay HDL-K seviyesi azalırken, daha sonra artış göstermiştir. Hipertrigliseridemi açısından ise hastaların %80'i remisyon sağlanmıştır ($p< 0,01$) (83). On yıl süren bir çalışmada, bariyatrik cerrahi sonrası hem iki, hem de on yıl sonra ALT ve AST değerlerinin azaldığı saptamıştır. Ayrıca ALT seviyelerindeki düşmenin, vücut ağırlığı kaybının derecesi ile orantılı olduğu belirlenmiştir (109).

Dadson ve arkadaşlarının (145) obez kadınlarla yapmış olduğu çalışmada, RYGB sonrası glikoz ($p<0,001$), TG ve LDL-K ($p>0,05$) seviyelerinin azaldığı, HDL'nin ise arttığı ($p<0,001$) gösterilmiştir. Obez erkeklerle yapılan bir çalışmada, RYGB sonrası toplam kolesterol ve TG'de ($p>0,05$), glikoz ve LDL-K seviyelerinin ($p<0,05$) azaldığı, HDL-K'nin ise arttığı ($p<0,05$) gözlenmiştir. Bariyatrik cerrahi sonrası, on yıl süreyle hastaların takip edildiği bir çalışmada, ileri düzey karaciğer hastalığının bir indeksi olan <1 ALT/AST oranı prevalansının, hem iki hem de on yıllık takip sonrası, kontrol grubuna kıyasla cerrahi grubunda daha düşük olduğu

saptanmıştır (109). Randomize bir klinik çalışmada, tüp mide ve RYGB'nin karaciğer fonksiyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Ameliyattan bir ay sonra ALT ve AST değerlerinin arttığı ($p>0,05$), 12 ay sonunda ise azaldığı gözlenmiştir (108). Özellikle RYGB sonrası erken dönemde, NASH hastalarında karaciğer fonksiyonu üzerindeki geçici olumsuz etki göstermesi, bizim çalışmamız ile paralellik göstermiştir. Çalışmamızda, ameliyattan sadece bir ay sonraki ALT ve AST değerleri incelendiği için, uzun vadeli etkilerinin ne olduğu tespit edilememiştir.

Çalışmamızda; RYGB sonrası toplam kolesterol ($p=0,019$), HDL-K, VLDL-K ($p=0,001$), ürik asit ($p=0,004$) seviyelerinin azaldığı; glikoz, ALT ve AST'nin yükseldiği gösterilmiştir (p değeri belirtilmeyenler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermemiştir). Mevcut çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, insanlarla yapılan çalışmalardan farklıdır. Bu durum, hayvan ve insan metabolizmaları arasındaki farklılıklardan ileri gelmektedir. Bu yüzden, hayvan çalışmalarından elde edilen bulguların, insanlar için her zaman uygun olmayacağı unutulmamalıdır.

Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimine bağlı olarak, sıçanların karaciğer, böbrek ve pankreaslarında yağlanma veya bazı yapısal değişikliklerin görülmesi muhtemeldir. Sıçanlarla yapılmış bir çalışmada, sekiz hafta süresince %8'lik YFMSŞ-55 tüketiminin, sıçanların vücut ağırlığı ve yağ kütlesi artışını önemli ölçüde artırabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, uzun süreli (6-7 ay) YFMSŞ-55 ile beslenmenin, sıçanlarda yağ dokusu kütlesini (özellikle abdominal yağlanma) artırabildiği kanıtlanmıştır (3). Whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile RYGB sonrasında bu organlarda iyileşme olması beklenmektedir.

Deneyssel olarak sıçanlarla yapılan çalışmalarda; kontrol grubuna göre, 28 gün boyunca whey proteini izolatu ve hidrolizatu (0,15 g/gün) verilen sıçanların karaciğer ağırlıklarının, daha düşük olduğu ($p>0,05$) gösterilmiştir. Ayrıca histolojik olarak da incelendiğinde, whey grubunun karaciğerinde yağ damlacıkları saptanmazken, kontrol grubunda saptanmıştır (85). Başka bir çalışmada 21 gün boyunca %80'lik whey proteini konsantresi (0,3 g/kg/gün ve 0,5 g/kg/gün) verilerek kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında, karaciğer ağırlığı ve karaciğer indeksinde istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir (102). Mohamed ve arkadaşlarının (154) yaptığı çalışmada, diyabetik sıçanlara hidrolize whey proteini

verilmiştir. Karaciğer dokuları incelendiğinde, kontrol grubundaki sıçanlarda fokal nekroz, hidropik dejenerasyon ve hafif inflamatuvar infiltrasyon ile ilişkili portal yol tıkanıklığı gösterilmiştir. Whey proteini verilen sıçanların karaciğerlerinde ise normal hepatik lobüllere rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda da karaciğerde yağlanma gözlenmemesi ve kontrol grubuna göre karaciğer ağırlığının daha düşük olması ($p>0,05$), yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermiştir. Ayrıca whey proteini kullanan sıçanların hiçbirinin karaciğerinde histopatolojik bulguya rastlanmamıştır. Bu durum, whey proteininin karaciğer dokularında iyileştirici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Alkolik olmayan steatohepatitli diyabet hastalarında yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, omega-3 yağ asidi desteği (EPA 2160 mg/gün + DHA 1440 mg/gün) verilen grubun karaciğer histolojilerini iyileştirmediği gösterilmiştir. Hastalığın ilerlemesi açısından, mısır yağı verilen plasebo grubunun daha iyi sonuç verdiği saptanmıştır. Ayrıca, plasebo grubunda lobüler inflamasyonun kötüleştiği, omega-3 yağ asidi grubunda ise değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (155). Ek olarak, NAYKH'nin erken evrelerinde omega-3 yağ asidi desteği etkiliyken, ileri evrelerde etkisinin olmadığı belirtilmiştir (104). Çalışmamızda, G3 grubundaki sıçanların karaciğer dokularında lipid birikimi ve inflamasyon görülmemiştir. Bu durum, omega-3 yağ asidi desteğinin karaciğer üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir. Ancak, omega-3 yağ asidi desteği verilmeden önce karaciğer dokusu incelenememiştir. Bu yüzden, karaciğer yağlanmasını iyileştirdiği ile ilgili yorum yapmak pek mümkün değildir.

