



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BATI TARZI DİYET İLE BESLENEN FARELERDE
N-ASETİLSİSTEİNİN ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kerim Kaan GÖKÜSTÜN

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN

ANKARA

2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BATI TARZI DİYET İLE BESLENEN FARELERDE
N-ASETİLSİSTEİNİN ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kerim Kaan GÖKÜSTÜN

BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Önder OTLU

**Bu araştırma Malatya Turgut Özal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi 2022/20 proje
numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA

2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Batı Tarzı Diyet ile Beslenen Farelerde N-Asetilsisteinin Ateroskleroz ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Kerim Kaan GÖKÜSTÜN

Tarih: 24/10/2023

İmza:

KABUL VE ONAY



ÖZET

Batı Tarzı Diyet ile Beslenen Farelerde N-Asetilsisteinin Ateroskleroz ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada NAS'ın batı tarzı diyet ile beslenen farelerde obezite ve ateroskleroz parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma, 8-9 haftalık 32 adet BALB/C türü erkek fare ile gerçekleştirilmiştir. BALB/C türü erkek fareler pürifiye yem (Enerjinin %10'u yağ, %70'i karbonhidrat, %20'si protein, 3,85 kkal/g) (Kontrol, K); pürifiye yem (Enerjinin %10'u yağ, %70'i karbonhidrat, %20'si protein; 3,85 kkal/g) + NAS (K+NAS); yüksek yağ ve sükröz içeren diyet (Enerjinin %45'i yağ, %35'i karbonhidrat, %20'si protein; 4,73 kkal/g) (YYSD); yüksek yağ ve sükröz içeren diyet (Enerjinin %45'i yağ, %35'i karbonhidrat, %20'si protein; 4,73 kkal/g) + NAS (YYSD + NAS) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Farelerin sularına 2 g/L olacak şekilde NAS verilmiştir. Farelerin yem ve suları ad libitum şeklinde verilmiş olup fareler 11 hafta boyunca takip edilmiştir. Takibin ardından fareler sakrifiye edilip kalp dokusu ve kanları alınmıştır. Kalp dokusu ve plazmada TAS, TOS, TGF-1 β , IL-12 ve CT-1 analizleri; plazmalarından ise total kolesterol, trigliserit, LDL-C, HDL-C, VLDL analizleri yapılmıştır. İlk ve son ölçümler karşılaştırıldığında, bütün grupların vücut ağırlıklarında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışma boyunca YYSDD grubunda yer alan farelerin vücut ağırlıkları, yem tüketim miktarları ve enerji alımları diğer gruplardaki farelere göre yüksektir. N-asetilsistein (NAS) verilen farelerin ortalama yem tüketim miktarları, enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımları verilmeyen fareler göre düşük bulunmuştur. Serum trigliserit ve VLDL-C düzeylerinin en yüksek K grubunda olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). N-asetilsistein takviyesinin yüksek yağlı ve sükrözlu diyet verilen farelerde HDL-C ve total kolesterol düzeylerini arttırdığı belirlenmiştir ($p<0,05$). N-asetilsistein takviyesinin yüksek yağlı ve sükrözlu yem ve kontrol yemi ile beslenen farelerde TAS düzeylerini arttırdığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Yüksek yağlı ve sükrözlu diyet + NAS, K+NAS ve K gruplarında serum TGF- β düzeyinin YYSDD grubundaki farelere göre yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). N-asetilsistein takviyesinin kalp dokusunda yüksek yağlı ve sükrözlu diyetin neden olduğu IL-12 artışı iyileştirebileceği bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca kalp dokusunda TGF- β 1 düzeylerinin YYSDD + NAS grubunda YYSDD grubuna; K + NAS grubunda K grubuna göre düşük olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Sonuç olarak NAS takviyesi yüksek yağlı ve sükrözlu diyetin neden olduğu artmış serum lipit düzeylerini ve ateroskleroz belirteçlerini iyileştirebilmektedir. N-asetilsistein'in aterosklerozun gelişimini önlemede rolü olabileceği düşünülmektedir. Farklı ateroskleroz belirteçlerinin de değerlendirilmesi ve çalışmaların insanlarda yapılması N-asetilsisteinin ateroskleroz üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: Ateroskleroz, batı tarzı diyet, inflamasyon, lipit profili, N-asetilsistein

SUMMARY

Evaluation of the Effects of N-Acetylcysteine on Atherosclerosis and Oxidative Stress Parameters in Mice Fed with a Western Diet

The aim of this study was to evaluate the effects of NAC on obesity and atherosclerosis parameters in mice fed a western-style diet. The study was carried out with 32 male BALB/C mice aged 8-9 weeks. BALB/C male mice were fed purified diet (10% fat, 70% carbohydrate, 20% protein, 3.85 kcal/g) (Control, K); purified diet (10% fat, 70% carbohydrate, 20% protein; 3.85 kcal/g) + NAC (K+NAC); high fat and sucrose diet (45% fat, 35% carbohydrate, 20% protein; 4.73 kcal/g) (HFSD); high fat and sucrose diet (45% fat, 35% carbohydrate, 20% protein; 4.73 kcal/g) + NAC (HFSD + NAC). NAC was given in the water of the mice at a rate of 2 g/L. Feed and water of the mice were given ad libitum and the mice were followed up for 11 weeks. After the follow-up, the mice were sacrificed and heart tissue and blood were collected. Heart tissue and plasma were analyzed for TAS, TOS, TGF- β 1, IL-12 and CT-1, and plasma was analyzed for total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C and VLDL. When the initial and final measurements were compared, an increase in body weight was observed in all groups ($p < 0.05$). Throughout the study, the body weights, feed consumption and energy intake of the mice in the HFSD group were higher than the mice in the other groups. The average feed intake, energy, carbohydrate, protein and fat intakes of mice given N-acetylcysteine (NAC) were lower than those of mice not given NAC. Serum triglyceride and VLDL-C levels were highest in the K group ($p > 0.05$). N-acetylcysteine supplementation increased HDL-C and total cholesterol levels in mice given high fat and sucrose diet ($p < 0.05$). N-acetylcysteine supplementation increased TAS levels in mice fed high fat and sucrose diet and control diet ($p < 0.05$). Serum TGF- β levels were found to be higher in high fat and sucrose diet + NAC, K+NAC and K groups compared to mice in the HFSD group ($p < 0.05$). N-acetylcysteine supplementation was found to ameliorate the IL-12 increase induced by high fat and sucrose diet in heart tissue ($p < 0.05$). In addition, TGF- β 1 levels in heart tissue were lower in the HFSD + NAC group compared to the HFSD group and in the K + NAC group compared to the K group ($p > 0.05$). In conclusion, NAC supplementation may improve elevated serum lipid levels and atherosclerosis markers caused by high-fat and sucrose diet. N-acetylcysteine may have a role in preventing the development of atherosclerosis. Evaluation of different markers of atherosclerosis and further studies in humans will help to better understand the effects of N-acetylcysteine on atherosclerosis.

Key words: Atherosclerosis, western-style diet, inflammation, lipid profile, N-acetylcysteine

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri	2
1.2. Ateroskleroz ve Patofizyolojisi	2
1.2.1. Aterosklerozis ve İnflamasyon	4
1.2.2. Aterosklerozis ve Oksidatif Stres	4
1.2.3. Aterosklerozis ve Obezite	4
1.2.4. Aterosklerozis ve Tip 2 Diyabet	5
1.2.5. Aterosklerozis ve Hiperhomosisteinemi	6
1.2.6. Aterosklerozis ve Batı Tarzı Beslenme	7
1.3. N-asetilsistein	8
1.3.1. N-asetilsistein'in Farmakokinetiği	9
1.4. N-asetilsistein'in Kronik Hastalıklar ile İlişkisi	11
1.4.1. N-asetilsistein ve Akciğer Hastalıkları	12
1.4.2. N-asetilsistein ve Karaciğer Hastalıkları	12
1.4.3. N-asetilsistein ve Enfeksiyon Hastalıkları	13
1.4.4. N-asetilsistein ve Gastrointestinal Hastalıklar	13
1.4.5. N-asetilsistein ve Nörodejeneratif Hastalıklar	14
1.4.6. N-asetilsistein ve Psikiyatrik Hastalıklar	14
1.5. N-asetilsistein ve Kardiyovasküler Hastalıklar	14
1.5.1. N-asetilsistein, Aterosklerozis ve Serum Lipitleri	15
1.5.2. N-asetilsistein, Aterosklerozis ve İnflamasyon	15
1.5.3. N-asetilsistein, Aterosklerozis ve Oksidatif Stres	16
1.5.4. N-asetilsistein ve Glukoz Metabolizması	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. Araştırmada Kullanılan Kimyasal ve Malzemeler	19
2.2. Test Organizması ve Deney Protokolü	19
2.3. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve NAS Alımının Belirlenmesi	22
2.4. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu, Plazma ve Doku Örneklerinin Saklanması	24
2.5. Biyokimyasal Analizler	25
2.5.1. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi ve Analizi	25
2.5.2. Doku Örneklerinin Elde Edilmesi ve Analizi	25
2.6. İstatistiksel Analizler	26

3. BULGULAR	27
3.1. Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlıklarının Haftalık Değişimi	27
3.2. Deney Hayvanlarının Haftalık Toplam Yem Tüketimlerinin, Enerji, Makro Besin Öğeleri Alımlarının, Su Tüketimlerinin ve N-asetilsistein Alımlarının Değerlendirilmesi	28
3.2.1. Deney Hayvanlarının Haftalık Toplam Yem Tüketimlerinin ve Enerji Alımlarının Değerlendirilmesi	28
3.2.2. Deney Hayvanlarının Haftalık Makro Besin Öğesi Alımlarının Değerlendirilmesi	30
3.2.3. Deney Hayvanlarının Haftalık Toplam Su ve N-asetilsistein Alımlarının Değerlendirilmesi	34
3.3. Biyokimyasal Analizler	36
3.3.1. Serum Lipitlerine İlişkin Bulgular	36
3.3.2. Doku ve Serum Örneklerine İlişkin Bulgular	39
4. TARTIŞMA	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	52
EKLER	67
Ek-1: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	67
Ek-2: Serum ve doku örneklerinde Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFB1) ve Interleukin 12 (IL-12) düzeylerinin belirlenmesi	68
Ek-3: Serum ve doku örneklerinde Cardiotrophin 1 (CT-1), Total Oxidant Status (TOS) ve Total Antioxidant Status (TAS) düzeylerinin belirlenmesi	70
ÖZGEÇMİŞ	73

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması sırasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana doğru yolu gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN'a ve araştırmamın başından sonuna kadar her anlamda yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Önder OTLU'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca tez izleme komitemde yer alarak bilgi ve tecrübelerini paylaşarak benim her zaman destekçim olan Prof. Dr. Aslı UÇAR ve Doç. Dr. Fatma Perim TÜRKER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca beni maddi ve manevi açıdan destekleyen, her türlü engel ve zorlukta benim yanımda olan annem Melek GÖKÜSTÜN', babam Yılmaz GÖKÜSTÜN'e ve kardeşim Zeynep GÖKÜSTÜN'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çalışmamı gerçekleştirdiğim İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'ndeki tüm çalışanlara teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca doktora sürecim boyunca beni maddi anlamda destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı'na çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE	Advanced Glycation End Products/ İleri Glikasyon Son Ürünü
CCl ₄	Karbon Tetraklorür
CRP	C Reaktif Protein
CT-1	Kardiyotropin-1
DNA	Deoksiribonükleik Asit
eNOS	Endotelial Nitric Oxide Synthase/Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GRd	Glutasyon Redüktaz
GSH	Glutasyon
ICAM-1	Intracellular Adhesion Molecule-1/İntraselüler Adezyon Molekülü-1
IFN- γ	İnterferon-Gamma
IL-12	İnterlökin-12
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MDA	Malondialdehit
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NADPH oksidaz	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase/Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz
NAS	N-asetilsistein
NF- κ B	Nükleer Faktör-Kappa Beta
NO	Nitrik Oksit
PPAR- α	Peroxisome Proliferator Activated Receptors- α /Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Alfa
RAGE	Advanced Glycation End Products Receptor/İleri Glikasyon Son Ürünlerine Ait Reseptör
ROS	Reactive Oxygen Species/Reaktif Oksijen Türleri
TAS	Total Antioxidant Status/Total Antioksidan Durumu
TGF- β 1	Transforming Growth Factor β 1/Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α /Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TOS	Total Oxidant Status/Total Oksidan Durumu
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1/Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
YYSD	Yüksek Yağlı ve Şekerli Diyet
WHO/DSÖ	World Health Organisation/Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	N-asetilsistein metabolizması	10
Şekil 1.2.	N-asetilsisteinin klinik olarak kullanıldığı bazı alanlar	12
Şekil 2.1.	Çalışma grupları	20
Şekil 2.2.	Farelerin vücut ağırlıklarının, yem ve su tüketimlerinin belirlendiği tartı	21
Şekil 2.3.	Araştırma planı özeti	22
Şekil 2.4.	N-asetilsisteinin miktarının belirlendiği hassas tartı	24
Şekil 3.1.	Farelerin gruplara göre yem tüketimlerine ilişkin bulgular	28
Şekil 3.2.	Farelerin gruplara göre enerji alımlarına ilişkin bulgular	29
Şekil 3.3.	Farelerin gruplara göre karbonhidrattan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	30
Şekil 3.4.	Farelerin gruplara göre sükrozdan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	31
Şekil 3.5.	Farelerin gruplara göre proteinden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	32
Şekil 3.6.	Farelerin gruplara göre yağdan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	33
Şekil 3.7.	Farelerin gruplara göre su tüketimlerine ilişkin bulgular	34
Şekil 3.8.	Farelerin gruplara göre NAS alımlarına ilişkin bulgular	35

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Bazı meyve ve sebzelerde bulunan NAS konsantrasyonları	9
Çizelge 2.1.	Deney hayvanlarına verilen pürifiye yemlerin makro ve mikro besin ögesi içeriklerinin dağılımı	23
Çizelge 3.1.	Farelerin vücut ağırlıklarına ilişkin bulgular	27
Çizelge 3.2.	Farelerin haftalara göre yem tüketimlerine ilişkin bulgular	29
Çizelge 3.3.	Farelerin haftalara göre enerji alımlarına ilişkin bulgular	30
Çizelge 3.4.	Farelerin haftalara göre karbonhidrattan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	31
Çizelge 3.5.	Farelerin haftalara göre sükrozdan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	32
Çizelge 3.6.	Farelerin haftalara göre proteinden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	33
Çizelge 3.7.	Farelerin haftalara göre yağdan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular	34
Çizelge 3.8.	Farelerin haftalara göre su tüketimlerine ilişkin bulgular	35
Çizelge 3.9.	Farelerin haftalara göre NAS alımlarına ilişkin bulgular	36
Çizelge 3.10.	Farelerin serum lipit profillerine ilişkin bulgular	37
Çizelge 3.11.	Farelerin serumlarında CT-1, IL-12, TOS, TAS ve TGF-β1 analizlerine ilişkin bulgular	39
Çizelge 3.12.	Farelerin kalp dokularında CT-1, IL-12, TOS, TAS ve TGF-β1 analizlerine ilişkin bulgular	40

1. GİRİŞ

Yeterli ve dengeli beslenme, bireyin yaşına, cinsiyetine, fiziksel aktivite ve fizyolojik durumuna göre enerji, makro, mikro besin öğelerini ve diğer besinsel öğeleri gereksinmelere uygun ve dengeli bir şekilde almasıdır (Yılmaz ve Özkan, 2007). Yeterli ve dengeli beslenme 7'den 70'e her yaştaki birey için temel bir unsurdur. Yetersiz ve dengesiz beslenen bir toplumda, sağlık düzeyinin yüksek olması beklenemez. Vitamin ve mineral yetersizlikleri, bebek ve çocuk ölümleri, kanser, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarında yetersiz ve dengesiz beslenme kritik bir rol oynamaktadır (Baysal, 1981).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Dülek ve ark., 2018). Özellikle hareketsizlik, stres ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi, KVH gelişiminde rol oynamaktadır. Doymuş yağ, eklenti şeker ve rafine karbonhidrat içeriği yüksek, batı tarzı beslenme tarzının benimsenmesi, birçok metabolik değişikliğe yol açarak KVH gelişimine zemin hazırlamaktadır (Jacka ve ark., 2015). Diyetle tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin eklenmesi, diyetle doymuş yağları içeren besinlerin azaltılması, diyetten eklenti şeker ve rafine karbonhidratların çıkarılması, diyet posasının artırılması, diyetle A, C ve E vitamini ve N-asetilsisteinin alınması KVH'nin önlenmesinde etkili olabilmektedir (Türker, 2013; Tenório ve ark., 2021).