Larson ve arkadaşlarının (156) yaptığı bir çalışmada, 43 morbid obez hastasının RYGB sonrası karaciğer dokularında %74 inflamasyon ve %84 nekroz gözlenmiştir. Özellikle literatürden farklı olarak yüksek oranda nekro-inflamasyon gözlenmesinin, karaciğerin tüm loblarının değerlendirilmesi sonucu olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da %75 oranında karaciğerde nekroz odaklarının görülmesi, bu çalışma ile benzerdir. Ancak elde edilen bu olumsuz sonuca göre, RYGB'nin veya sonraki süreçte yapılan uygulamaların tekrardan gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, %10'luk fruktoz tüketiminin böbreklerde lipid artışına ek olarak, lipotoksisiteye bağlı organ hasarı ve inflamasyon saptanmıştır. Bunu da, fruktozun aşırı tüketiminin oksidatif stresi artırma potansiyelinin yüksek olmasına bağlamışlardır (97). Çalışmamızda, YFMŞ verilen kontrol grubunda %67 oranında inflamasyon görülmesi, bu çalışma ile paraleldir. Bu durum, YFMŞ'nin yüksek oranda böbrek hasarı yaptığını tekrar göstermiştir.

Diyabetik sıçanlara hidrolize whey proteini verilerek bir çalışmada yapılmıştır. Kontrol grubundaki sıçanların böbrek korpüsküllerinde ve hem distal renal hem de proksimal tübüllerde dejenerasyon görülmüştür. Whey proteini verilenlerde ise böbrek cisimciklerinin ve böbrek tübüllerinin yapısının normal olduğu gösterilmiştir (154). Ayrıca whey proteininin antioksidan etkisinin olduğu bilinmektedir (157). Özellikle böbrek hasarına karşı koruma sağlamaktadır. Singh ve arkadaşlarının (158) sıçanlarla yaptığı çalışmada, obezjenik bir diyet verilerek deneysel hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda, whey proteini tüketiminin enerji tüketimini artırdığı, vücut ağırlığını kısa süreli azalttığı, böbrek hasarını geciktirdiği, inflamasyonu azalttığı ve sistolik kan basıncını azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda, whey proteini verilen sıçanların böbreklerinde en düşük (%17) düzeyde inflamasyon görülmesi, Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile paraleldir. Özellikle whey proteininin antioksidan etkinliğinin yüksek olmasının, böbreklerdeki inflamasyonun daha az görülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Omega-3 yağ asidi desteğinin, böbrek hastalığının patogenezi etkileyen kan basıncı, oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığı, endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde ise, düşük dozlarda verilen omega-3 yağ asidi desteğinin, nefrotoksik ajanlara maruz kaldıktan sonra böbrek hastalığının şiddetini azalttığı ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (117). Çalışmamızda, omega-3 yağ asidi desteği verilen sıçanların böbreklerinde, kontrol grubuna göre böbrekteki inflamasyonun daha az görülmesi (sırasıyla %67, %50), yapılan çalışmalarla benzer bir sonuç vermiştir. Bu durumda, omega-3 yağ asidi desteğinin böbrek hasarının azaltılmasında kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hem EPA hem de DHA'nın birlikte verilmesi böbreklerin fonksiyonları açısından önemlidir. Bu yüzden tekli kullanımdan ziyade, EPA ve DHA'nın birlikte

verilmesiyle daha iyi sonuçların elde edilebileceği belirtilmiştir. Bu bilgilere dayanarak, whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteğinin, böbreklerdeki hasarın ilerlemesini önlemek için kullanılabileceği düşünülmektedir.

Yüksek oranda fruktoz tüketimi sonucu meydana gelen oksidatif strese bağlı olarak pankreasta da hasar oluşabilmektedir (84). Ayrıca fruktozun kronik olarak orta seviyede tüketiminin, pankreasta β -hücre yetmezliğini teşvik edebileceği bildirilmektedir (28). Çalışmamızda, YFMŞ verilen kontrol grubundaki sıçanların pankreaslarında histopatolojik bulguya rastlanmamıştır. Özellikle hiçbir müdahalede bulunulmayan kontrol grubundaki pankreasların normal yapıya sahip olması, beklenen bir durum değildir. Büyük olasılıkla, verilen YFMŞ dozunun veya süresinin yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hidrolize whey proteini verilen diyabetik sıçanların kullanıldığı çalışmada, pankreas ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Kontrol grubundaki sıçanların pankreaslarında Langerhans adacık hücrelerinde azalma ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenirken, whey proteini verilen sıçanların pankreas dokularında herhangi bir bozukluk tespit edilmemiştir (154). Omega-3 yağ asidi tüketimi sonucu, reaktif oksijen türlerinin azaltılmasına bağlı olarak, pankreasta inflamasyonun azaldığı bilinmektedir (88). İncelediğimiz pankreas dokularında whey proteini verilen sıçanların %33'ünde ve omega-3 yağ asidi verilenlerin %17'sinde fokal kronik inflamasyon saptanmıştır. Bu oranlar yüksek olmamasına rağmen, kontrol grubundan daha fazla inflamasyon görülmesi beklenmeyen bir sonuçtur. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tüketimi sonrası besin desteklerinin verilmesi, çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı yönünü ortaya koymaktadır. Özellikle, bu besin desteklerinin kontrol grubuna göre daha az olumlu etki göstermesi, pankreas ile daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

7.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Aynı anda YFMS'nin, whey proteini ile omega-3 yağ asidi desteklerinin ve RYGB'nin hem biyokimyasal hem de karaciğer, böbrek ve pankreas dokuları üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. Tüm bu uygulamaların etkilerini bir arada karşılaştırabilmemiz, çalışmamızın en güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Elde edilen bulgulara göre, özellikle besin destekleri olarak verilen whey proteini ve omega-3 yağ asidinin, karaciğer ve böbrek sağlığının korunmasında insanlara uyarlanabilir sonuçlar vermesi önemlidir.

7.2. Çalışmanın Zayıf Yönleri

Kontrol grubu olarak YFMS tüketimi sonrası herhangi bir uygulama yapılmayan grup tercih edilmiştir. Ancak, YFMS'nin etkisinin daha iyi karşılaştırılabilmesi için, çalışmanın başından sonuna kadar *ad libitum* sıçan yemi ve içme suyunun tüketildiği bir grup olmaması çalışmanın zayıf yönlerindedir.

Çalışmamızda RYGB yapılan sıçanlarda, beklenenden fazla kayıp olmuştur. Bu nedenle, diğer gruplarla karşılaştırma ve değerlendirme açısından zorluk yaşanmıştır.

8. SONUÇ

Bu çalışmada, YFMSŞ verilerek obez yapılan sıçanlara, whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile Roux-en-Y gastrik bypass işleminin, vücut ağırlığı kaybı, iç organlarda görülen histopatolojik değişimler ve biyokimyasal değişiklikler üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

- Yüksek fruktozlu mısır şurubu, tüm sıçanlarda en az %40 vücut ağırlığı artışına neden olmuştur.
- Obezite sonrası whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile vücut ağırlığında azalma, RYGB sonrasında ise artış gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).
- Obezite sonrası whey proteini desteği ile istatistiksel olarak HDL-K seviyesinde düşme ($p=0,043$), ALT'de ise artış ($p=0,010$) görülmüştür.
- Obezite sonrası omega-3 yağ asidi desteği ile istatistiksel olarak toplam kolesterol seviyesinde azalma ($p=0,016$), AST ve ALT'de yükselme (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,005$) gözlenmiştir. Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek AST seviyesine sahip olduğu belirlenmiştir ($p=0,016$).
- Obezite sonrası RYGB ile istatistiksel olarak toplam kolesterol ($p=0,019$), VLDL-K ($p=0,001$) ve ürik asit ($p=0,004$) seviyelerinde düşüş gözlenmiştir.
- Deneysel olarak YFMSŞ-55 ile oluşturulan obeziteye bağlı olarak, böbreklerde fokal inflamasyon odakları oluşmuştur.
- Whey proteininin, sıçan karaciğeri ve böbreklerinde, daha fazla iyileştirici etkiye sahip olduğu deneysel olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile obeziteye bağlı gelişen komorbiditeler açısından, besin desteği alımı ve bariyatrik cerrahi arasında, sağlığın iyileştirilmesi açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, sağlıklı ve dengeli beslenmenin hala en önemli sağlık koruyucu etmen olduğu düşünülmektedir.

Ek olarak, YFMş tarafından indüklenen obezitede, whey proteini ve omega-3 yağ asidi desteği ile bariyatrik cerrahinin, dislipidemi, karaciğer, böbrek ve pankreas üzerindeki etkisini gösteren çalışmaya bilgimiz dahilinde literatürde rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız zgn olmasına karşın, daha net sonuçların elde edilebilmesi için daha uzun süren çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.



9. KAYNAKLAR

1. Meyers AM, Mourra D, Beeler JA. High fructose corn syrup induces metabolic dysregulation and altered dopamine signaling in the absence of obesity. *PloS One*. 12(12):e0190206, 2017.
2. Ko E-A, Kim H-R, Kim Y-B, Kim H-S, Lee S-H. Effect of High Fructose Corn Syrup (HFCS) intake on the female reproductive organs and lipid accumulation in adult rats. *Dev Reprod*. 21(2):151-6, 2017.
3. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 97(1):101-6, 2010.
4. Arslan S, Şanlıer N. Fruktöz ve sağlık. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*. 9(3):150-8, 2016.
5. Varghese SM, Thomas J. The Effect of *M. latifolia* Leaf Extract on High-Fructose Corn Syrup (HFCS)-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Rat Models. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Update*, IntechOpen, 2019.
6. Hong L, Zahradka P, Cordero-Monroy L, Wright B, Taylor CG. Dietary docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) operate by different mechanisms to modulate hepatic steatosis and hyperinsulemia in fa/fa Zucker rats. *Nutrients*. 11(4):917, 2019.
7. Chacińska M, Zabielski P, Książek M, Szałaj P, Jarzabek K, Kojta I, et al. The impact of OMEGA-3 fatty acids supplementation on insulin resistance and content of adipocytokines and biologically active lipids in adipose tissue of high-fat diet fed rats. *Nutrients*. 11(4):835, 2019.
8. Oppert JM, Bellicha A, Roda C, Bouillot JL, Torcivia A, Clement K, et al. Resistance training and protein supplementation increase strength after bariatric surgery: a randomized controlled trial. *Obesity*. 26(11):1709-20, 2018.
9. Jakubowicz D, Froy O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J Nutr Biochem*. 24(1):1-5, 2013.
10. Zapparoli M, Reichmann MT, Da Cruz MR, Madolozzo Schieferdecker ME, Pereira G, Taconeli C, et al. Food intake after bariatric surgery: an analysis of the macronutrients and adequacy of food groups to the specific pyramid. *Nutr Clin Diet Hosp*. 38(1):36-9, 2018.
11. Bruinsma BG, Uygun K, Yarmush ML, Saeidi N. Surgical models of Roux-en-Y gastric bypass surgery and sleeve gastrectomy in rats and mice. *Nat Protoc*. 10(3):495-507, 2015.
12. Alceste D, Serra M, Raguz I, Gero D, Thalheimer A, Widmer J, et al. Association between microstructure of ingestive behavior and body weight loss in patients one year after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiol Behav*. 248:113728, 2022.

13. Chang S-H, Gasoyan H, Wang M, Ackermann N, Liu X, Herrick C, et al. 10-year weight loss outcomes after Roux-en-Y gastric bypass and attendance at follow-up visits: a single-center study. *Surg Obes Relat Dis*. 2021.
14. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother*. 147:112678, 2022.
15. Park H, Yu S. Policy review: Implication of tax on sugar-sweetened beverages for reducing obesity and improving heart health. *Health Policy Technol*. 8(1):92-5, 2019.
16. Grummon AH, Smith NR, Golden SD, Frerichs L, Taillie LS, Brewer NT. Health Warnings on Sugar-Sweetened Beverages: Simulation of Impacts on Diet and Obesity Among U.S. Adults. *Am J Prev Med*. 57(6):765-74, 2019.
17. Anari R, Amani R, Veissi M. Sugar-sweetened beverages consumption is associated with abdominal obesity risk in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 11:S675-S8, 2017.
18. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 376(3):254-66, 2017.
19. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, Cohen DE, Orringer CE, Kothari S, et al. Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: Scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: Full Report. *J Clin Lipidol*. 10(1):33-57, 2016.
20. Maya-Romero AM, Dodd GE, Landin JD, Zaremba HK, Allen OF, Bilbow MA, et al. Adolescent high-fructose corn syrup consumption leads to dysfunction in adult affective behaviors and mesolimbic proteins in male Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res*. 419:113687, 2022.
21. Organization WH. Taxes on sugary drinks: Why do it? (World Health Organization, 2017).
22. Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *J Exp Biol*. 221(Suppl_1):jeb164202, 2018.
23. White JS. Sucrose, HFCS, and Fructose: History, Manufacture, Composition, Applications, and Production. p. 13-33 In: Rippe JM, editor. *Fructose, High Fructose Corn Syrup, Sucrose and Health*. New York, NY, Springer New York, 2014.
24. Ervin RB, Ogden CL. Consumption of added sugars among U.S. adults, 2005-2010. *NCHS data brief*. (122):1-8, 2013.
25. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). (Yayın No. 1132). Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019.
26. Fox MK, Gearan EC, Schwartz C. Added Sugars in School Meals and the Diets of School-Age Children. *Nutrients*. 13(2):471, 2021.
27. Dietary guidelines for Americans, 2020–2025. 9th ed, U.S. Department of Agriculture U.S. Department of Health Human Services, 2020.
28. Lelis DF, Andrade JMO, Almenara CCP, Broseguini-Filho GB, Mill JG, Baldo MP. High fructose intake and the route towards cardiometabolic diseases. *Life Sci*. 259:118235, 2020.