N-asetilsistein (NAS), tiyol grubu bileşikler arasında yer alan, antiinflamatuvar ve antioksidan bir moleküldür (Aldini ve ark., 2018). Patenti 1960 yılında alınmıştır ve tıp alanında ilk defa 1967 yılında kullanılmıştır (Schwalfenberg, 2021). Önemli sağlık kuruluşları tarafından onaylanan bir ilaç olduğu gibi, birçok ülkede besin desteği ve nutrasötik ajan olarak da kullanılabilmektedir (Aldini ve ark., 2018; Tenório ve ark., 2021). N-asetilsistein'in çeşitli hastalıklardaki tedavi edici rolünün daha iyi anlaşılması, günümüzde popülerliğini gittikçe arttırmaktadır. Akciğer, karaciğer, böbrek ve enfeksiyon hastalıklarındaki rolü ile ilgili etkileri bilinirken (Calverley ve ark., 2020; Dissanayake ve ark., 2021; Siu ve ark., 2020; Ye ve ark., 2021; Walayat ve ark., 2021), son zamanlarda KVH üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir (Zhou ve ark., 2021). Kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan inflamatuvar sitokinlerin ve serum lipitlerinin artışı önlemesi ve antioksidan enzim ve moleküller üzerindeki etkileri nedeniyle KVH'nin önlenmesi ve tedavisinde kullanılması önerilmektedir (Aldini ve ark., 2018; Tenório ve ark., 2021).

1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve damar sisteminin bozulmasıyla karakterize olan ciddi bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları, aritmiler, romatizmal kalp hastalıkları, periferik vasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve ateroskleroz KVH olarak adlandırılmaktadır (Dülek ve ark., 2018). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre KVH, en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar; 2019 yılında, 70 yaş altı bireylerde, bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle ölümlerin yaklaşık %38'inden sorumludur. (WHO, 2021). Ülkemizde ise 2018 yılında KVH mortalite oranı yaklaşık %50 bulunmuştur (Kayıkcıoğlu ve Oto, 2020).

Kardiyovasküler hastalıklara yol açabilecek 300'den fazla risk faktörünün olduğu düşünülmektedir (Oğuz ve ark., 2019). Bu risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Türker, 2013). Değiştirilebilir risk faktörlerine sigara ve aşırı alkol kullanımı, dislipidemi, obezite, fiziksel inaktivite, hiperhomosisteinemi, diyabet, uyku kalitesinin yetersiz olması, beslenme düzeninin bozuk olması, metabolik sendrom, inflamasyon, serum fibrinojen yüksekliği ve hipertansiyon; değiştirilemeyen risk faktörlerine ise erkek cinsiyet, yaş (erkek ≥ 45 yıl, kadın ≥ 55 yıl) ve ailede kardiyovasküler hastalık öyküsünün bulunması örnek verilebilir (Oğuz ve ark., 2019; Türker, 2013). Beslenme ise bu risk faktörleri arasında en önemlilerinden biridir (Doğan ve Kartal, 2019). Beslenme düzeninin bozuk olması, günlük enerji alımında artış, hayvansal kaynaklı besinlerin aşırı miktarda ; sebze ve meyvelerin ise az miktarda tüketilmesi, doymuş yağ ve şeker içeriği yüksek bir diyet KVH riskinin artışı ile ilişkili bulunmuştur (Doğan ve Kartal, 2019; Mertens ve ark., 2017).

1.2. Ateroskleroz ve Patofizyolojisi

Aterosklerozis sözcüğü, eski Yunanca'da lapa anlamında kullanılan 'athere' ve sertleşme anlamına gelen 'sklerozis' kelimelerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Arter duvarlarının lapaya benzeyen, yumuşak bir madde ile kaplanması, bu maddenin arteri sertleştirerek damarı daraltması ve kan akımını engellemesi, damar sertliği olarak adlandırılmaktadır. Ateroskleroz ise herhangi bir damarın kalınlaşması ve sertleşmesi olarak ifade edilmektedir (Türker, 2013). Aterosklerozis; koroner arter, karotid arter ve periferik arter hastalıklarının en önemli nedenidir. Aterosklerozis, tek başına hayati risk taşımasına

rağmen hasar görmüş arterlerde oluşan aterosklerotik plağa birçok faktörün de eklenmesi, akut koroner sendrom ve inme gibi ölümcül sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (Falk, 2006). Normal, sağlıklı arter üç katmandan oluşmaktadır.

1- Endotel hücre katmanı (İntima tabakası): Tüm kan damarlarının lümenini kaplayan tek tabakalı endotel hücreleri ve onların bazal membranını kapsamaktadır.

2- Media (Media tabakası): Bu tabakada arter tonusunu kontrol eden düz kas hücreleri ve elastin lifler bulunmaktadır.

3- Adventisya (Adventisya tabakası): Bu tabaka, mikro damarlar içeren bağ dokusu ile çevrelenmiştir ve perivasküler adipoz doku ile ilişkilidir (Douglas ve Channon, 2014).

Aterosklerozisin oluşum sürecinde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C)'nin oksidasyonu, farklı birçok hücre tipi ve kemoatraktanların aktivasyonu ve endotel disfonksiyon kilit rol oynamaktadır (Tousoulis ve ark., 2011). Aterosklerozis, endotel disfonksiyona neden olan damar endoteli hasarı olarak da bilinmektedir. Artmış kan basıncı ve serum LDL-C düzeyleri, karbonhidrat metabolizmasının bozulması, endotel hücrelerin işlevinin bozulmasına yani endotel disfonksiyona neden olmaktadır (Türker, 2013). Endotel disfonksiyon, aterogenez sürecinin erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve aterosklerotik plağın oluşumuna, ilerlemesine ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır (Sitia ve ark., 2010). Endotel disfonksiyon, reaktif oksijen türlerinin ve vazodilatasyondan sorumlu nitrik oksit (NO)'in üretiminin azalması sonucu kan akışının azalması ve aterosklerotik lezyonların başlangıcı olarak kabul edilmektedir (Tousoulis ve ark., 2011).

Hiperkolesterolemi, aterosklerozisin en önemli tetikleyici faktörlerinden biridir. Hasarlı damar endoteli ve artmış plazma kolesterol düzeyleri, endotel permeabilitenin değişmesine yol açmaktadır. Bu durum, LDL-C başta olmak üzere, lipidlerin arter duvarlarına migrasyonuna izin vermektedir. Dolaşımda bulunan monositler, endotel hücrelere yapışarak selektin ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin salınımına neden olmaktadır (Sakakura ve ark., 2013). Bu moleküller ise subendotelyal boşluğa göç etmektedir. Monositler, subendotelyal boşluğa girdikten sonra makrofaj özelliği kazanmakta ve köpük makrofaj hücrelerine dönüşmektedir. Subendotelyal boşluktaki LDL-C partikülleri ise oksitlenmekte ve güçlü kemoatraktanlar haline gelmektedir. Doğal ve modifiye edilmiş lipoproteinler ve fosfolipitleri bağlayan makrofajlar, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu arttırmakta; bu durum çok büyük miktarda intraselüler kolesterolün birikmesine neden olarak aterogenez sürecini hızlandırmaktadır (Bergheanu ve ark., 2017).

1.2.1. Aterosklerozis ve İnflamasyon

Birçok inflamatuvar mekanizma, aterom plak oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Aterogenezin erken safhasında lökosit ve proinflamatuvar sitokinler önemli bir rol oynamaktadır (Geovanini ve Libby, 2018). Endotel hücreler aktive edildiğinde selektin, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), interlökin-8 (IL-8), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve diğer inflamatuvar faktörler lenfosit ve monositler ile etkileşime girerek endotelyuma bağlanmakta, arter duvarından içeri girmekte ve inflamasyon başlamakta (Chistiakov ve ark., 2018). İnflamasyon sürecinde; makrofajlar, lenfositler (T ve B hücreleri), dendritik hücreler, endotel hücreler, vasküler düz kas hücreleri, interlökinler, adezyon molekülleri ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi moleküller rol oynamaktadır (Zhu ve ark., 2018).

1.2.2. Aterosklerozis ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, ateroskleroz oluşumu için oldukça önemlidir. Serbest radikal üretimi, endotel disfonksiyonu indükleyebilmektedir. Oksidatif stres, LDL-C'nin oksidasyonuna yol açmaktadır (Ketelhuth ve ark., 2011). Makrofajlar, okside LDL-C'yi okside olmayan LDL-C'ye göre daha rahat kabul etmektedir. Ateroskleroz oluşmuş damarlarda oksidatif ürünlerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana kaynakları, makrofaj ve damarlarda bulunan düz kas hücreleridir. Hiperkolesterolemi, damarlarda bulunan düz kas hücrelerinden süperoksit radikallerinin üretimini stimüle etmektedir. Bu durum, LDL-C'nin oksidasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca ROS üretiminin artması, NO'nun üretimini ve biyoyararlanımını azaltmaktadır. Nitrik oksit üretim ve biyoyararlanımının azalması; vazokonstriksiyona, platelet agregasyonuna ve nötrofillerin endotelyuma adezyonuna yol açmaktadır. Hidrojen peroksitin neden olduğu oksidatif stres, tirozin kinaz fosforilasyonunu arttırarak endotelyuma nötrofil hücrelerinin daha güçlü bağlanmasına yol açmakta; nükleer faktör kappa β (NF- $\kappa\beta$) gibi transkripsiyon faktörlerinin üretimini etkileyerek adezyon moleküllerinin ekspresyonuna destek olmaktadır (Kattoor, ve ark., 2017; Vogiatzi ve ark., 2009).

1.2.3. Aterosklerozis ve Obezite

Abdominal obezite, aterosklerozis progresyonunu hızlandırabilmektedir. Koroner arterlerde damar hasarına bağlı aterosklerotik plak oluşumu, total ve abdominal obezite ile ilişkilidir. Adipokinlerin, obezite ile aterosklerozis arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği

düşünülmektedir (Koliaki ve ark., 2019). Alınan ile harcanan enerjinin dengede olması, adipozitlerden antiaterojenik etkileri olan IL-10, adiponektin, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ve NO gibi anti-inflamatuar adipokinlerin salınımını uyarmaktadır (Han ve ark., 2007). Adiponektinin en temel anti-aterojenik adipokin olduğu düşünülmektedir (Katsiki ve ark., 2017). Bu adipokin, makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü inhibe etmekte, NO üretimini artırarak endotel fonksiyonları iyileştirmektedir (Ouchi ve ark., 2004). Ancak aşırı enerji alımı ile karakterize disfonksiyonel hipertrofik adipozite; TNF- α , leptin, IL-6, rezistin, IL-18, retinol bağlayıcı protein-4 ve lipokalin-2 gibi aterojenik etkileri olan pro-inflamatuar adipokinlerin salınımına neden olmaktadır. Aşırı yağ dokusu ve hipotalamik leptin direncinin neden olduğu hiperleptinemi; vasküler inflamasyon, oksidatif stres ve aterotromboz ile sonuçlanabilmektedir (Koliaki ve ark., 2019).

Vücut yağ dokusunun artması, lipit-lipoprotein metabolizmasının bozulması ile ilişkili olup plazma kolesterol ve LDL-C'nin artmasına; HDL-C'nin ise azalmasına neden olmaktadır. Bu durum, aterosklerozis gelişimini hızlandırarak iskemik kardiyomiyopati görülme riskini arttırmaktadır (Piché ve ark., 2018).

1.2.4. Aterosklerozis ve Tip 2 Diyabet

Diabetes mellitus; insülin sekresyonunda, insülinin etkinliğinde veya bunların her ikisindeki sorunlardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize olan karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Hedef dokulardaki insülin direnci ve insülin salınımının yetersiz olması diyabetli bireylerde metabolik komplikasyonlara yol açmaktadır (Poznyak ve ark., 2020).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların en önemli nedenlerinden biri hiperglisemi ve insülin direncidir (Bornfeldt ve Tabas, 2011). Diyabetik bireylerin yaklaşık %75'i, aterosklerozis nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Hurst ve ark., 2003). Hiperglisemi, serbest yağ asitlerinin aşırı düzeyde artışı ve insülin direnci; İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)'nin artmasına, İleri Glikasyon Son Ürünlerine Ait Reseptörlerin (RAGE) aktivasyonuna ve Protein Kinaz C sinyalizasyonunun bozulmasına neden olmaktadır (Henning, 2018). Bu durum, NO sentezinin azalması ve vasküler endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanmaktadır. Protein Kinaz C sinyalizasyonunun bozulması, vazokonstrüksiyonu ve lökositlerin adezyonunun arttırmaktadır. İleri glikasyon son ürünlerine ait reseptörlerin (RAGE) aktivasyonunun artması, endotel süperoksit radikalının üretimini arttırmaktadır

(Petersen ve ark., 2004; Schmidt ve Petersen, 2000). Bu durum, NO sentaz aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca serum glukoz ve serbest yağ asitlerinin artışı, mitokondri disfonksiyonuna katkıda bulunup ROS üretimini ve insülin direncini teşvik etmekte; NF- κ B aktivasyonunu, vazokonstriksiyon ile ilişkili olan endotelin-1 (ET-1) üretimini arttırmakta; vasküler inflamasyon, vazokonstriksiyon ve trombozis ile ilişkili diğer faktörlerin salınımını uyarmaktadır (Henning, 2018).

Diyabetik bireylerin yaklaşık %97'sinde dislipidemi bulunmaktadır. Dislipidemi ise aterosklerozis açısından bir risk faktörüdür. Diyabetli bireylerde LDL-C partikülleri, sağlıklı bireylere göre daha küçük ve yoğundur. Küçük ve yoğun LDL-C partikülleri, arter duvarlarından daha kolay geçmekte, okside olmakta ve arter duvarlarına daha güçlü yapışmaktadır (Henning, 2018).

1.2.5. Aterosklerozis ve Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi; tip 2 diyabet, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi aterosklerozun önemli bir risk faktörüdür. Homosistein, metiyoninden sistein sentezlenmesi sırasında ara basamak olan bir aminoasittir. Bu aminoasit, transsülfürasyon yoluyla ile sisteine dönüştürülebilmektedir veya homosisteinden remetilasyon yoluyla ile tekrardan metiyonin sentezlenebilmektedir (Lawrence de Koning ve ark., 2003).

Hiperhomosisteinemili bireylerde arteriyel intimal kalınlaşma veya düz kas ve kolajenden zengin fibröz plaklar sıklıkla gelişebilmektedir. Bu fibröz lezyonlar, homosistinürik hastaların ana arterlerindeki lipidlerin neden olduğu aterosklerotik lezyonlardan çok daha fazla sayıda olabilmektedir ve anormal şekilde hızlanmış tromboz ile birlikte doku enfarktüsüne ve erken yaşta ölüme yol açabilmektedir (Lawrence de Koning ve ark., 2003).

Homosistein, inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stresi artırarak aterosklerotik lezyon oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Bu aminoasit, MCP-1, IL-8 sitokinlerinin üretimini teşvik edebilmekte; NF- κ B'nin transkripsiyonunu aktive edebilmektedir. Ayrıca endotel hücrelere zarar verebilmekte ve normal hücre fonksiyonunu ve vazodilatasyonu bozabilmektedir (Lawrence de Koning ve ark., 2003).