29. Sangüesa G, Roglans N, Laguna JC, Alegret M. Chapter 9 - Liquid fructose and liver insulin signaling: molecular mechanisms controlling hepatic steatosis.p.149-72 In: Patel VB, editor. *Molecular Nutrition: Carbohydrates*, Academic Press, 2019.
30. Parker K, Salas M, Nwosu VC. High fructose corn syrup: production, uses and public health concerns. *Biotechnol Mol Biol Rev.* 5(5):71-8, 2010.
31. İçli N, Çantay GÖ. The Determination of Usage Prevalance of Corn Syrups in Processed Food Products in Turkey and Health Risks. *ACU Sağlık Bil Derg.* 10(1), 2019.
32. Örek YŞ, Mertoğlu C. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsan Sağlığına Etkileri. *Van Tıp Derg.* 27(3):371-82, 2020.
33. Aşıcı N, Oturak G, Ekerbiçer H. Geçmişten Günümüze Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu ve Sağlık Etkileri Üzerine Bir Derleme. *Sakarya Med J.* 10(Özel Sayı):57-68, 2020.
34. Goran MI, Dumke K, Bouret SG, Kayser B, Walker RW, Blumberg B. The obesogenic effect of high fructose exposure during early development. *Nat Rev Endocrinol.* 9(8):494-500, 2013.
35. Munetsuna E, Yamazaki M, Ohashi K, Yamada H. Chapter 21 - Epigenetics and fructose metabolism: A new mechanism of fructose effects. p. 353-68 In: Patel VB, editor. *Molecular Nutrition: Carbohydrates*, Academic Press, 2019.
36. Alshammari J, Dhowlaghar N, Xie Y, Xu J, Tang J, Sablani S, et al. Survival of Salmonella and Enterococcus faecium in high fructose corn syrup and honey at room temperature (22 °C). *Food Control.* 123:107765, 2021.
37. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem.* 23(3):203-8, 2012.
38. Taş F. Knowledge attitudes and behaviors of adult individuals about high fructose corn syrup consumption; cross sectional survey study. *Clin Nutr ESPEN.* 40:179-86, 2020.
39. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 79(4):537-43, 2004.
40. Mock K, Lateef S, Benedito VA, Tou JC. High-fructose corn syrup-55 consumption alters hepatic lipid metabolism and promotes triglyceride accumulation. *J Nutr Biochem.* 39:32-9, 2017.
41. Tappy L, Egli L, Tran C. Metabolism of nutritive sweeteners in humans. p. 35-50 In: Rippe JM, editor. *Fructose, High Fructose Corn Syrup, Sucrose and Health*. New York, NY, Springer New York, 2014.
42. Murray R. Sugar, Sports Drinks, and Performance. p. 293-305 In: Rippe JM, editor. *Fructose, High Fructose Corn Syrup, Sucrose and Health*. New York, NY, Springer New York, 2014.
43. Spruss A, Bergheim I. Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem.* 20(9):657-62, 2009.

44. Febbraio MA, Karin M. “Sweet death”: Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. *Cell Metab.* 2021.
45. Malik VS, Hu FB. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol.* 66(14):1615-24, 2015.
46. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, Dunn TN, Grant RW, Adams SH, et al. Endocrine and Metabolic Effects of Consuming Fructose- and Glucose-Sweetened Beverages with Meals in Obese Men and Women: Influence of Insulin Resistance on Plasma Triglyceride Responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(5):1562-9, 2009.
47. Pal S, McKay J, Jane M, Ho S. Chapter 20 - Dairy Whey Proteins and Obesity. p. 261-78 In: Watson RR, editor. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity (Second Edition)*, Academic Press, 2019.
48. Kareb O, Aider M. Whey and Its Derivatives for Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Functional Foods: a Critical Review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 11(2):348-69, 2019.
49. Zhao C, Chen N, Ashaolu TJ. Whey proteins and peptides in health-promoting functions – A review. *Int Dairy J.*105269, 2021.
50. Mehra R, Kumar H, Kumar N, Ranvir S, Jana A, Buttar HS, et al. Whey proteins processing and emergent derivatives: An insight perspective from constituents, bioactivities, functionalities to therapeutic applications. *J Funct Foods.* 87:104760, 2021.
51. Akkurt G, Kartal B, Alimoğulları M, Çaylı S, Alioğulları E. Effects of regular whey protein consumption on rat thyroid functions. *Turk J Med Sci.* 51(4):2213-21, 2021.
52. Hegde MV, Zanwar AA, Ghorpade PB. Flax Bio-village Concept. p. 11-20 *Omega-3 Fatty Acids*, Springer, 2016.
53. Zanwar AA, Badhe YS, Bodhankar SL, Ghorpade PB, Hegde MV. Omega-3 milk. *Omega-3 Fatty Acids.*45-50, 2016.
54. Panse ML, Atakare SP, Hegde MV, Kadam SS. Omega-3 egg. *Omega-3 Fatty Acids.*51-66, 2016.
55. Jalili M, Hekmatdoost A. Dietary ω -3 fatty acids and their influence on inflammation via Toll-like receptor pathways. *Nutrition.* 85:111070, 2021.
56. Panse ML, Phalke SD. World market of omega-3 fatty acids. *Omega-3 Fatty Acids.*79-88, 2016.
57. Irawan A, Ningsih N, Hafizuddin, Rusli RK, Suprayogi WPS, Akhirini N, et al. Supplementary n-3 fatty acids sources on performance and formation of omega-3 in egg of laying hens: a meta-analysis. *Poult Sci.* 101(1):101566, 2022.
58. Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 38:100997, 2021.
59. Sam K-K, Merosha P, Janaranjani M, Athirah I, Shu-Chien AC. The Malaysian Mahseer, *Tor tambroides* possess all required biosynthesis enzymes for the

conversion of C18 polyunsaturated fatty acids to long-chain polyunsaturated fatty acids. *Aquaculture*. 543:736942, 2021.