Homosistein, farklı mekanizmalar aracılığı ile oksidatif stresi tetikleyebilmektedir. Homosistein, antioksidan enzim ekspresyonlarını azaltarak ve süperoksit anyonunun

üretilmesine katkıda bulunarak oksidatif stresi arttırabilmektedir. Süperoksit anyonu, NO ile reaksiyona girebilmekte ve NO'nun biyoyararlanımını azaltabilmektedir. Nitrik oksitin biyoyararlanımının azalması ise MCP-1'in ekspresyonunu arttırabilmekte ve aterosklerotik lezyon oluşumunu hızlandırabilmektedir (Lawrence de Koning ve ark., 2003).

1.2.6. Aterosklerozis ve Batı Tarzı Beslenme

Sağlıksız beslenme alışkanlıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok bulaşıcı olmayan hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Fast-food tarzı besinlerin ve şeker içeriği yüksek içeceklerin tüketiminin artması, yağ (özellikle doymuş yağ) ve rafine karbonhidrat içeriği yüksek bir beslenme tarzı olan batı tarzı beslenme, kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Jacka ve ark., 2015).

Diyetle fazla miktarda yağ alımı, ateroskleroz ile ilişkili olabilmektedir. Doymuş yağ asitleri, yüzyıllardır batılı ülkelerin diyetlerinde önemli rol oynayan bir besin ögesidir. Bu yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki olumsuz etkilerinin bilinmesi nedeniyle kötü bir üne sahiptir (Feinman, 2010). Doymuş yağ asitleri, serum LDL-C ve trigliserit düzeylerini arttırarak, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-C) düzeylerini azaltarak aterojenik dislipidemi oluşumuna zemin hazırlayabilmekte; miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilmektedir (Feinman, 2010). Yapılan çalışmalarda doymuş yağ asitleri yerine çoklu doymamış yağ asitleri tüketiminin, plazma kolesterol ve LDL-C düzeylerini; hiperlipidemik bireylerde ise LDL-C üretim hızını azaltabileceği kanıtlanmıştır. Ayrıca doymuş yağ asiti tüketiminin azaltılmasının kardiyovasküler olayların görülme riskini yaklaşık olarak %17 oranında azaltabileceği bildirilmiştir (Hodson ve ark., 2001; Hooper ve ark., 2020; Siri-Tarino ve ark., 2010).

Doymuş yağ asitlerinin inflammatuar sinyal yollarını aktive ederek endotel hücreler üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir. Diyetle doymuş yağ asitlerinin fazla alımı, toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) aracılığı ile TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12, interferon γ (IFN- γ) ve MCP-1 gibi pro-inflammatuar medyatörlerin salınımını uyarmaktadır (Tamer ve ark., 2020). Özellikle uzun zincirli yağ asitleri olarak bilinen miristat ve palmitat, koroner arter endotel hücrelerinde NF-K β 'yı aktive ederek apoptozisi indükleyebilmektedir. Stearik asit ise aortik endotel hücrelerde NF-K β sinyal yolağı aracılığı ile ICAM-1'in up-regülasyonuna neden olabilmektedir. Ayrıca uzun zincirli yağ asitleri, endotel hücre lipitleri ile etkileşime

girerek pro-inflamatuar endotel hücre fenotiplerini indükleyebilmektedir (Muñoz ve Costa, 2013).

Diyetle rafine karbonhidratların fazla miktarda alınması, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (Temple, 2018). Özellikle şeker ve rafine karbonhidratların fazla miktarda alınması ile birlikte obezite insidansının artması; trigliseritlerin, küçük ve yoğun LDL-C partiküllerinin artışı ve HDL-C konsantrasyonların azalması ile karakterize olan aterojenik dislipideminin oluşmasına zemin hazırlamaktadır (Siri-Tarino ve ark., 2010). Yapılan çalışmalarda rafine karbonhidratların kardiyovasküler oluşum riski açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu hastalıkların riskini %25'e kadar arttırabileceği bildirilmiştir (Barclay ve ark., 2008; Tanasescu, ve ark., 2004).

Sofra şekeri, kahverengi şeker, mısır şurubu ve şeker içeriği yüksek içecekler gibi eklenti şekerlerin bulunduğu besinlerin kardiyovasküler hastalık patofizyolojisinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir. Bu besinlerin tüketimi, mitokondride nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, poliol, glikasyon aktivasyonu, ürik asit ve insülin yolları ile ROS üretimine katkıda bulunmaktadır (Prasad ve Dhar, 2014).

1.3. N-asetilsistein

N-asetilsistein (NAS), L-sistein aminoasitinin N ucundan asetilenmiş prekürsörüdür. Sisteine benzemesine rağmen asetil grubu taşıdığı için sudaki çözünürlüğü sisteinden daha fazla, aktivite ve toksisitesi daha azdır. N-asetilsisteinin sistematik adı, (R)-2-asetamido-3-sülfonil propanoik asit; kapalı formülü, “C₅H₉NO₃S” ve molekül ağırlığı 163.2 g/mol'dür (De Vries ve De Flora, 1993; Gillissen ve Nowak, 1998; Kelly, 1998; Samuni, ve ark., 2013). Karakteristik ekşi bir tadı vardır. Beyaz kristal toz şeklinde bulunmaktadır. Hafif asetik asit kokusuna sahiptir. (Tenório ve ark., 2021) Tiyol grubu bileşikler arasında yer almaktadır (Aldini ve ark., 2018). Bu bileşik, soğan ve sarımsak gibi Allium türü bitkilerde, kırmızı renkli meyve ve sebzelerde, brokoli, brüksel lahanası, yulaf ezmesi, buğday tohumu, salatalık, kuşkonmaz, kırmızıbiber, yeşilbiberde bulunmaktadır (Anton ve ark., 2003; Demirkol ve ark., 2004; Diniz ve ark., 2006; Halpern ve ark., 2015). Bazı meyve ve sebzelerde bulunan NAS konsantrasyonları Çizelge 1.1'de verilmiştir (Demirkol ve ark., 2004).

Çizelge 1.1. Bazı meyve ve sebzelerde bulunan NAS konsantrasyonları (nM/g) (Demirkol ve ark., 2004).

Besinler	N-asetilsistein Konsantrasyonu (X ± SS)
Kuşkonmaz	46 ± 1
Salatalık	6 ± 1
Domates	3 ± 1
Yeşilbiber	12 ± 2
Kırmızıbiber	25 ± 4
Maydonoz	9 ± 1
Limon	4 ± 0
Greyfurt	4 ± 0
Çilek	5 ± 1

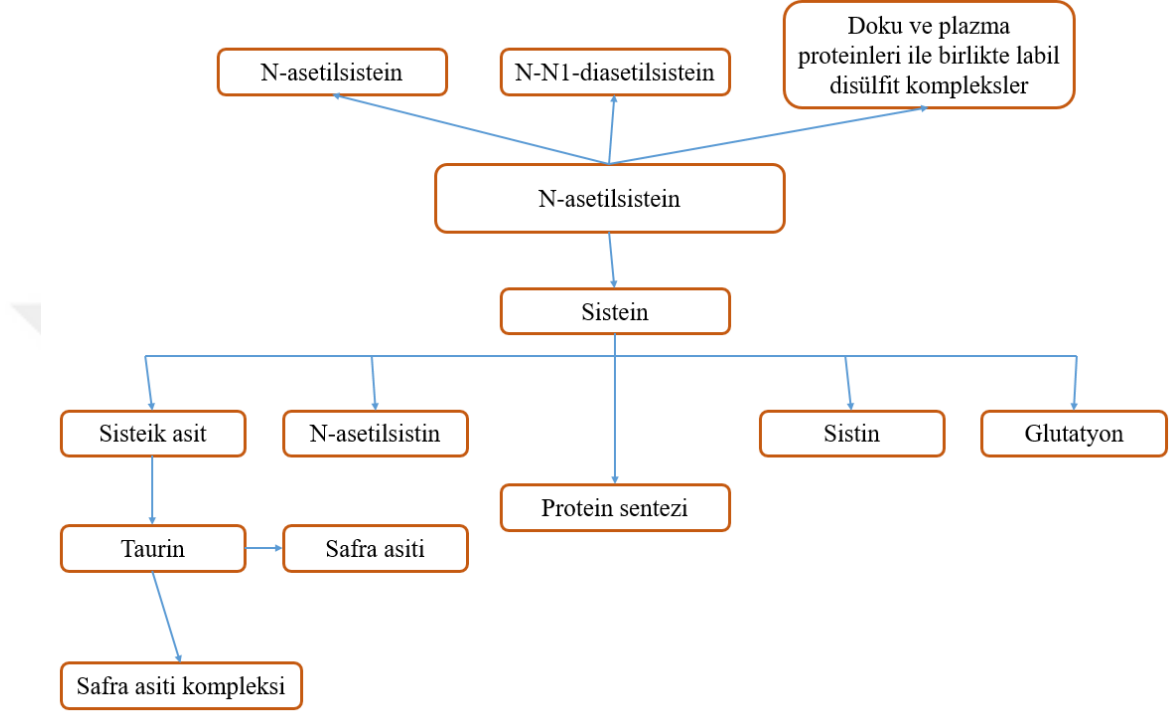
N-asetilsistein, birçok sağlık sorununun tedavisinde kullanılabilmektedir. Özellikle respiratuar hastalıklarda mukolitik ajan olarak bilinmekte ve yüksek doz parasetamol (asetaminofen) zehirlenmesi tedavisinde kullanılmaktadır. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından onaylanan bir ilaçtır. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avustralya gibi bazı ülkelerde besin takviyesi ve nutrasötik ajan olarak da kullanılmaktadır (Tenório ve ark., 2021).

1.3.1. N-Asetilsistein'in Farmakokinetiği

N-asetilsistein; intravenöz, inhalasyon ve oral yolla alınabilmektedir. Genellikle güvenli ve tolere edilebilirdir. Oral olarak alındığında gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilmekte ve karaciğerde metabolize olmaktadır. N-asetilsisteinin metabolizması sonucu oluşan sisteinin büyük bir çoğunluğu, GSH sentezine yönlendirilmektedir. Oral alımdan 1-2 saat sonra serum NAS düzeyi maksimum seviyelere ulaşmaktadır. N-asetilsistein; plazmada okside, indirgenmiş ve albümine bağlı bir şekilde bulunabilmektedir (Tenório ve ark., 2021).

Oral yolla alınan serbest NAS'ın biyoyararlanımı oldukça düşüktür (%6-10) ve çok az miktarı doku ve plazmaya ulaşabilmektedir. Yarılanma ömrü, yeni doğan ve bebeklerde sırasıyla 11 ve 5,6 saattir. Karaciğere gelen NAS, N,N'-diasetilsistine oksitlenebilmekte ve düşük moleküler ağırlıklı diğer tiyoller aracılığı ile karışık disülfidler üretebilmekte; sistein, sistin, inorganik sülfat ve glutatyon gibi metabolik ürünlere dönüşebilmektedir. Ayrıca N-asetilsistein alımı sonucu oluşan sistein, protein sentezine katılabilmekte, taurine dönüşerek

safrası asitleri sentezine katkıda bulunabilmektedir. Metabolik süreçlerini tamamlayan NAS ise böbreklerden üre şeklinde (%13-38) veya feçes ile (%3) atılmaktadır (Tenório et al., 2021). N-asetilsisteinin vücuda alındıktan sonra meydana gelen metabolik yollar Şekil 1.1’de verilmiştir (Delibaş, 2011).



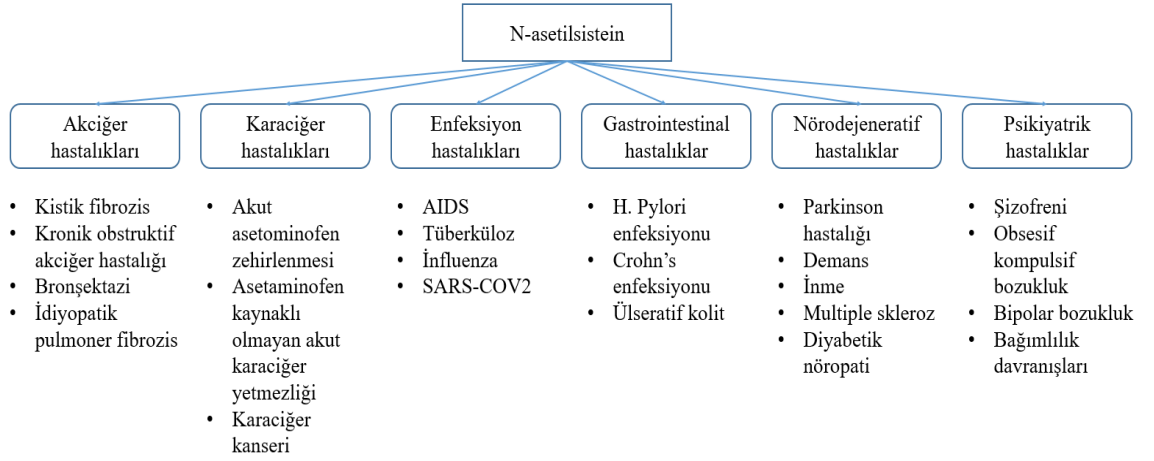
Şekil 1.1. N-asetilsistein metabolizması (Delibaş, 2011).

Barsak ve karaciğer yollarından geçmediği için intravenöz uygulama, NAS’ın serum konsantrasyonlarında hızlı bir şekilde artışa neden olmaktadır. İntravenöz NAS uygulamasının 15 dakika boyunca 150 mg/kg şeklinde yapılmasının insanlarda serum konsantrasyonunun 500 mg/L’nin üzerine çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir (Tenório ve ark., 2021). Ancak intravenöz uygulamada, karaciğer ve böbrek hastalıklarında NAS klirensinin (0,47 L/kg) azalmasından dolayı NAS’ın serum konsantrasyonları değişebilmektedir (Jones ve ark., 1997; Nolin ve ark., 2010; Tenório ve ark., 2021). Siroz hastalarında yürütülen bir çalışmada 3 dakika boyunca 600 mg’lık intravenöz NAS uygulanmasının serum NAS konsantrasyonları üzerindeki etkileri değerlendirilmiş; serum konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alanın siroz hastalarında sağlıklı bireylere göre yaklaşık 2 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (Jones ve ark., 1997).

N-asetilsisteinin gözlemlenen yan etkileri, uygulanma şekli ve dozuna göre değişmektedir. Oral NAS alımı sonucu genellikle bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Bu yan etkilerin görülme oranının yaklaşık %23 olduğu rapor edilmiştir (Toxicology Investigator Network, 2010). Ayrıca kaşıntı ve eritem de aşırı NAS alımının diğer yan etkileri arasındadır. İntravenöz uygulama, oral alıma göre daha ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkiler arasında anafaksi, kaşıntı, anjiyoödem, bronkospazm ve hipotansiyon gibi sistemik semptomlar yer almaktadır. İntravenöz uygulamada, bulantı ve kusma gibi yan etkilerinin görülme oranının sadece %9 olduğu bildirilmiştir. N-asetilsisteinin öldürücü dozu (intravenöz) fare, sıçan, kobay, tavşan ve köpekte sırasıyla 1000 mg/kg, 2445 mg/kg, 1500 mg/kg, 1200 mg/kg ve 500 mg/kg'dır. (Tenório ve ark., 2021).

1.4. N-Asetilsistein'in Kronik Hastalıklar ile İlişkisi

N-asetilsistein, antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle hücrel redoks dengesizliğini düzeltebilmektedir. Bu nedenle oksidatif stres kaynaklı birçok sağlık sorununun tedavisinde etkili olabilmektedir (Tenório ve ark., 2021). Kanseri, gastrointestinal, akciğer, karaciğer, böbrek ve enfeksiyon hastalıkları, metabolik sendrom, nörodejeneratif, psikiyatrik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılabilmektedir (Samuni ve ark., 2013; Tenório ve ark., 2021). Ayrıca NAS'ın serebral iskemi sonucu gelişen beyin hasarının düzeltilmesinde, enfeksiyon durumunda oluşan acı ve inflamasyonun yönetiminde ve inflammatuar hücrelerin infiltrasyonunun azaltılması yolu ile tiroit hastalıklarının iyileştirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (Cuzzocrea ve ark., 2000; Crupi ve ark., 2020; Poncin ve ark., 2010). N-asetilsistein, NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak IL-1, TNF- α , IL-6 üretimini azaltabilmekte, intraselüler sistein düzeylerini artırarak glutatyon üretimini teşvik edebilmekte, ağır metal iyonlarını bağlayarak bu iyonların vücuttan atılmasına katkıda bulunabilmekte, bazı oksidan moleküller için antioksidan olarak görev alabilmekte, tiyol havuzunu düzeltebilmekte ve protein sülfidril gruplarının serum düzeylerini azaltabilmektedir. Ancak NAS'ın antioksidan ve anti-inflamatuar rolünü açıklayan mekanizmaların yeterince açık olmadığı bildirilmektedir (Tenório ve ark., 2021). N-asetilsistein'in kullanıldığı bazı klinik alanlar Şekil 1.2'de verilmiştir (Schwalfenberg, 2021).



Şekil 1.2. N-asetilsisteinin klinik olarak kullanıldığı bazı alanlar (Schwalfenberg, 2021).

1.4.1. N-asetilsistein ve Akciğer Hastalıkları

Glutasyon gibi endojen antioksidanların azalması, oksidatif stres ve inflamasyonun artması; solunum sistemi hastalıklarının patogenezi ve progresyonu ile ilişkilidir. N-asetilsistein ise kronik obstruktif akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, idiyopatik pulmoner fibrozis gibi hastalıkların tedavisi için antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğinden dolayı umut verici bir ajan olarak görülmektedir (Tenório ve ark., 2021). Fowdar vd. (2017)'nin yürüttüğü bir çalışmada en az 6 ay boyunca düşük (≤ 600 mg/gün) veya yüksek (>600 mg/gün) NAS alımının, kronik obstruktif akciğer hastalığına yakalanma riskini azalttığı bulunmuştur. İdiyopatik pulmoner fibrozis hastası bireyler ile yürütülen çalışmaların ele alındığı bir meta analiz çalışmada, NAS'ın oral olarak (1800 mg/gün) veya inhalasyon yoluyla (704,8 mg) alınmasının, akciğer fonksiyon düşüşünü azalttığı, arteriyel oksijen basıncını iyileştirdiği bildirilmiştir (Fen, ve ark., 2019). Kistik fibrozis hastası bireyler ile yürütülen başka bir çalışmada, 4 hafta boyunca günde 3 defa 600 mg/gün, 800mg/gün ve 1000 mg/gün NAS verilmesinin kanda nötrofil ve glutasyon düzeylerini arttırabileceği ve NF- κ B yolakımını inhibe edebileceği rapor edilmiştir (Tirouvanziam ve ark., 2006).

1.4.2. N-asetilsistein ve Karaciğer Hastalıkları

Akut ve kronik karaciğer hastalığı; dünya çapında oldukça yaygın, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bir sağlık sorunudur. Bu hastalığın patogenezi ve progresyonunda oksidatif stres, oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. N-asetilsistein ise inflamasyonu ve oksidatif stresi modüle ederek karaciğer hasarını azaltabilmektedir. Özellikle parasetamol zehirlenmelerinde etkili ve güvenli bir ajandır (Tenório ve ark., 2021). Ayrıca yapılan

çalışmalarda akut karaciğer yetmezliği olan bireylerde mortalite oranlarını ve hastanede yatış süresini azalttığı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde karaciğerde lipid birikimini engellediği, NF-κB, TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflatuar parametreleri iyileştirdiği bildirilmiştir (Dludla ve ark., 2020; Krysko ve ark., 2021).

1.4.3. N-asetilsistein ve Enfeksiyon Hastalıkları

N-asetilsistein, oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerini iyileştirebildiği için birçok enfeksiyon hastalığında kullanılabilmektedir. Ciddi kronik hepatit B hastalığı olan bireylerde, total bilirubin ve aminotransferaz düzeylerini azalttığı ve protrombin aktivitesini arttırdığı, akut viral hepatiti olan bireylerde hayatta kalma oranını arttırdığı, mortalite oranını düşürdüğü, tüberküloz hastası bireylerde balgam üretimini azalttığı, serum glutatyon peroksidaz ve immün yanıtı arttırdığı bildirilmiştir (Tenório ve ark., 2021). Ayrıca COVID-19 hastası bireylerde artmış anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin üretimini baskılayarak virüsün hücrelere geçişini bloke ettiği, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak hastalığın seyrini iyileştirdiği rapor edilmiştir (De Flora ve ark., 2020; Jorge-Aarón ve Rosa-Ester, 2020; Poe ve Corn, 2020).

1.4.4. N-asetilsistein ve Gastrointestinal Hastalıklar

Gastrointestinal hastalıklar, günümüzde sık görülen ve tedavisi güç olan bir sağlık sorunudur. Bu nedenle stres, enfeksiyon ve inflamasyon süreçleri sırasında antioksidan özelliğinden dolayı *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolon kanserinde NAS sıklıkla kullanılmaktadır (Tenório ve ark., 2021). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisi ile birlikte NAS takviyesinin, bakteriyel kolonizasyonu azaltmada ve gastriti önlemede sadece antibiyotik tedavisine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Jang ve ark., 2017). Ayrıca kolon mukozasını oksidatif strese karşı koruyarak kolit ile ilişkili kolon kanseri oluşumunu azaltabilmektedir. N-asetilsistein, Crohn's ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında glutatyon havuzunu yenileyerek, metalloproteinaz-2 ve proinflatuar sitokin üretimini baskılayarak, dışkı sıklığını ve kıvamını, gece dışkılamayı, dışkıda görünür kanı, karın ağrısını, karın hassasiyetini ve diyareyi iyileştirerek ilaç kullanımını önleyebilmektedir (Tenório ve ark., 2021).

1.4.5. N-asetilsistein ve Nörodejeneratif Hastalıklar

N-asetilsistein, kan-beyin bariyerini geçerek beyindeki glutatyon (GSH) seviyelerini arttırmakta, inflamasyonu baskılamakta ve esansiyel nörotransmitter sistemlerde görev almaktadır. Ayrıca serebral glukoz metabolizmasını iyileştirmekte, bilişsel fonksiyonları korumakta ve dikkat düzeyini arttırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı uzmanlar tarafından nörojenik ve nöroprotektif bir ajan olarak görülmekte; Multiple Skleroz, Alzheimer's hastalığı, Parkinson, demans gibi sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılabilmektedir (Tenório ve ark., 2021).

1.4.6. N-asetilsistein ve Psikiyatrik Hastalıklar

N-asetilsistein; şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklar için potansiyel bir terapötik ajan olarak kabul edilmektedir. Oksidatif süreçlerle ilişkili olan veya olmayan inflamatuvar sitokin üretimini azaltarak psikiyatrik bozuklukların semptomlarını modüle edebilmektedir (Dean ve ark., 2011).

1.5. N-asetilsistein ve Kardiyovasküler Hastalıklar

N-asetilsisteinin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Özellikle kardiyotorasik ameliyatlar sonrasında görülen atrial fibrilasyonun önlenmesinde, iskemik kalp hastalığında, kardiyak remodelingde, kalp yetmezliği ve ateroskleroz üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Talasaz ve ark., 2011).

Atrial fibrilasyon, en sık görülen aritmilerden biridir. Atrial fibrilasyonda bilinen başlıca patofizyolojik yollar; renin-angiotensin sistemi, inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stresir. N-asetilsistein, postoperatif atrial fibrilasyon görülme riskini ve iskemi-reperfüzyon yaralanmalarını azaltmakta, nitrogliserinin vazodilatör etkisini güçlendirmekte ve angiotensin dönüştürücü enzim aktivasyonunu inhibe etmektedir (Talasaz ve ark., 2011). Kardiyopleji solüsyonunun yüksek dozda NAS ile desteklenmesi, kalp ameliyatı sırasında miyokard oksidatif stresini azaltarak miyokard hasarı engellediği bildirilmiştir (Koramaz ve ark., 2006). İskemik kalp hastalığında nitrogliserin ile birlikte NAS verilmesi, nitrogliserinin sistemik ve koroner hemodinamik etkilerini arttırabilmektedir. Kardiyak remodelingde miyositleri TNF- α 'nın neden olduğu oksidatif strese karşı korumakta, TGF- β 1 ile uyarılan kollajen ve fibronektin salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında NAS takviyesi, kalp yetmezliği semptomlarını ve diğer kardiyovasküler olayları azaltmakta, serum TNF- α

düzeylerini iyileştirmektedir (Talasaz ve ark., 2011). N-asetilsistein, kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları iyileştirmekte ve endoplazmik retikulum stres parametrelerini azaltmaktadır. Ayrıca mitokondriyal ROS üretimini ve kardiyomiyositlerde palmitik asit tarafından indüklenen apoptozisi baskılamaktadır (Barteková ve ark., 2021). N-asetilsistein, ateroskleroz üzerindeki etkinliğini ise serum lipitlerini, inflamasyonu, oksidatif stresi, glukoz ve insülin metabolizmasını düzenleyerek göstermektedir (Aldini ve ark., 2018; Lasram ve ark., 2015; Rani ve ark., 2020; Tenório ve ark., 2021).

1.5.1. N-asetilsistein, Aterosklerozis ve Serum Lipitleri

N-asetilsisteinin serum lipitlerini düşürücü etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada metabolik sendromlu bireylere 6 hafta boyunca 1200mg/gün NAS verilmesinin, serum trigliserit düzeylerini azalttığı, HDL düzeylerini ise arttırdığı kaydedilmiştir (Rani ve ark., 2020). N-asetilsistein, serbest yağ asit sinyalizasyonu ile ilişkili Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein-1c/-2 (SREBP-1c/-2), Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör- λ (PPAR- λ), CCAAT/arttırıcı bağlayıcı protein beta (C/EBP β) ve CD36 gibi molekül veya transkripsiyon faktörlerini baskılayarak lipid birikimini önleyebilmektedir (Dludla ve ark., 2019; Dludla ve ark., 2020). Yapılan bir çalışmada NAS, köpük hücre oluşumu ile ilişkilendirilen CD36'nın gen ekspresyonunu azaltarak aterosklerotik plak oluşumunu önleyebileceği rapor edilmiştir (Sung ve ark., 2012). N-asetilsistein, adipozit kültürlerinde apolipoprotein E, perilipin, anjiyotensinojen ve leptin düzeylerini de azaltabilmektedir. Ayrıca PPAR- α ve PPAR- λ 'nın mRNA düzeylerini arttırarak β -oksidasyonu teşvik edebilmektedir (Dludla ve ark., 2019).

1.5.2. N-asetilsistein, Aterosklerozis ve İnflamasyon

N-asetilsistein, oksidatif strese karşı koruyucu olan, metabolik fonksiyonları, T ve doğal öldürücü hücre fonksiyonlarını düzenleyen glutatyonun prekürsörüdür (Meister, 1994; Vina ve ark., 1986; Poles ve ark., 2021) . Bu nedenle düşük glutatyon düzeyleri, sitotoksik T ve doğal öldürücü hücre aktiviteleri, sitokin üretimi ve yanıtının bozulması ile ilişkili olup bu durumların hücreler üzerinde fizyolojik olarak olumsuz etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. Düşük glutatyon düzeyleri; nörodejeneratif hastalıklar, hepatorenal hastalıklar, HIV hastalığı ve diğer birçok hastalık ile ilişkilidir (Poles ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda HIV hastalarında IL-6, kistik fibrozis hastalarında IL-8, periton diyalizi alan kronik böbrek hastalarında IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP düzeylerini azaltarak ve bu hastalarda

glutasyon düzeylerini arttırarak inflamatuvar süreci baskılayabileceği rapor edilmiştir (Poles ve ark., 2021; Purwanto ve Prasetyo, 2012; Sagel ve ark., 2002).

N-asetilsistein, gen ekspresyonlarını ve transkripsiyonel yolları düzenleyerek antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir. N-asetilsistein, NF- κ B ekspresyonunu ve translokasyonunu engelleyerek, ekstraselüler sinyaller ile düzenlenen kinaz (ERK1/2), stres ile aktive edilmiş protein kinaz/c-Jun kinaz (SAPK/JNK) gibi yolları etkileyerek inflamasyonu azaltabilmektedir (De Andrade ve ark., 2015; Tenório ve ark., 2021).

1.5.3. N-asetilsistein, Aterosklerozis ve Oksidatif Stres

N asetilsistein, serbest radikal temizleyici özelliğinin olmasının yanı sıra önemli bir antioksidan moleküldür. Reaktif oksijen türlerine karşı doğrudan antioksidan etkisi bulunmaktadır. N-asetilsistein, glutatyon sistin sağladığı için glutasyon sentezinde oldukça önemlidir. Glutasyonun iyi bir antioksidan ve birçok antioksidan enzimin substratı olduğu bilinmektedir. N-asetilsisteinin kullanımının güvenli, stabil, ucuz ve ulaşılabilir olması nedeniyle bilim insanları tarafından önerilmektedir. N-asetilsistein takviyesinin oksidatif stres süreçlerini önleyebileceği veya bu süreçleri baskılayabileceği bildirilmiştir. Bu molekülün farklı mekanizmalar yolu ile antioksidan aktivite gösterebileceği düşünülmektedir (Aldini ve ark., 2018). Serbest radikaller, çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek peroksil radikallerini oluşturmaktadır. Bu radikallerin sitotoksik ve mutajenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. N-asetilsistein hücrelere zarar vermeden serbest radikalleri etkisizleştirme yeteneğine sahiptir (Dhouib ve ark., 2016). Özellikle H_2O_2 , peroksinitrit, HOCL, HOSCN, ONOOH, $O_2^{\bullet-}$, NO_2 , $\bullet OH$, $\bullet NO_2$, $CO_3^{\bullet-}$ gibi reaktif oksijen türlerini detoksifiye edebilmektedir (Aldini ve ark., 2018; Samuni ve ark., 2013). Ancak NAS'ın antioksidan özelliği, sistin ve glutatyondan daha düşüktür. Yapılan bir çalışmada NAS, sistin ve glutasyonun H_2O_2 ve NO_2 'yi detoksifiye etme hızları karşılaştırılmış; NAS'ın sistin ve glutatyon göre bu reaktif oksijen türlerini detoksifiye etme hızının daha düşük olduğu belirlenmiştir (Aldini ve ark., 2018).

N-asetilsisteinin diğer antioksidan özelliği ise metal şelasyonudur. N-asetilsistein, ağır metal iyonlarına bağlanarak bu metallerin verebileceği zararı azaltabilmektedir (Samuni ve ark., 2013). Deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada, borat ve kromat gibi metal bileşiklerinin atım hızını olumlu yönde etkileyebileceği; altta yatan mekanizmanın ise net olmadığı bildirilmiştir (Banner ve ark., 1986).

Glutasyon, hücrelerde antioksidan olarak görev alan bir tripeptiddir (γ -l-glutamil-l-sisteinilglisin, GSH). γ -glutamilsistein, glutamat sistein ligaz enzimi tarafından L-glutamat ve sistein aminoasitlerinden sentezlenmektedir. Bu tripeptid, direkt olarak serbest radikal ve elektrofiller ile reaksiyona girebilmektedir. Lipit, protein ve DNA gibi kritik öneme sahip hücresel komponentleri korumakta ve oksidatif stresin hücelere verdiği hasarın azaltılmasına katkıda bulunmakta; glutasyon redüktaz, glutaredoksin, glutasyon redüktaz, peroksiredoksin ve glutasyon transferaz gibi antioksidan enzimlere substrat sağlamakta veya kofaktör olarak görev almaktadır (Aldini ve ark., 2018; Rushworth ve Megson, 2014). N-asetilsistein ise, intraselüler glutasyon düzeylerini arttırarak oksidan molekülleri temizleyebilmekte ve glutasyon sentezi aracılığı ile antioksidan kapasiteyi arttırabilmektedir (Dhouib ve ark., 2016).