60. Sandre PC, da Silva Chagas L, de Velasco PC, Galvani RG, Dias Fraga KY, Tavares do Carmo MdG, et al. Chronic nutritional restriction of omega-3 fatty acids induces a pro-inflammatory profile during the development of the rat visual system. *Brain Res Bull*. 174:366-78, 2021.

61. Hua Y, Lou Y-X, Li C, Sun J-Y, Sun W, Kong X-Q. Clinical outcomes of bariatric surgery — Updated evidence. *Obes Res Clin Pract*. 2021.

62. Sachan A, Singh A, Shukla S, Aggarwal S, Mir I, Yadav R. An immediate post op and follow up assessment of circulating adipo-cytokines after bariatric surgery in morbid obesity. *Metabol Open*.100147, 2021.

63. Erdem NZ. Bariyatrik Cerrahi Hastalarında Beslenme Tedavisi, Beslenme Kaliteleri ve Besin Seçimleri. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik-Özel Konular*. 3(1):57-67, 2017.

64. Ibisoglu E, Tekin DDN, Kızıllırmak F, Güneş ST, Boyraz B, Özdenkaya Y, et al. Evaluation of Changes in Ventricular Repolarization Parameters in Morbidly Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 31(7):3138-43, 2021.

65. Mazidi M, Gao H-k, Li L, Hui H, Zhang Y. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on insulin secretion and sensitivity, glucose homeostasis, and diabetic control: A prospective cohort study in Chinese patients. *Surgery*. 161(5):1423-9, 2017.

66. Wu J, Zhang P-B, Ren Z-Q, Zhou F, Hu H-H, Zhang H, et al. Changes of serum lipopolysaccharide, inflammatory factors, and cecal microbiota in obese rats with type 2 diabetes induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 67-68:110565, 2019.

67. Bueter M, Abegg K, Seyfried F, Lutz TA, le Roux CW. Roux-en-Y gastric bypass operation in rats. *J Vis Exp*. (64):e3940-e, 2012.

68. Pg Baharuddin DM, Payus AO, Abdel Malek Fahmy EH, Sawatan W, Than WW, Abdelhafez MMA, et al. Bariatric surgery and its impact on fertility, pregnancy and its outcome: A narrative review. *Ann Med Surg*. 72:103038, 2021.

69. Keleidari B, Mahmoudieh M, Kafi S, Shahabi S, Sheikhabaei E, Farahmand A, et al. Which one is better for non-alcoholic fatty liver disease, the Roux-en-Y gastric bypass or one anastomosis gastric bypass? A paired liver biopsy report. *Obes Med*. 18:100205, 2020.

70. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem*. 58:1-16, 2018.

71. Parra D, Ramel A, Bandarra N, Kiely M, Martínez JA, Thorsdottir I. A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. *Appetite*. 51(3):676-80, 2008.

72. Shah M, Laurenti MC, Dalla Man C, Ma J, Cobelli C, Rizza RA, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide-1 to changes in glucose metabolism and islet function in people with type 2 diabetes four weeks after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). *Metabolism*. 93:10-7, 2019.

73. Ajiboye T, Ajala-Lawal R, Abdullahi R. Chapter 13 - Metabolic syndrome: Protective potentials of dietary phenolic acids. p. 225-35 In: Patel VB, editor. *Molecular Nutrition: Carbohydrates*, Academic Press, 2019.
74. Badely M, Sepandi M, Samadi M, Parastouei K, Taghdir M. The effect of whey protein on the components of metabolic syndrome in overweight and obese individuals; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev.* 13(6):3121-31, 2019.
75. Liu QK. Triglyceride-lowering and anti-inflammatory mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids for atherosclerotic cardiovascular risk reduction. *J Clin Lipido.* 15(4):556-68, 2021.
76. Jiang H, Shi X, Fan Y, Wang D, Li B, Zhou J, et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and fish intake and risk of age-related macular degeneration. *Clin Nutr.* 40(12):5662-73, 2021.
77. Yuan M, Zhang Y, Hua T, Liu X-L, Liu T, Yuan R-Y, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction: A randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 40(2):445-59, 2021.
78. Jo S-H, Han SH, Kim S-H, Eckel RH, Koh KK. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids: Hope or hype? *Atherosclerosis.* 322:15-23, 2021.
79. Kapoor K, Alfaddagh A, Stone NJ, Blumenthal RS. Update on the omega-3 fatty acid trial landscape: A narrative review with implications for primary prevention. *J Clin Lipidol.* 15(4):545-55, 2021.
80. Wake M, Kobayashi D. Associations between plasma levels of omega-3 fatty acids and subsequent allergic diseases. *Clin Nutr ESPEN.* 42:318-24, 2021.
81. Höskuldsdóttir G, Sattar N, Miftaraj M, Näslund I, Ottosson J, Franzén S, et al. Potential Effects of Bariatric Surgery on the Incidence of Heart Failure and Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity and on Mortality in Patients With Preexisting Heart Failure: A Nationwide, Matched, Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 10(7):e019323, 2021.
82. Yan G, Wang J, Zhang J, Gao K, Zhao Q, Xu X. Long-term outcomes of macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis. *PLoS One.* 14(12):e0224828, 2019.
83. Abellán Garay L, Navarro García MI, González-Costeá Martínez R, Torregrosa Pérez NM, Vázquez Rojas JL. Medium/long term evaluation of lipid profile after bariatric surgery (gastric bypass versus sleeve gastrectomy). *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 68(6):372-80, 2021.
84. Topsakal S, Ozmen O, Cankara FN, Yesilot S, Bayram D, Genç Özdamar N, et al. Alpha lipoic acid attenuates high-fructose-induced pancreatic toxicity. *Pancreatology.* 16(3):347-52, 2016.