1.5.4. N-Asetilsistein ve Glukoz Metabolizması

N-asetilsisteinin glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir. Bu etkileri; antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik özelliklerine ve sinyal yolaklarının modülasyonuna bağlanmaktadır (Lasram ve ark., 2015).

Tip 2 diyabet, oksidatif stresin artışına neden olmaktadır. Oksidatif stres ise, insülin sinyal yolaklarını olumsuz yöne etkileyebilmektedir. Özellikle fazla miktarda hidrojen peroksit salınımı, insülin reseptör substratı-1 (IRS-1) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-kinaz) proteinlerinin sitozoldaki dağılımlarını etkileyerek insülin sinyalizasyonunu değiştirebilmektedir. N-asetilsistein ise, tiyol grubu sayesinde hidrojen peroksitin olumsuz etkilerini düzelterek antioksidan özellik gösterebilmektedir. Tümör nekrozis faktör- α (TNF α), IL-6, IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin glukoz metabolizması üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. N-asetilsistein ise, bu sitokinlerin salınımını azaltmaktadır. Ayrıca NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerini modüle edebilmektedir. Tip 2 diyabetin en karakteristik özelliklerinden biri ise, β hücre sayısının ve fonksiyonunun azalmasıdır. N-asetilsistein suplementasyonunun bu hücrelerin apoptozisini inhibe edebileceği ve hücre gelişimini uyarabileceği bildirilmiştir. N asetilsisteinin glukoz metabolizmasından sorumlu sinyal yolaklarını ve gen ekspresyonlarını modüle ederek tip 2 diyabet komplikasyonları üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Diyabetik ratlar ile yürütülen bir çalışmada NAS'ın AKT, STAT3 ve nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu yoluyla diyabetik komplikasyonları iyileştirebileceği rapor edilmiştir (Lasram ve ark., 2015; Wang ve ark., 2013).

Bu çalışmanın amacı, N-asetilsistein'in batı tarzı diyet ile beslenen farelerde inflamatuvar, oksidatif stres ve lipit parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada batı tarzı diyet ile beslenen farelerde NAS'ın lipit profili, İnterlökin-12 (IL-12), Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), Kardiyotropin (CT-1), Total Antioksidan Durumu (TAS) ve Total Oksidan Durumu (TOS) parametreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu araştırmanın etik kurulu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 02.12.2021 tarihi, 2021/24-2 karar numaralı onayı alınmış (EK-1) ve araştırma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

2.1. Araştırmada Kullanılan Kimyasal ve Malzemeler

Çalışma kapsamında kullanılan N-asetilsistein (Powder, Katalog No: 616-91-1), Sigma Aldrich firmasından; Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, Katalog No: SEA124Mu) ve İnterlökin-12 (IL-12, Katalog No: SEA111Mu) ELİSA kitleri Cloud-Clone; Kardiyotropin (CT-1, Katalog No: 201-02-0825), Total Oksidan Durumu (TOS, Katalog No: 201-02-3840) ve Total Antioksidan Durumu (TAS, Katalog No: 201-02-4151) ELİSA kitleri ise Sunredbio firmasından satın alınmıştır. Sodyum klorür (NaCl), potasyum klorür (KCl), disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4), monopotasyum fosfat (KH_2PO_4) hidrojen klorid (HCl) adlı kimyasallar ve deiyonize su Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden; Xylazine ve ketamin adlı kimyasallar ise İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilmiştir.

2.2. Test Organizması ve Deney Protokolü

Batı tarzı diyet ile beslenen farelerde N-asetilsisteinin ateroskleroz ve oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürütülen bu araştırma; Haziran-Ağustos 2022 tarihleri arasında, 8-9 haftalık, yaklaşık 30 gram ağırlığında, 32 adet BALB/C türü erkek fare üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın örneklem büyüklüğü, literatürde benzer bir çalışma olmadığı için etki büyüklüğü üzerinden yapılmıştır. Grupların ortalamaları arasındaki farkı belirlemek için etki büyüklüğü 0,65 olarak alındığında, 0,05 anlamlılık düzeyinde 0,80 güç ile One Way ANOVA testi kullanılarak örneklem hesabı yapıldığında, grup başına 8, toplamda ise 32 farenin çalışma için yeterli olduğu belirlenmiştir. Etik kurul onayı alındıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden 6 haftalık, yaklaşık 25 gram ağırlığında, 32 adet BALB/C türü erkek fare satın

alınmış ve bu merkezde takip edilmiştir. Satın alınan hayvanlar daha önce başka bir çalışmada kullanılmamıştır. Fare bakımları, uzman veteriner hekimler tarafından, Laboratuvar Hayvanları Kullanım ve Bakım Kılavuzu'na (NRC, 2010) uygun olarak yapılmıştır. Deney protokolüne başlamadan önce 2 hafta boyunca BALB/C türü erkek farelerin yem ve sularına adaptasyonu sağlanmıştır. Fareler çalışma boyunca oda sıcaklığı 22 ± 1 °C, bağıl nemi %50-60, ışık periyodu 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ortamda barındırılmış ve her kafeste 4-5 hayvan olacak şekilde bakılmıştır.

Araştırma kapsamında toplam 32 adet erkek fare 4 gruba ayrılmıştır.

1- Pürifiye yem = Kontrol (K) = Enerjinin %10'u yağ, %70'i karbonhidrat, %20'si protein; 3,85 kkal/g (n=8)

2- Pürifiye yem = Kontrol (K) + N-asetilsistein (K + NAS) = Enerjinin %10'u yağ, %70'i karbonhidrat, %20'si protein; 3,85 kkal/g + İçme sularına 2g/L NAS takviyesi (n=8) (Devlin ve ark., 2018)

3- Yüksek yağ ve yüksek sükroz içeren pürifiye yem = YYSD = Enerjinin %45'i yağ, %35'i karbonhidrat, %20'si protein; pürifiye yem; 4,73 kkal/g (n=8) (Devlin ve ark., 2018; Novelli ve ark., 2009).

4- Yüksek yağ ve yüksek sükroz içeren pürifiye yem + N-asetilsistein = YYSD + NAS = Enerjinin %45'i yağ, %35'i karbonhidrat, %20'si protein; pürifiye yem; 4,73 kkal/g + İçme sularına 2g/L NAS takviyesi (Devlin ve ark., 2018; Novelli ve ark., 2009) (n=8).

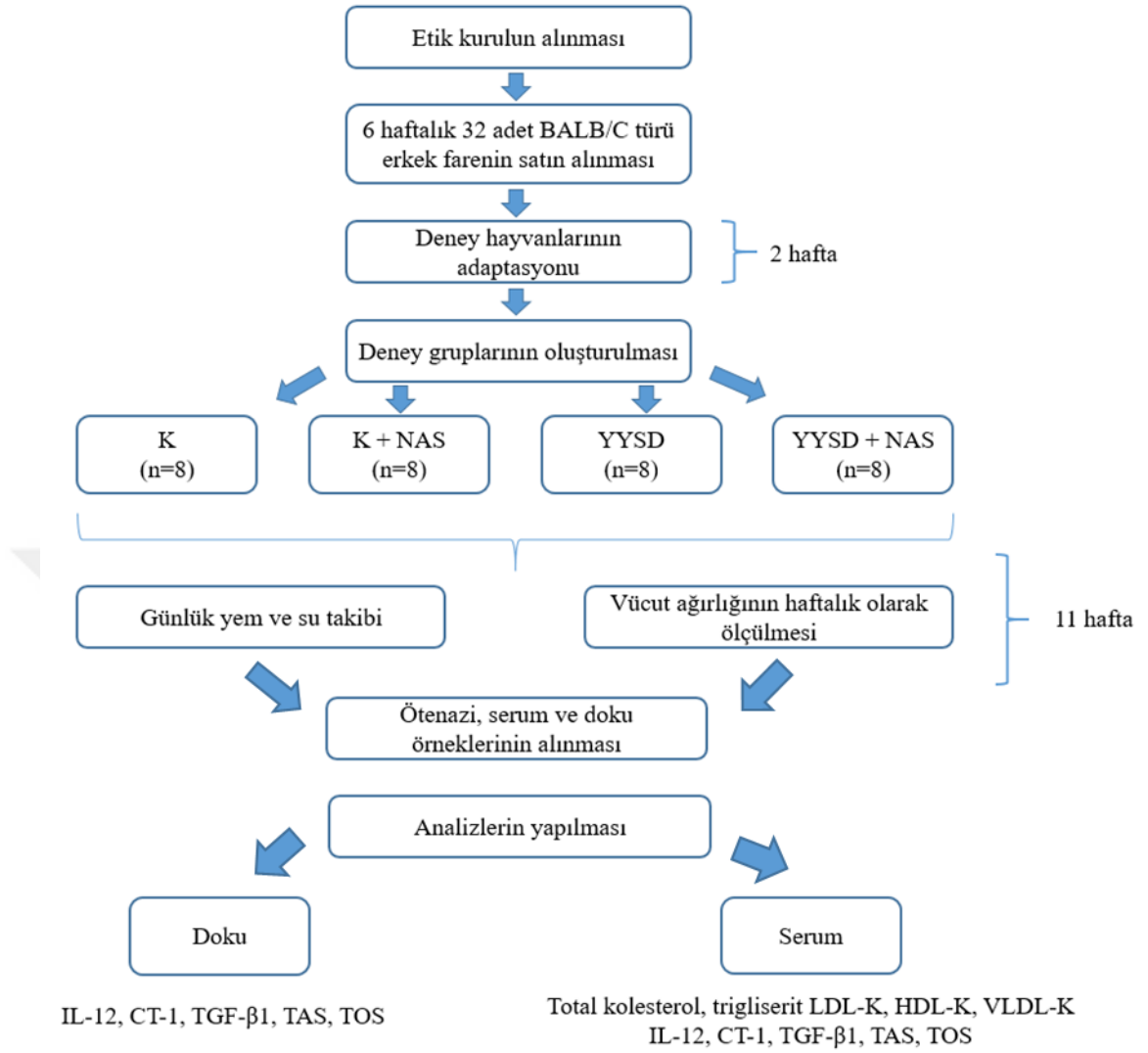


Şekil 2.1. Çalışma grupları

Araştırma kapsamında, BALB/C türü fareler 11 hafta boyunca takip edilmiş, yem ve sular *ad libitum* şeklinde verilmiş ve hayvanların yem ve su tüketimleri kısıtlanmamıştır (Ma ve ark., 2016). Tüm farelere içme suyu verilmiş ve farelerin yem ve suları 2-3 günde bir tamamıyla yenilenmiştir. Farelerin vücut ağırlıkları, yem ve su tüketimleri 1 g'a hassas tartı (Unitest, Türkiye) aracılığı ile ölçülmüştür (Şekil 2.2). Farelerin vücut ağırlıkları, çalışmanın başında ve her hafta çarşamba günü saat 17:00'da ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Yem ve su tüketimleri ise, günlük olarak takip edilmiş ve her gün saat 18:00'da ölçülmüştür. Çalışma süresince farelerin yem ve su tüketimi, günlük verilen yem miktarından artan yem miktarı çıkartılarak, tüketilen yem miktarının kafeste bulunan fare sayısına bölünerek bulunmuştur. Farelerin yem ve su tüketim verilerine göre günlük enerji alımları, karbonhidrat, protein, yağ ve sükroz alımlarından gelen enerji ve NAS alım miktarları hesaplanmıştır. Yem tüketim miktarları g/gün, enerji alımları, karbonhidrat, protein, yağ ve sükroz alımlarından gelen enerji miktarları kkal/gün, NAS alımları ise mg/gün cinsinden ifade edilmiştir. Takibin ardından deney hayvanlarına anestezi uygulanmış, fareler anestezi altında sakrifiye edilmiş ve farelerin doku ve serum örnekleri alınmıştır. Farelerin anestezi ve ötenazi işlemleri, doku ve serum örneklerinin alımı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nde Dr. Öğr. Üyesi Önder OTLU ve uzman veteriner hekimler tarafından gerçekleştirilmiştir. Farelerin serum örneklerinde total kolesterol, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, trigliserit, İnterlökin-12 (IL-12), Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), Kardiyotropin (CT-1), Total Antioksidan Durumu (TAS) ve Total Oksidan Durumu (TOS); doku örneklerinde ise IL-12, TGF- $\beta 1$, CT-1, TAS ve TOS analizleri yapılmıştır. Doku ve serum analizleri, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, ilgili anabilim dalında görevli olan bir öğretim elemanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırma planının özetlenmiş hali Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.2. Farelerin vücut ağırlıklarının, yem ve su tüketimlerinin belirlendiği tartı (Unitest, Türkiye).



Şekil 2.3. Araştırma planı özeti

2.3. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve NAS Alımının Belirlenmesi

Pürifiye yem ve yüksek yağlı ve sükrözlu yem ARDEN firmasından (Ankara, Türkiye), pelet yem şeklinde satın alınmıştır. Deney hayvanlarında metabolik parametreleri düzensizleştirmesi ve insan beslenmesine en yakın yöntemlerden biri olması nedeniyle, farelere yüksek yağ ve sükröz içeren yem verilmiştir (Gelmez ve ark., 2012). Bu çalışmada; enerji içeriğinin fazla olması, Amerikalı ve Avrupalı bireylerin sırasıyla enerjinin %35-45'i ve %36-40'ı yağlardan gelecek şekilde yüksek yağlı diyet tüketmesi ve yapılan çalışmalarda da diyet enerjisinin %45'inin yağlardan gelecek şekilde ayarlanmış olması nedeniyle bu çalışmada diyetin enerjiden gelen yağ oranının %45 olmasına karar verilmiştir (Devlin ve ark., 2018; Lee ve ark., 2013; Speakman, 2019). Pürifiye yemlerde yağ kaynağı olarak tereyağı

(anhidrozu formu) ve mısırozü yağı kullanılmıştır. Yüksek yağ ve süroz içeren diyet verilecek hayvanların yemlerinde karbonhidrat kaynağı olarak süroz (enerjinin %17'si), maltodekstrin ve mısır nişastası kullanılmıştır (Chin ve ark., 2017). Kontrol grubundaki yemlerde ise sadece maltodekstrin ve mısır nişastası bulunmaktadır. Deney hayvanlarına verilmiş olan pürifiye yemler Research Diet firmasının D17112301 (Enerjinin %10'u yağ) ve D07081501 (Enerjinin %45'i yağ) formüllerine uygun olarak hazırlanmıştır. Pürifiye yemlerin içerikleri Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Deney hayvanlarına verilen pürifiye yemlerin makro ve mikro besin ögesi içeriklerinin dağılımı

	Kontrol Grubu		Yüksek Yağlı ve Sükrozlu Diyet	
Ürün	D17112301		D07081501	
	Enerjinin %10'u yağ		Enerjinin %45'i yağ	
Protein	19,2 g	%20	24 g	%20
Karbonhidrat	67,3 g	%70	21,3 g	%35
Yağ	4,3 g	%10	24 g	%45
Toplam				
Kkal/g	3,85		4,73	
İçerik				
Kazein	200 g	800 kkal	200 g	800 kkal
DL metiyonin- L-sistein	3 g	12 kkal	3 g	12 kkal
Mısır nişastası	550 g	2200 kkal	72,8 g	291 kkal
Maltodekstrin	150 g	600 kkal	100 g	400 kkal
Sükroz	-	-	172,8 g	691 kkal
Selüloz	50 g	-	50 g	-
Mısırözü yağı	25 g	225 kkal	25 g	225 kkal
Tereyağı anhidroz	20 g	180 kkal	177,5 g	1598 kkal
Kalsiyum fosfat	13 g	-	13 g	-
Kalsiyum karbonat	5,5 g	-	5,5 g	-
Potasyum sitrat	16,5 g	-	16,5 g	-
Kolin klorür	2 g	-	2 g	-
Mineral mix	10 g	-	10 g	-
Vitamin mix	10 g	40 kkal	10 g	40 kkal
Toplam	1055 g	4057 kkal	858,1 g	4057 kkal

N-asetilsistein, suda çözünen toz halinde (powder), satın alınmıştır ve protokol boyunca üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda saklanmıştır. Farelerin içme sularına eklenecek NAS miktarı, yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Yüksek yağlı diyet

modelleri ile yapılan çalışmalarda deney hayvanlarının içme sularına 1 g/L veya 2 g/L NAS eklenmiştir (Charron ve ark., 2020; Ding ve ark., 2022; Ma ve ark., 2016). Düşük biyoyararlanımı nedeniyle çalışmada verilecek NAS miktarı 2 g/L olacak şekilde belirlenmiştir (Ding ve ark., 2022; Ma ve ark., 2016; Tenório ve ark., 2021). Suyu eklenecek olan NAS'ın miktarı; 0,00001 gr'a hassas tartı (Precisa Instruments Ltd., İsviçre) kullanılarak ayarlanmıştır. N-asetilsisteinin suda homojen bir şekilde çözündürülmesi sağlanmıştır. Tartılırken ve suda çözündürülürken NAS'ın kontaminasyona maruz kalmamasına dikkat edilmiştir.