85. Hamad EM, Taha SH, Abou Dawood A-GI, Sitohy MZ, Abdel-Hamid M. Protective effect of whey proteins against nonalcoholic fatty liver in rats. *Lipids Health Dis.* 10:57-, 2011.
86. Tardio V, Kellett S, Bidal-St-Aubin M, Tsoukas MA. Effects of incretin therapy and bariatric surgery on inflammation in obese patients. *Obes Med.* 13:13-20, 2019.
87. Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN.* 18:1-8, 2017.
88. Shetty SS, Kumari N S, Shetty PK. ω -6/ ω -3 fatty acid ratio as an essential predictive biomarker in the management of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition.* 79-80:110968, 2020.
89. Heshmati J. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on gene expression of inflammation, oxidative stress and cardiometabolic parameters: Systematic review and meta-analysis. *J Funct Foods.* 85:104619, 2021.
90. Le MT, Frye RF, Rivard CJ, Cheng J, McFann KK, Segal MS, et al. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose on the pharmacokinetics of fructose and acute metabolic and hemodynamic responses in healthy subjects. *Metabolism.* 61(5):641-51, 2012.
91. Carran EL, White SJ, Reynolds AN, Haszard JJ, Venn BJ. Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 70(9):1034-8, 2016.
92. Flaim C, Kob M, Di Pierro AM, Herrmann M, Lucchin L. Effects of a whey protein supplementation on oxidative stress, body composition and glucose metabolism among overweight people affected by diabetes mellitus or impaired fasting glucose: A pilot study. *J Nutr Biochem.* 50:95-102, 2017.
93. Feidantsis K, Methenitis S, Ketselidi K, Vagianou K, Skepastianos P, Hatzitolios A, et al. Comparison of short-term hypocaloric high-protein diets with a hypocaloric Mediterranean diet: Effect on body composition and health-related blood markers in overweight and sedentary young participants. *Nutrition.* 91-92:111365, 2021.
94. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 35(4):101723, 2021.
95. Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis.* 10(6):1161-5, 2014.
96. Guimber D, Debray D, Bocquet A, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, et al. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease treatment in obese children. *Arch Pediatr.* 2021.
97. Abdel-Kawi SH, Hassanin KMA, Hashem KS. The effect of high dietary fructose on the kidney of adult albino rats and the role of curcumin supplementation: A biochemical and histological study. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci.* 5(1):52-60, 2016.

98. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol.* 47(5):711-7, 2007.
99. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 48(6):993-9, 2008.
100. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 51(6):1961-71, 2010.
101. Colak Y, Hasan B, Erkalma B, Tandon K, Zervos X, Menzo EL, et al. Pathogenetic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease and inhibition of the inflammasome as a new therapeutic target. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 45(4):101710, 2021.
102. Żebrowska-Gamdzyk M, Maciejczyk M, Zalewska A, Guzińska-Ustymowicz K, Tokajuk A, Car H. Whey protein concentrate WPC-80 intensifies glycoconjugate catabolism and induces oxidative stress in the liver of rats. *Nutrients.* 10(9):1178, 2018.
103. Dionysopoulos G, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Gkiourtzis N, Karanika E, et al. The effect of omega-3 fatty acids supplementation on pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 46:S654-S5, 2021.
104. Marin-Alejandre BA, Abete I, Monreal JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Herrero JI, et al. Effects of a 6-month dietary-induced weight loss on erythrocyte membrane omega-3 fatty acids and hepatic status of subjects with nonalcoholic fatty liver disease: The Fatty Liver in Obesity study. *J Clin Lipidol.* 14(6):837-49.e2, 2020.
105. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Asp Med.* 64:135-46, 2018.
106. Schmitz SMT, Kroh A, Koch A, Brozat JF, Stier C, Neumann UP, et al. Comparison of Liver Recovery After Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y-Gastric Bypass. *Obes Surg.* 31(7):3218-26, 2021.
107. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 17(6):1040-60.e11, 2019.
108. Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, et al. Liver Function in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 266(5):738-45, 2017.
109. Burza MA, Romeo S, Kotronen A, Svensson P-A, Sjöholm K, Torgerson JS, et al. Long-term effect of bariatric surgery on liver enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One.* 8(3):e60495-e, 2013.

110. Bombback AS, Derebail VK, Shoham DA, Anderson CA, Steffen LM, Rosamond WD, et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int.* 77(7):609-16, 2010.
111. Herman MA, Birnbaum MJ. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Met.* 2021.
112. Yang N, Hong NJ, Garvin JL. Dietary fructose enhances angiotensin II-stimulated Na⁺ transport via activation of PKC- α in renal proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol.* 318(6):F1513-F9, 2020.
113. Gonzalez-Vicente A, Hong NJ, Yang N, Cabral PD, Berthiaume JM, Dominici FP, et al. Dietary fructose increases the sensitivity of proximal tubules to angiotensin II in rats fed high-salt diets. *Nutrients.* 10(9):1244, 2018.
114. Eslami O, Shidfar F. Dairy products and chronic kidney disease: protective or harmful? a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrition.* 55-56:21-8, 2018.
115. Singh A, Zapata RC, Pezeshki A, Knight CG, Tuor UI, Chelikani PK. Whey Protein and Its Components Lactalbumin and Lactoferrin Affect Energy Balance and Protect against Stroke Onset and Renal Damage in Salt-Loaded, High-Fat Fed Male Spontaneously Hypertensive Stroke-Prone Rats. *J Nutr.* 150(4):763-74, 2019.
116. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, Friedenberg G, Duszlak J, Bubes VY, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 322(19):1899-909, 2019.
117. Miller III ER, Juraschek SP, Appel LJ, Madala M, Anderson CA, Bleys J, et al. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 89(6):1937-45, 2009.
118. Chang AR, Chen Y, Still C, Wood GC, Kirchner HL, Lewis M, et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int.* 90(1):164-71, 2016.
119. Navaneethan SD, Malin SK, Arrigain S, Kashyap SR, Kirwan JP, Schauer PR. Bariatric surgery, kidney function, insulin resistance, and adipokines in patients with decreased GFR: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 65(2):345-7, 2015.
120. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev.* 23(2):270-99, 2010.
121. Akar F, Uludağ O, Aydın A, AYTEKİN YA, Elbeg S, Tuzcu M, et al. High-fructose corn syrup causes vascular dysfunction associated with metabolic disturbance in rats: Protective effect of resveratrol. *Food Chem Toxicol.* 50(6):2135-41, 2012.
122. Moghadamnia D, Mokhtari M, Khatamsaz S. The Protective Effect of Omega-3 Against Thioacetamide Induced Lipid and Renal Dysfunction in Male Rats. *Zahedan J Res Med Sci.* 18(11):e4781, 2016.
123. Kokacya MH, Copoglu US, Dokuyucu R, Inanir S, Erbas O. The antipsychotic effects of omega-3 fatty acids in rats. *Am J Med Sci.* 350(3):212-7, 2015.