Şekil 2.4. N-asetilsisteinin miktarının belirlendiği hassas tartı (Precisa Instruments Ltd., İsviçre).

2.4. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu, Plazma ve Doku Örneklerinin Saklanması

BALB/C türü erkek fareler 11 haftanın sonunda intramusküler ketamin (90mg/kg) ve ksilazin (10mg/kg) anestezisi altında dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edilmiş ve hayvanların kalp dokuları ve kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri, genel anestezi altında, intrakardiyak yöntemle alınmıştır. Bunun için BALB/C türü fareler sırt üstü yatırılarak kalp vuruşunun en güçlü olduğu nokta işaret parmağıyla belirlenmiş ve iğne orta hattın hafifçe solunda ksifoid kırdağın altına batırılmıştır. Kalbe girmek için enjektör horizontal akstan sternuma 20-30 derecede ilerletilerek hafifçe aspire edilmiş, kan yavaşça çekilerek tüm kanı boşaltma yöntemi kullanılmıştır. Her bir fareden yaklaşık olarak 1-3 ml kan elde edilmiştir. Alınan örnekler, enjektör yardımıyla serum tüplerine aktarılmıştır. Doku örnekleri ise, hayvanların kanları alındıktan sonra hayvanların göğüs kafesi açılarak, hızlı ve hassas bir şekilde alınarak elde edilmiştir. Farelerin doku ve plazma örnekleri sıvı azotta muhafaza edilmiş ve bu örnekler analiz edilene kadar -80 C'de saklanmıştır.

2.5. Biyokimyasal Analizler

Takibin ardından sakrifiye edilen farelerin serum örneklerinde total kolesterol, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, trigliserit, IL-12, TGF- β , CT-1, TAS ve TOS; doku örneklerinde ise IL-12, TGF- β , CT-1, TAS ve TOS analizleri yapılmıştır.

2.5.1. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi ve Analizi

11. haftanın sonunda farelerden elde edilen kan örnekleri, 1 adet jel separatörlü (serum) tüpe alınmıştır. Alım işleminin ardından serum tüpleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir, pıhtılaşması sağlanmıştır ve sonrasında 10 dakika 1200 g'de santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra serum örnekleri tüplerden ayrılmıştır ve 2'şer adet (her örnek) mikro hacimli Eppendorf tüplere aktarılmıştır. Hemen ardından serum örnekleri, -80 °C derin dondurucuya kaldırılmış, ELISA ve rutin biyokimyasal analiz işlemleri gerçekleştirilene kadar muhafaza edilmiştir. Muhafaza edilen serum örnekleri, analiz günü geldiğinde derin dondurucudan çıkarılmış ve çözündükten sonra analize başlanmıştır. Trigliserit, kolesterol, HDL-K, LDL-K ve VLDL-K analizleri, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan biyokimya cihazında (Abbott Architect c16000, Illinois, USA) gerçekleştirilmiştir. Ayrıca TGF- β 1, IL-12, CT-1, TOS ve TAS analizleri, Ticari Enzim-Bağlı-İmmün Assay [Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)] kiti kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (EK-2 ve EK-3). Serum örneklerinin analizi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki bir öğretim elemanı tarafından yapılmıştır.

2.5.2. Doku Örneklerinin Elde Edilmesi ve Analizi

Dokular analiz edilmeden önce Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde fosfat tamponu (PBS) hazırlanmıştır. Fosfat tamponu hazırlanırken, 8 g sodyum klorür (NaCl), 0,2 g potasyum klorür (KCl), 1,42 g disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) ve 0,24 g monopotasyum fosfat (KH_2PO_4) kimyasalları kullanılmıştır. Bu kimyasallar 800 mL deiyonize suda çözündürülmüştür. Çözeltinin pH'ı 7,4'e gelene kadar hidrojen klorid (HCl) eklenmiştir. En sonunda çözeltinin hacmi deiyonize su ile 1 litreye tamamlanmıştır.

Fareler sakrifiye edildikten sonra farelerden uygun koşullarda elde edilen dokular, 2 mL'lik Eppendorf tüplerin içine koyulmuştur. Hemen ardından doku örnekleri, -80 °C derin dondurucuya kaldırılmış, biyokimyasal analizler gerçekleştirilene kadar muhafaza edilmiştir.

Bu örnekler, analiz günü geldiğinde derin dondurucudan çıkarılmıştır. Doku örnekleri, buz aküsü üzerinde kesilerek hassas terazide yaklaşık 50-100 mg arası tartılmıştır. Tartımı yapılan doku, buz üzerinde bekleyen 1 mL soğuk homojenizasyon tamponunu içeren (pH= 7.4 olan 0.01 M fosfat tamponu) tüplere aktarılmıştır ve homojenize edilmiştir. Doku homojenatları 5000 rpm'de, +4 °C'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Analizler, santrifüj sonunda elde edilen süpernatantlarda gerçekleştirilmiştir. Doku örneklerinde gerçekleştirilen TGF- β 1, IL-12, CT-1, TOS ve TAS analizleri, Ticari Enzim-Bağlı-İmmün Assay [Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)] kiti kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (EK-2 ve EK-3). Serum örneklerinin analizi Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki bir öğretim elemanı tarafından yapılmıştır.

2.6. İstatistiksel Analizler

Yapılan araştırmada verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programından yararlanılmıştır. Verilerin normal dağılımları, Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile araştırılmıştır. Normal dağılım gösteren gruplarda, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılarak grup ortalamaları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında fark çıktığı durumda ($p < 0,05$), hangi gruplar arasında fark olduğu Tukey Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumda bağımlı gruplar arasındaki ortalamaları karşılaştırmak için Friedman testi uygulanmıştır. Bağımsız gruplarda ise Kruskal-Wallis Testi uygulanmış; fark yaratan grupları bulmak amacıyla Bonferroni Testi kullanılmıştır (Alpar, 2010).

Araştırma kapsamında sunulan yem ve su tüketimleri ile ilişkili veriler üzerinde istatistiksel analiz yapılamamıştır. Bunun nedeni, farelerin yem ve su tüketimlerinin teker teker hesaplanamaması, ortalama olarak hesaplanmış olmasıdır.

3. BULGULAR

3.1. Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlıklarının Haftalık Değişimi

Farelerin vücut ağırlıklarına ilişkin bulgular Çizelge 3.1’de gösterilmiştir İlk ve son ölçümler karşılaştırıldığında, bütün grupların vücut ağırlıklarında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmanın başında farelerin vücut ağırlıkları yaklaşık 30 g bulunmuştur. Çalışmanın 2., 3., 5., 7. ve 8. haftalarında yüksek yağlı ve şekerli diyet (YYSD) grubundaki farelerin vücut ağırlıkları diğer gruptaki farelerden yüksek olduğu saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışmanın 11. haftasında yapılan ölçümde, en yüksek vücut ağırlığı YYSB grubunda olduğu gözlemlenmiş olup aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.1. Farelerin vücut ağırlıklarına ilişkin bulgular (g).

Zaman	K	K + NAS	YYSD	YYSD+NAS	p
	X ± SS	X ± SS	X ± SS	X ± SS	
Başlangıç	30,38 ± 1,01	30,38 ± 1,60	30,25 ± 0,71	30,38 ± 0,92	0,996
1. hafta	33,00±1,07	33,63±1,92	34,75±1,39	31,13±3,76	0,079
2. hafta	33,75±1,28 ^b	34,75±1,70 ^b	36,13±2,23 ^a	32,88±3,40 ^b	0,049*
3. hafta	34,63±1,06 ^b	35,50±2,45 ^b	37,13±1,81 ^a	33,75±2,55 ^b	0,019*
4. hafta	35,25±1,75	34,50±2,33	36,88±2,23	36,00±3,38	0,285
5. hafta	35,38±1,60	34,88±2,17 ^a	38,75±3,11 ^b	35,63±2,13	0,021*
6. hafta	35,50±1,93	35,50±2,29	38,58±1,77	36,25±1,70	0,082
7. hafta	35,63±1,30 ^a	35,25±2,86 ^a	39,38±2,13 ^b	35,75±1,83 ^{ab}	0,002*
8. hafta	36,38±1,30 ^b	35,25±3,15 ^b	39,25±1,98 ^a	35,63±2,00 ^b	0,005*
9. hafta	36,50±1,20	35,50±3,51	38,63±2,50	35,75±1,28	0,052
10. hafta	36,00±1,60	35,88±3,36	38,25±1,83	35,50±1,31	0,069
11. hafta	36,25±1,17	36,25±3,15	38,13±2,59	35,38±1,19	0,108
p	0.000[#]	0.006[#]	0.000[#]	0.000[#]	

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYSB= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

*ANOVA Testi ($p<0,05$)

&Kruskal Wallis Testi ($p<0,05$)

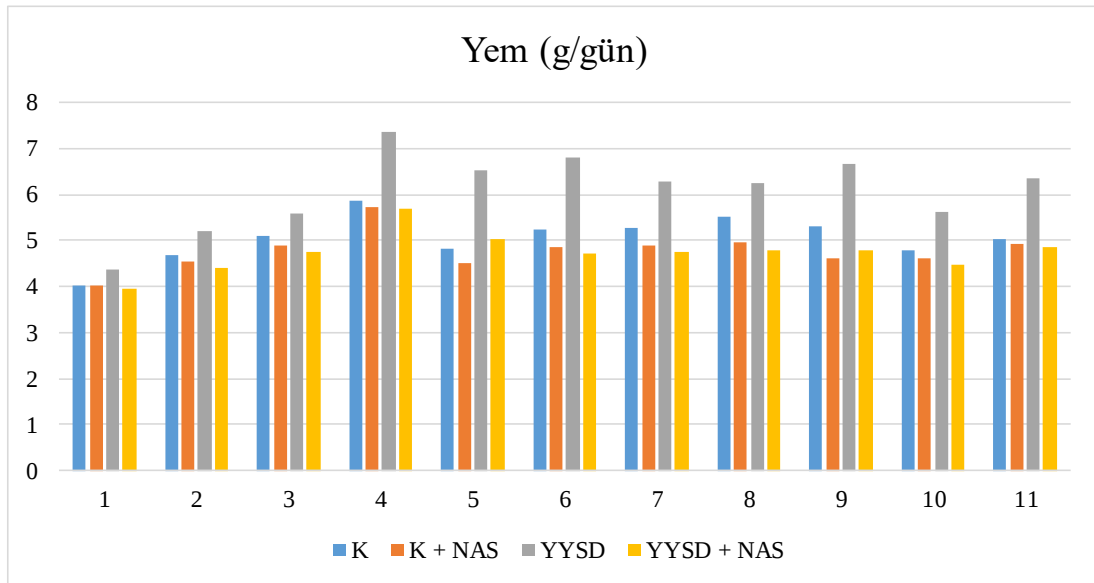
[#]Friedman Testi ($p<0,05$)

a ve b her bir satır için grupların karşılaştırılmasıdır.

3.2. Deney Hayvanlarının Haftalık Toplam Yem Tüketimlerinin, Enerji, Makro Besin Öğeleri Alımlarının, Su Tüketimlerinin ve N-asetilsistein Alımlarının Değerlendirilmesi

3.2.1. Deney Hayvanlarının Haftalık Toplam Yem Tüketimlerinin ve Enerji Alımlarının Değerlendirilmesi

Farelerin gruplara göre yem tüketimlerine ilişkin bulgular Şekil 3.1 ve Çizelge 3.2’de gösterilmiştir. Çalışmanın 1-5. haftaları arasında farelerin yem tüketimleri değerlendirildiğinde, K (sırasıyla 4,01 g/gün, 4,67 g/gün, 5,10 g/gün, 5,85 g/gün ve 4,81 g/gün), K + NAS (sırasıyla 4,01 g/gün, 4,55 g/gün, 4,88 g/gün, 5,74 g/gün ve 4,50 g/gün) ve YYSĐ + NAS (sırasıyla 3,94 g/gün, 4,42 g/gün, 4,76 g/gün, 5,69 g/gün ve 5,03 g/gün) grubundaki farelerin yem tüketim miktarlarının benzer olduğu saptanmıştır. Ancak YYSĐ grubundaki farelerin yem tüketim miktarları (sırasıyla 4,38 g/gün, 5,20 g/gün, 5,57 g/gün, 7,36 g/gün ve 6,53 g/gün) diğer gruptaki farelere göre yüksek bulunmuştur. Farelerin 5. haftadaki yem tüketimleri incelendiğinde en az yem tüketen grubun K + NAS (4,50 g/gün); 6. haftadan itibaren 11. haftaya kadar olan yem tüketimleri değerlendirildiğinde ise en az yem tüketen grubun YYSĐ + NAS (4,70 g/gün, 4,75 g/gün, 4,79 g/gün, 4,77 g/gün, 4,48 g/gün ve 4,85 g/gün) olduğu gözlenmiştir. Ortalama tüketimlere bakıldığında ise en fazla tüketimin YYSĐ grubunda (6,09 g/gün) olduğu belirlenmiştir.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYSĐ= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

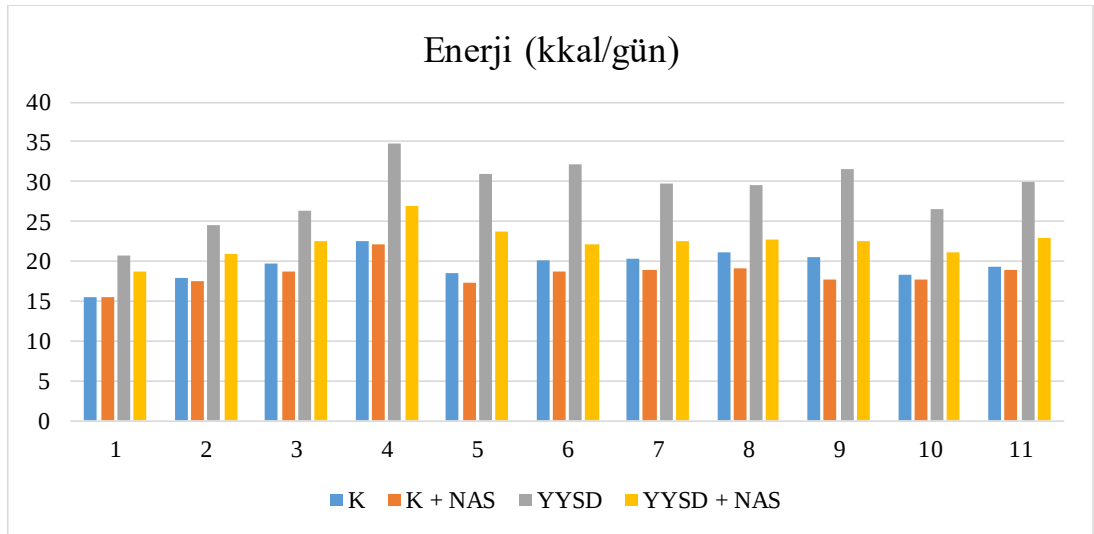
Şekil 3.1. Farelerin gruplara göre haftalık yem tüketimlerine ilişkin bulgular (g/gün)

Çizelge 3.2. Farelerin haftalara göre yem tüketimlerine ilişkin bulgular (g/gün)

	K	K + NAS	YYSD	YYSD + NAS
1. hafta	4,01	4,01	4,38	3,94
2. hafta	4,67	4,55	5,20	4,42
3. hafta	5,10	4,88	5,57	4,76
4. hafta	5,85	5,74	7,36	5,69
5. hafta	4,81	4,50	6,53	5,03
6. hafta	5,24	4,85	6,79	4,70
7. hafta	5,26	4,89	6,29	4,75
8. hafta	5,51	4,96	6,25	4,79
9. hafta	5,32	4,62	6,66	4,77
10. hafta	4,78	4,60	5,61	4,48
11. hafta	5,02	4,93	6,35	4,85
Ortalama	5,05	4,78	6,09	4,74

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

Farelerin gruplara göre enerji alımlarına ilişkin bulgular Şekil 3.2 ve Çizelge 3.3'te verilmiştir. Çalışma boyunca en fazla enerji alımı YYS grubunda; en az enerji alımı ise K + NAS grubundadır. Bütün gruplarda enerji alımında en hızlı artış 3-4. haftalar arasındadır (K sırasıyla 19,63 ve 22,53 kkal/gün; K + NAS sırasıyla 18,78 kkal/gün ve 22,11 kkal/gün; YYS sırasıyla 26,36 kkal/gün ve 34,83 kkal/gün; YYS + NAS sırasıyla 22,52 kkal/gün ve 26,91 kkal/gün). Enerji alımları ortalama olarak değerlendirildiğinde en fazla enerji alımın YYS grubunda (22,44 kkal/gün) olduğu belirlenmiştir.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

Şekil 3.2. Farelerin gruplara göre haftalık enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün).