124. Zheng Z, Dai Z, Cao Y, Shen Q, Zhang Y. Docosapentaenoic acid (DPA, 22:5n-3) ameliorates inflammation in an ulcerative colitis model. *Food Funct.* 10(7):4199-209, 2019.
125. Baharanchi EM, Sarabi MM, Naghibalhossaini F. Effects of dietary polyunsaturated fatty acids on DNA methylation and the expression of DNMT3b and PPAR α genes in rats. *Avicenna J Med Biotechnol.* 10(4):214, 2018.
126. Sweet FA, Forsthoefel CW, Sweet AR, Dahlberg RK. Local Versus Systemic Antibiotics for Surgical Infection Prophylaxis in a Rat Model. *JBJS.* 100(18):e120, 2018.
127. DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, O'Keefe JH. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog Cardiovasc Dis.* 61(1):3-9, 2018.
128. Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Financial conflicts of interest and reporting bias regarding the association between sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review of systematic reviews. *PLoS Med.* 10(12):e1001578, 2013.
129. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA.* 292(8):927-34, 2004.
130. Collin LJ, Judd S, Safford M, Vaccarino V, Welsh JA. Association of Sugary Beverage Consumption With Mortality Risk in US Adults: A Secondary Analysis of Data From the REGARDS Study. *JAMA Network Open.* 2(5):e193121-e, 2019.
131. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng K-Y, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 295(5):R1370-R5, 2008.
132. Rendeiro C, Masnik AM, Mun JG, Du K, Clark D, Dilger RN, et al. Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet. *Sci Rep.* 5(1):9589, 2015.
133. Baer DJ, Stote KS, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Clevidence BA. Whey protein but not soy protein supplementation alters body weight and composition in free-living overweight and obese adults. *J Nutr.* 141(8):1489-94, 2011.
134. Frestedt JL, Zenk JL, Kuskowski MA, Ward LS, Bastian ED. A whey-protein supplement increases fat loss and spares lean muscle in obese subjects: a randomized human clinical study. *Nutr Metab (Lond).* 5:8-, 2008.
135. Moradi S, Alivand M, KhajeBishak Y, AsghariJafarabadi M, Alipour M, Chilibeck PD, et al. The effect of short-term omega-3 fatty acids supplementation on appetite in healthy men: A randomized double-blinded controlled clinical trial. *Nutr Clin Metab.* 36(1):46-53, 2022.
136. Lawton CL, Delargy HJ, Brockman J, Smith FC, Blundell JE. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Br J Nutr.* 83(5):473-82, 2000.

137. Alfenas RC, Mattes RD. Effect of fat sources on satiety. *Obes Res.* 11(2):183-7, 2003.
138. Stevenson JL, Clevenger HC, Cooper JA. Hunger and satiety responses to high-fat meals of varying fatty acid composition in women with obesity. *Obesity.* 23(10):1980-6, 2015.
139. Buckley JD, Howe P. Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Obesity Rev.* 10(6):648-59, 2009.
140. Izadi V, Saraf-Bank S, Azadbakht L. Dietary intakes and leptin concentrations. *ARYA Atheroscler.* 10(5):266, 2014.
141. Reseland JE, Haugen F, Hollung K, Solvoll K, Halvorsen B, Brude IR, et al. Reduction of leptin gene expression by dietary polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res.* 42(5):743-50, 2001.
142. Orang Z, Mohsenpour MA, Mozaffari-Khosravi H. Effect of Omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and insulin resistance indices in patient with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver: A randomized double-blind clinical trial. *Obes Med.* 19:100278, 2020.
143. Liu R, Chen L, Wang Y, Zhang G, Cheng Y, Feng Z, et al. High ratio of ω -3/ ω -6 polyunsaturated fatty acids targets mTORC1 to prevent high-fat diet-induced metabolic syndrome and mitochondrial dysfunction in mice. *J Nutr Biochem.* 79:108330, 2020.
144. Huang XF, Xin X, McLennan P, Storlien L. Role of fat amount and type in ameliorating diet-induced obesity: insights at the level of hypothalamic arcuate nucleus leptin receptor, neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin mRNA expression. *Diabetes Obes Metab.* 6(1):35-44, 2004.
145. Dadson P, Rebelos E, Honka H, Juárez-Orozco LE, Kalliokoski KK, Iozzo P, et al. Change in abdominal, but not femoral subcutaneous fat CT-radiodensity is associated with improved metabolic profile after bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 30(12):2363-71, 2020.
146. Machado FP, Rhoden EL, Pioner SR, Halmenschlager G, de Souza LVB, Lisot BC, et al. Weight Loss Through Bariatric Surgery in Men Presents Beneficial Effects on Sexual Function, Symptoms of Testosterone Deficiency, and Hormonal Profile. *Sex Med.* 9(4):100400, 2021.
147. Ma J, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, et al. Effects of a Protein Preload on Gastric Emptying, Glycemia, and Gut Hormones After a Carbohydrate Meal in Diet-Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 32(9):1600-2, 2009.
148. Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Björck IM. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr.* 82(1):69-75, 2005.
149. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Change of some oxidative stress parameters after supplementation with whey protein isolate in patients with type 2 diabetes. *Nutrition.* 73:110700, 2020.