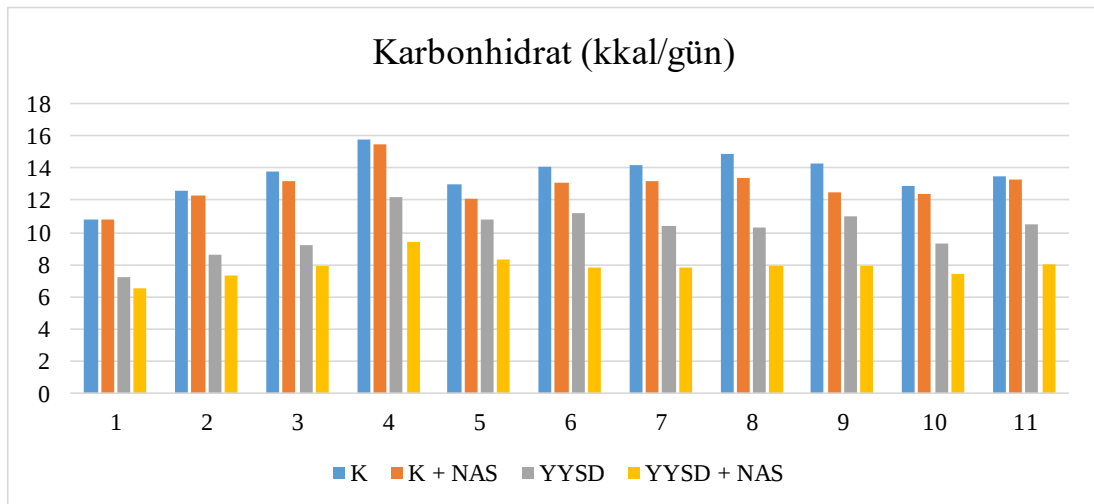
Çizelge 3.3. Farelerin haftalara göre enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün)

	K	K + NAS	YYSD	YYSD + NAS
1. hafta	15,44	15,44	20,70	18,64
2. hafta	17,96	17,51	24,59	20,90
3. hafta	19,63	18,78	26,36	22,52
4. hafta	22,53	22,11	34,83	26,91
5. hafta	18,50	17,34	30,91	23,79
6. hafta	20,16	18,67	32,13	22,23
7. hafta	20,25	18,82	29,77	22,45
8. hafta	21,23	19,10	29,56	22,68
9. hafta	20,47	17,78	31,49	22,57
10. hafta	18,41	17,72	26,55	21,19
11. hafta	19,33	18,96	30,02	22,93
Ortalama	19,44	18,38	28,81	22,44

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

3.2.2. Deney Hayvanlarının Haftalık Makro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Farelerin karbonhidrattan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular Şekil 3.3 ve Çizelge 3.4'te verilmiştir. Çalışma boyunca K grubundaki fareler diğer gruptaki farelere göre yüksek miktarda karbonhidrat (CHO) almıştır. Çalışma boyunca YYS + NAS grubundaki fareler diğer gruplara göre daha az CHO tüketmiştir. Karbonhidrat alımı K grubunda 10,81-15,77 kkal/gün; YYS + NAS grubunda ise 6,53-9,42 kkal/gün arasında değişmektedir. Farelerin yem tüketimlerine göre karbonhidrattan gelen ortalama enerji alımları incelendiğinde karbonhidrattan gelen enerji alımının en fazla K grubunda (13,61 kkal/gün) olduğu saptanmıştır.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

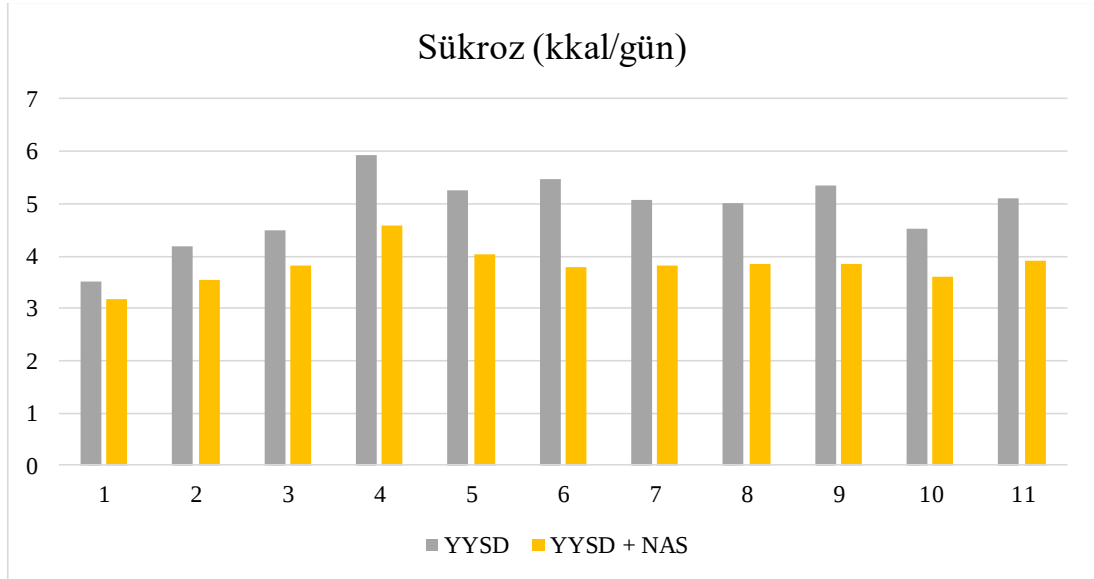
Şekil 3.3. Farelerin gruplara göre karbonhidrattan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün).

Çizelge 3.4. Farelerin haftalara göre karbonhidrattan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün).

	K	K + NAS	YYSD	YYSD + NAS
1. hafta	10,81	10,81	7,24	6,53
2. hafta	12,57	12,25	8,61	7,31
3. hafta	13,74	13,15	9,23	7,88
4. hafta	15,77	15,48	12,19	9,42
5. hafta	12,95	12,14	10,82	8,33
6. hafta	14,11	13,07	11,25	7,78
7. hafta	14,17	13,17	10,42	7,86
8. hafta	14,86	13,37	10,34	7,94
9. hafta	14,33	12,45	11,02	7,90
10. hafta	12,89	12,40	9,29	7,42
11. hafta	13,53	13,27	10,51	8,03
Ortalama	13,61	12,87	10,08	7,85

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

Farelerin şekerden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular Şekil 3.4 ve Çizelge 3.5'te verilmiştir. Çalışma boyunca YYS grubundaki farelerin YYS + NAS grubundaki farelere göre daha fazla miktarda şeker aldığı belirlenmiştir. Çalışma boyunca şeker alımının YYS grubunda 3,52-5,92 kkal/gün; YYS + NAS grubunda ise 3,17-4,57 kkal/gün; arasında değiştiği gözlenmiştir. Farelerin yem tüketimlerine göre şekerden gelen ortalama enerji alımları incelendiğinde şekerden gelen enerjinin en fazla YYS grubunda (4,90 g/gün) olduğu bulunmuştur.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

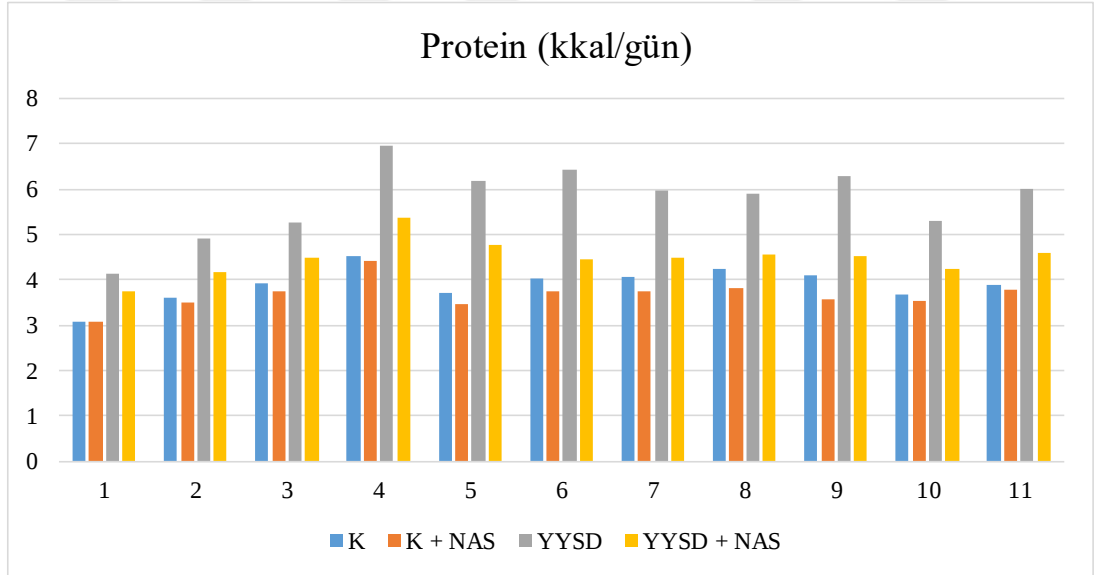
Şekil 3.4. Farelerin gruplara göre şekerden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün)

Çizelge 3.5. Farelerin haftalara göre sükrözden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün)

	YYSD	YYSD + NAS
1. hafta	3,52	3,17
2. hafta	4,18	3,55
3. hafta	4,48	3,83
4. hafta	5,92	4,57
5. hafta	5,25	4,04
6. hafta	5,46	3,78
7. hafta	5,06	3,82
8. hafta	5,02	3,86
9. hafta	5,35	3,84
10. hafta	4,51	3,60
11. hafta	5,10	3,90
Ortalama	4,90	3,81

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve sükrözlu diyet

Farelerin proteinden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular Şekil 3.5 ve Çizelge 3,6'da verilmiştir. Çalışma boyunca YYS grubundaki farelerin diğer gruptaki farelere göre daha fazla miktarda protein aldığı bulunmuştur. Yem tüketimlerine göre proteinden gelen enerji alımı K grubunda ortalama 3,89 kkal/gün, K + NAS grubunda 3,68 kkal/gün, YYS grubunda 5,76 kkal/gün ve YYS + NAS grubunda 4,49 kkal/gün bulunmuştur.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve sükrözlu diyet

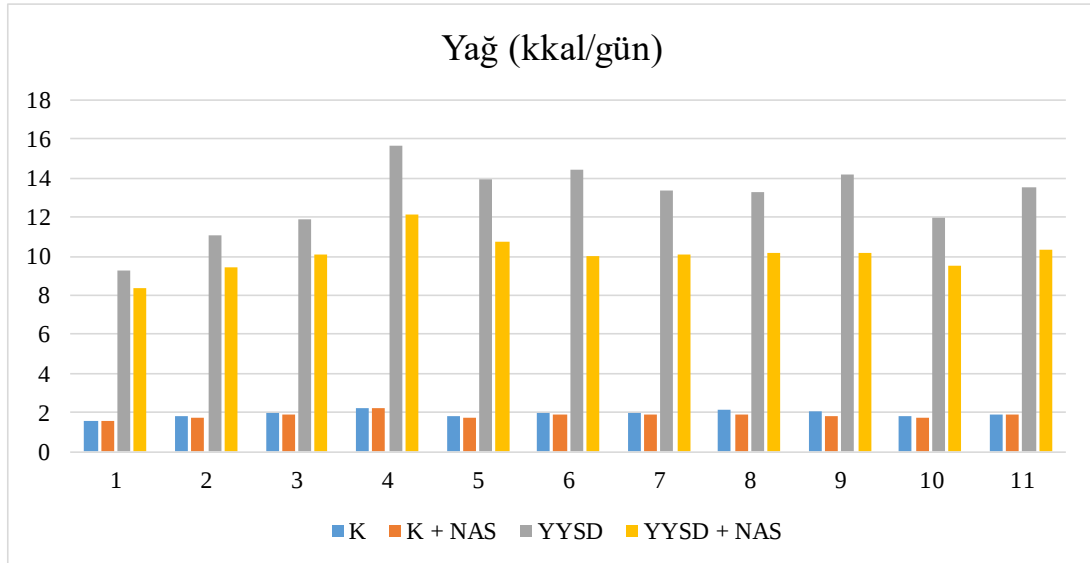
Şekil 3.5. Farelerin gruplara göre proteinden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün)

Çizelge 3.6. Farelerin haftalara göre proteinden gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün)

	K	K + NAS	YYSD	YYSD + NAS
1. hafta	3,09	3,09	4,14	3,73
2. hafta	3,59	3,50	4,92	4,18
3. hafta	3,93	3,76	5,27	4,50
4. hafta	4,51	4,42	6,97	5,38
5. hafta	3,70	3,47	6,18	4,76
6. hafta	4,03	3,73	6,43	4,45
7. hafta	4,05	3,76	5,95	4,49
8. hafta	4,25	3,82	5,91	4,54
9. hafta	4,09	3,56	6,30	4,51
10. hafta	3,68	3,54	5,31	4,24
11. hafta	3,87	3,79	6,00	4,59
Ortalama	3,89	3,68	5,76	4,49

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

Farelerin yağdan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular Şekil 3.6 ve Çizelge 3,7’de verilmiştir. Çalışma boyunca en fazla yağ alımı YYS (en az 9,31 kkal/gün; en fazla 15,67 kkal/gün); en az yağ alımı ise K + NAS (en az 1,54 kkal/gün; en fazla 2,21 kkal/gün) grubunda gözlenmiştir. Yem tüketimlerine göre yağdan gelen enerji alımı K grubunda ortalama 1,94 kkal/gün, K + NAS grubunda 1,84 kkal/gün, YYS grubunda 12,96 kkal/gün ve YYS + NAS grubunda 10,10 kkal/gün bulunmuştur.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