150. Negi CK, Babica P, Bajard L, Bienertova-Vasku J, Tarantino G. Insights into the molecular targets and emerging pharmacotherapeutic interventions for nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 126:154925, 2022.
151. Zhu F-S, Liu S, Chen X-M, Huang Z-G, Zhang D-W. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol*. 14(41):6395, 2008.
152. Lin P-Y, Cheng C, Satyanarayanan SK, Chiu L-T, Chien Y-C, Chuu C-P, et al. Omega-3 fatty acids and blood-based biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Behav Immun*. 99:289-98, 2022.
153. El-Boshy M, Alsaegh A, Qasem AH, Sindi RA, Abdelghany AH, Gadalla H, et al. Enhanced renoprotective actions of Paricalcitol and omega-3 fatty acids co-therapy against diabetic nephropathy in rat. *J Adv Res*. 2021.
154. Mohamed RS, Marrez DA, Salem SH, Zaghoul AH, Ashoush IS, Farrag ARH, et al. Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of green sprouts juice and functional dairy micronutrients against streptozotocin-induced oxidative stress and diabetes in rats. *Heliyon*. 5(2):e01197, 2019.
155. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Yerian L, Hawkins C, Sargent R, et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 49(2):137-44, 2015.
156. Larson SP, Bowers SP, Palekar NA, Ward JA, Pulcini JP, Harrison SA. Histopathologic variability between the right and left lobes of the liver in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y bypass. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 5(11):1329-32, 2007.
157. Athira S, Mann B, Sharma R, Kumar R. Ameliorative potential of whey protein hydrolysate against paracetamol-induced oxidative stress. *J Dairy Sci*. 96(3):1431-7, 2013.
158. Singh A, Pezeshki A, Zapata RC, Yee NJ, Knight CG, Tuor UI, et al. Diets enriched in whey or casein improve energy balance and prevent morbidity and renal damage in salt-loaded and high-fat-fed spontaneously hypertensive stroke-prone rats. *J Nutr Biochem*. 37:47-59, 2016.

10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.64786
Konu : Etik Kurulu Kararı

12/12/2019

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nihal Zekiye ERDEM
Öğr. Gör. Fatma MERT BİBEROĞLU

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 29.08.2019 tarihli 48 karar no ile onay verilen "Gastrik by-pass yapılan obez sıçanlarda, omega-3 yağ asidi ile whey proteininin karaciğer üzerindeki etkisi" isimli çalışmanız için ekte sunulan değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

Ek. 29.08.2019 tarihli 48 karar numarası ile onay verilen Etik Kurul Raporunda değişiklik yapılan bölümler

Ek: 29.08.2019 tarihli 48 karar numarası ile onay verilen Etik Kurul Raporunda değişiklik yapılan bölümler

- 1. Araştırmanın Adı:** Obez sıçan modelinde Roux-en-Y gastrik bypass, whey proteini ve omega-3 yağ asidinin biyokimyasal parametrelere ve organ yağlanmasına etkisi
- 2. Ön çalışma:** Yapılan ön çalışma sonucu Roux-en-Y gastrik bypass işlemi sonrası sağ kalım oranı düşük olduğu için bir grup ile sınırlandırılmıştır.
- 3. Gereç ve Yöntem:**
 - a. Deneş Hayvanları:**

Kullanılması Planlanan Deneş Hayvanıyla İlgili Bilgiler				
Türü	Soyu	Cinsiyeti	Yaşı	Sayısı
Sıçan	Wistar albino	Dişi	6-8 haftalık	28

b. Deneş hayvanlarına uygulanacak deneşsel süreçler ve deneş protokolleri

Standart sıçan yemi ve su (<i>ad libitum</i>) n= 28 (6-8 haftalık <i>Wistar albino</i> türü dişi sıçan)				
Randomize gruplandırma	G1 grubu (n=7) (Kontrol)	G2 grubu (n=7) (Omega-3 PUFA)	G3 grubu (n=7) (Whey proteini)	G4 grubu (n=7) (Roux-en-Y gastrik bypass)
Kan alımı	Her gruptaki sıçandan 1 mL kan alındıktan sonra 10 dakika 2000xg'de santrifüj edilecek ve analiz edilinceye kadar -20°C'de saklanacaktır.			
Obezite öncesi diyet müdahalesi (8 Hafta)	Standart sıçan yemi (<i>ad libitum</i>) + %20 HFCS-55 (içme sularına eklenecek)			
Obezite değerlendirmesi	Vücut ağırlığı ilk ağırlığa göre % olarak hesaplanacaktır. <ul style="list-style-type: none">• %10-15 arası artış orta dereceli obez• > %40 artış morbid obez			
Kan alımı	Her gruptaki sıçandan 1 mL kan alındıktan sonra 10 dakika 2000xg'de santrifüj edilecek ve analiz edilinceye kadar -20°C'de saklanacaktır.			
Obezite sonrası diyet müdahalesi (1 ay)	Standart sıçan yemi ve su (<i>ad libitum</i>) Oral gavaj ile içme suyu verilecek	Standart sıçan yemi ve su (<i>ad libitum</i>) + Oral gavaj ile Omega-3 PUFA (300 mg/kg/gün) verilecek	Standart sıçan yemi ve su (<i>ad libitum</i>) + Oral gavaj ile Whey proteini (0,5 g/kg/gün) verilecek	Roux-en-Y gastrik bypass işlemi sonrası *Sıvı diyet (3 gün) *Katı diyet (3-30 gün) Katı beslenmeye geçtikten sonra standart sıçan yemi ve su (<i>ad libitum</i>) + Oral gavaj ile içme suyu verilecek
Ötenazi	Her gruptaki sıçandan 1 mL kan alındıktan sonra 10 dakika 2000xg'de santrifüj edilecek ve analiz edilinceye kadar -20°C'de saklanacaktır. Ötenazi uygulandıktan sonra iç organları (karaciğer, böbrek, pankreas, beyin) alınacak ve organ boyutu, lipid birikimi ve fonksiyonel değişiklikler bakımından incelenecektir.			
Serum Analizleri	Her bir sıçandan alınan kanlar için glikoz, insülin, total kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, AST, ALT, CRP, IL-6 ve ürik asit analizleri yapılacaktır.			

- 4. Araştırmada Kullanılacak Ötenazi Yöntemleri:** Anestezi / tranşilizan altında servikal dislokasyon



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.46264
Konu : Etik Kurulu Kararı

04/09/2019

Sayın Öğr. Gör. Fatma MERT BİBEROĞLU

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Gastrik by-pass yapılan obez sıçanlarda, omega-3 yağ asidi ile whey proteininin karaciğer üzerindeki etkisi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(İMÜ-HADYEK) Başkanı



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
29/08/2019	48		Öğr. Gör. Fatma MERT BİBEROĞLU

"Gastrik by-pass yapılan obez sıçanlarda, omega-3 yağ asidi ile whey proteininin karaciğer üzerindeki etkisi" başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna "Oybirliği" ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 6 ay

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Burak ÇAĞLAYAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet OZANSOY	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Uzm. Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Cem GÜNEŞ	
Üye	Burak Sefa DERİBAŞ	