Şekil 3.6. Farelerin gruplara göre yağdan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün)

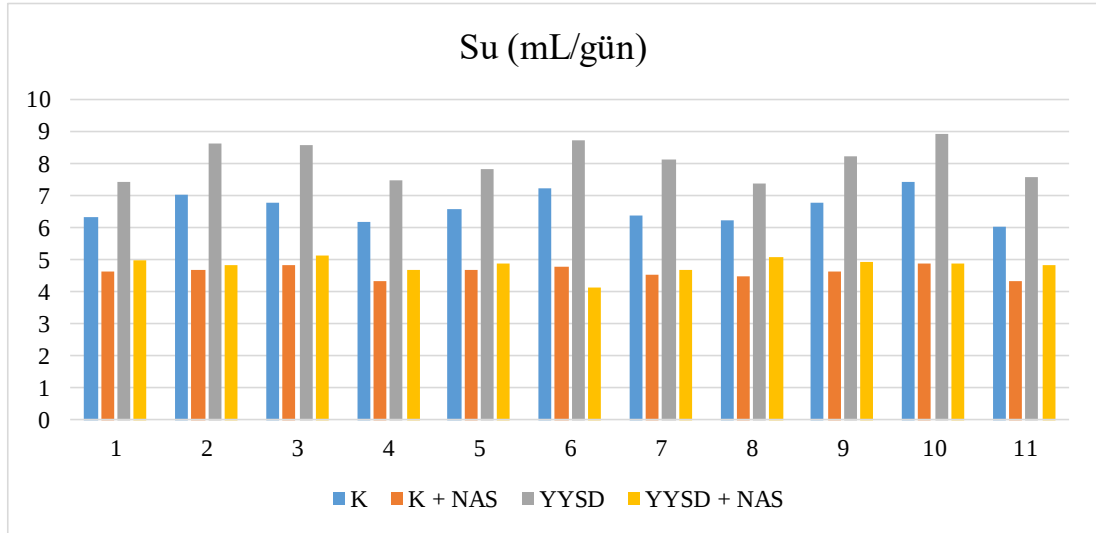
Çizelge 3.7. Farelerin haftalara göre yağdan gelen enerji alımlarına ilişkin bulgular (kkal/gün)

	K	K + NAS	YYSD	YYSD + NAS
1. hafta	1,54	1,54	9,31	8,39
2. hafta	1,80	1,75	11,07	9,40
3. hafta	1,96	1,88	11,86	10,13
4. hafta	2,25	2,21	15,67	12,11
5. hafta	1,85	1,73	13,91	10,71
6. hafta	2,02	1,87	14,46	10,00
7. hafta	2,02	1,88	13,40	10,10
8. hafta	2,12	1,91	13,30	10,20
9. hafta	2,05	1,78	14,17	10,16
10. hafta	1,84	1,77	11,95	9,54
11. hafta	1,93	1,90	13,51	10,32
Ortalama	1,94	1,84	12,96	10,10

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

3.2.3. Deney Hayvanlarının Haftalık Toplam Su ve N-asetilsistein Alımlarının Değerlendirilmesi

Farelerin su tüketimlerine ilişkin bulgular (mL/gün) Şekil 3.7 ve Çizelge 3.8’de verilmiştir. Çalışma boyunca YYS grubundaki farelerin su tüketim miktarları diğer gruptaki farelere göre yüksek bulunmuş olup YYS grubundaki farelerin su tüketim miktarları 7,37 mL/gün ile 8,91 mL/gün arasında değişmektedir. Ayrıca farelerin ortalama su tüketimleri değerlendirildiğinde en fazla su tüketiminin YYS grubunda (8,09 mL/gün) olduğu belirlenmiştir.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

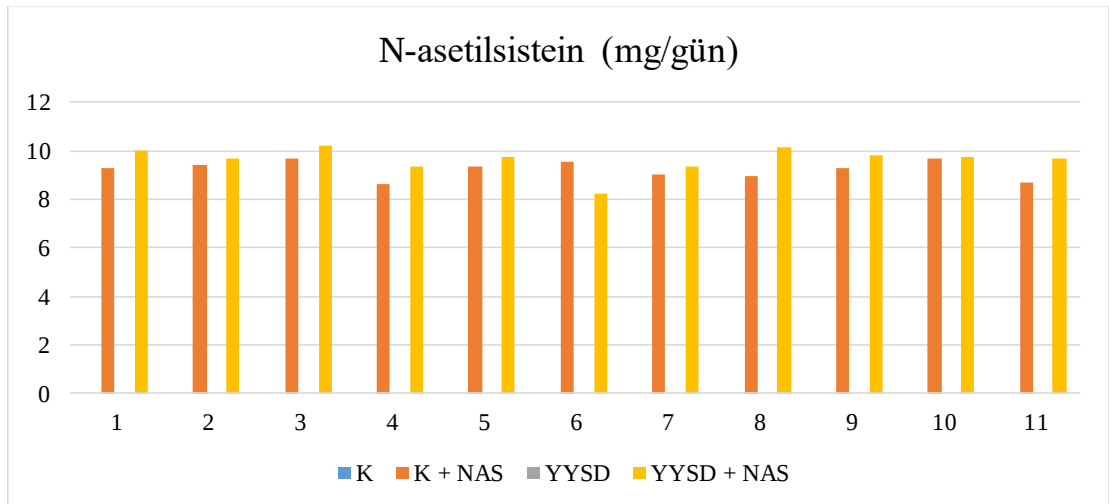
Şekil 3.7. Farelerin gruplara göre su tüketimlerine ilişkin bulgular (mL/gün)

Çizelge 3.8. Farelerin haftalara göre su tüketimlerine ilişkin bulgular (mL/gün)

	K	K + NAS	YYSD	YYSD + NAS
1. hafta	6,32	4,64	7,45	4,99
2. hafta	7,02	4,70	8,65	4,85
3. hafta	6,80	4,85	8,57	5,11
4. hafta	6,19	4,32	7,50	4,69
5. hafta	6,56	4,69	7,85	4,87
6. hafta	7,24	4,77	8,75	4,13
7. hafta	6,36	4,53	8,15	4,68
8. hafta	6,23	4,50	7,37	5,06
9. hafta	6,79	4,65	8,23	4,92
10. hafta	7,43	4,86	8,91	4,88
11. hafta	6,04	4,34	7,60	4,85
Ortalama	6,63	4,62	8,09	4,82

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

Farelerin NAS alımlarına ilişkin bulgular (mg/gün) Şekil 3.8 ve Çizelge 3.9’da verilmiştir. Haftalık toplam NAS alımları K + NAS grubunda 8,65-9,71 mg/gün; YYS + NAS grubunda ise 8,26-10,22 mg/gün; arasında değişmektedir. K + NAS grubunda en yüksek ve en düşük NAS alımları sırasıyla 10. hafta ve 4. haftada; YYS + NAS grubundaki farelerde ise sırasıyla 3. hafta ve 6. haftada (sırasıyla 10,22 mg/gün ve 8,26 mg/gün) gözlenmiştir (sırasıyla 9,71 mg/gün ve 8,65 mg/gün). Çalışma boyunca (6. hafta hariç) NAS alımı YYS + NAS grubunda K+NAS grubuna göre yüksek bulunmuştur. Farelerin ortalama NAS alımları YYS + NAS grubunda 9,64 mg/gün, K + NAS grubunda ise 9,24 mg/gündür.



K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

Şekil 3.8. Farelerin gruplara göre NAS alımlarına ilişkin bulgular (mg/gün)

Çizelge 3.9. Farelerin haftalara göre NAS alımlarına ilişkin bulgular (mg/gün)

	K + NAS	YYSD + NAS
1. hafta	9,29	9,99
2. hafta	9,40	9,70
3. hafta	9,70	10,22
4. hafta	8,65	9,37
5. hafta	9,37	9,74
6. hafta	9,53	8,26
7. hafta	9,05	9,35
8. hafta	8,99	10,12
9. hafta	9,29	9,83
10. hafta	9,71	9,75
11. hafta	8,69	9,71
Ortalama	9,24	9,64

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYS= Yüksek yağlı ve şekerli diyet

3.3. Biyokimyasal Analizler

3.3.1. Serum Lipitlerine İlişkin Bulgular

Farelerin serum lipit profillerine ilişkin bulgular Çizelge 3.10'da verilmiştir. Trigliserit ve VLDL-K düzeyleri, K grubunda diğer gruplara göre yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Total kolesterol ve HDL-K düzeylerinin en yüksek YYS + NAS grubunda (sırasıyla $156,75 \pm 20,99$ mg/dl ve $134,39 \pm 20,20$ mg/dl) olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Serum LDL-K düzeylerinin YYS yüksek olduğu tespit edilmiş olup aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Total kolesterol/HDL-K oranları değerlendirildiğinde ise en düşük YYS + NAS grubunda ($1,17 \pm 0,03$) olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 3.10. Farelerin serum lipit profillerine ilişkin bulgular (mg/dL)

	K (n=8)		K + NAS (n=8)		YYSD (n=8)		YYSD + NAS (n=8)		p
	x±SS	Medyan (Min-max)	x±SS	Medyan (Min-max)	x±SS	Medyan (Min-max)	x±SS	Medyan (Min-max)	
Trigliserit	80,25 ± 17,31	75,50 (61,00-105,00)	71,50 ± 19,43	65,50 (49,00-106,00)	65,00 ± 21,14	65,00 (36,00-90,00)	65,38 ± 12,85	68,50 (41,00-78,00)	0,306
Total Kolesterol	112,50 ± 31,74 ^a	100,50 (78,00-165,00)	140,75 ± 21,23 ^{cb}	145,00 (113,00-168,00)	129,00 ± 18,56 ^{ac}	135,50 (101,00-151,00)	156,75 ± 20,99 ^b	156,00 (131,00-191,00)	0,007*
LDL-K	7,44 ± 7,85	4,30 (1,09-24,06)	10,77 ± 5,15	9,71 (5,00-17,39)	11,08 ± 4,42	13,20 (2,13-14,50)	7,97 ± 3,52	9,13 (3,38-12,81)	0,436
HDL-K	89,25 ± 24,27 ^b	81,05 (60,60-131,70)	114,58 ± 16,49 ^{ac}	116,90 (92,30-137,40)	104,84 ± 16,09 ^c	114,50 (79,50-119,90)	134,39 ± 20,20 ^a	131,80 (111,40-167,50)	0,001*
VLDL-K	16,05 ± 3,46	15,10 (12,20-21,00)	14,30 ± 3,89	13,10 (9,80-21,20)	13,00 ± 4,23	13,00 (7,20-18,00)	13,08 ± 2,57	13,70 (8,20-15,60)	0,306
Total kolesterol/HDL-K	1,26 ± 0,05 ^b	1,25 (1,21-1,36)	1,23 ± 0,03 ^b	1,22 (1,18-1,27)	1,23 ± 0,06 ^b	1,23 (1,17-1,32)	1,17 ± 0,03 ^a	1,17 (1,13-1,21)	0,002*

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYSD= Yüksek yağlı ve şükrozlu diyet

*ANOVA testi (p<0,05)

a, b, c, d her satır için grupların karşılaştırılmasıdır.

3.3.2. Doku ve Serum Örneklerine İlişkin Bulgular

Farelerin serumlarında CT-1, IL-12, TOS, TGF- β 1 ve TAS analizlerine ilişkin bulgular Çizelge 3.11’de gösterilmiştir. Serum CT-1 düzeyleri K grubunda $99,31 \pm 17,41$ pg/mL; K + NAS grubunda $106,76 \pm 35,49$ pg/mL; YYSD grubunda $102,69 \pm 27,08$ pg/mL ve YYSD + NAS grubunda $116,37 \pm 22,87$ pg/mL bulunmuştur ($p > 0,05$). Serum IL-12 ve TOS düzeylerinin en yüksek YYSD grubunda (sırasıyla $165,31 \pm 80,04$ ng/L ve $4,30 \pm 0,84$ nmol/mL) olduğu belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p > 0,05$). Serum TAS düzeylerinin en yüksek K + NAS grubunda; serum TGF- β 1 düzeylerinin en düşük YYSD grubunda olduğu bulunmuş olup aradaki farkların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Farelerin kalp dokularında CT-1, IL-12, TOS, TGF- β 1 ve TAS analizlerine ilişkin bulgular Çizelge 12’de gösterilmiştir. Kalp dokusunda CT-1 düzeyleri K grubunda $121,11 \pm 47,28$ pg/mL; K + NAS grubunda $89,97 \pm 9,93$ pg/mL; YYSD grubunda $111,50 \pm 34,59$ pg/mL ve YYSD + NAS grubunda $134,80 \pm 40,44$ pg/mL bulunmuştur ($p > 0,05$). Kalp dokusunda IL-12 ve TOS düzeyleri en yüksek YYSD grubunda (sırasıyla $1381,25 \pm 224,78$ ng/L ve $4,73 \pm 1,32$ nmol/mL) tespit edilmiş olup aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Kalp dokusunda TAS düzeyi en yüksek K + NAS grubunda ($28,05 \pm 5,27$ U/mL; $p < 0,05$); TGF- β 1 düzeyi ise en yüksek YYSD grubunda ($3041,16 \pm 1240,47$ pg/mL; $p > 0,05$) olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 3.11. Farelerin serumlarında CT-1, IL-12, TOS, TAS ve TGF-β1 analizlerine ilişkin bulgular

Gruplar (serum)	K (n=8)		K + NAS (n=8)		YYSD (n=8)		YYSD + NAS (n=8)		p
	X ± SS	Medyan (Min-max)	X ± SS	Medyan (Min-max)	X ± SS	Medyan (Min-max)	X ± SS	Medyan (Min-max)	
CT1 (pg/mL)	99,31±17,41	95,00 (81,74-126,97)	106,76±35,49	112,06 (41,10-158,59)	102,69±27,08	96,60 (63,35-141,81)	116,37±22,87	119,92 (73,24-146,09)	0,096
IL-12 (ng/L)	124,34±46,75	111,93 (70,50-188,86)	111,73±45,61	113,99 (46,83-170,34)	165,31±80,04	167,25(73,07-320,60)	131,80±64,24	119,39 (47,34-251,13)	0,434
TOS (nmol/mL)	3,66±1,17	4,23 (1,27-4,96)	3,58±1,25	3,78 (0,85-4,84)	4,30±0,84	4,48 (2,65-5,33)	3,63±0,89	3,55 (2,50-5,14)	0,278
TAS (U/mL)	15,94±1,50 ^b	16,05 (13,90-17,70)	24,76±6,54 ^c	26,75 (16,80-33,20)	15,84±1,58 ^b	15,65 (13,90-19,20)	20,31±1,27 ^{ac}	19,85 (19,40-23,30)	0,000*
TGF-β1 (pg/mL)	59.70±9.88 ^a	58,57 (49.99-79.13)	63.54±15.27 ^a	57,48 (45.49-93.53)	47.67±4.00 ^b	47,66 (41.25-53.56)	57.22±4.38 ^a	57,64 (49.99-63.57)	0,005*

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYSD= Yüksek yağlı ve şükrozlu diyet

*Kruskal Wallis Testi (p<0,05).

a, b ve c her satır için grupların karşılaştırılmasıdır.

Çizelge 3.12. Farelerin kalp dokularında CT-1, IL-12, TOS, TAS ve TGF-β1 analizlerine ilişkin bulgular.

Gruplar (Doku)	K (n=8)		K+NAS (n=8)		YYSD (n=8)		YYSD+NAS (n=8)		P
	X ± SS	Medyan (Min-max)	X ± SS	Medyan (Min-max)	X ± SS	Medyan (Min-max)	X ± SS	Medyan (Min-max)	
CT1 (pg/mL)	121,11±47,28	127,85 (44,91- 198,89)	89,97±9,93	87,84 (77,57- 105,46)	111,50±34,59	109,70 (60,31-170,85)	134,80±40,44	133,74 (66,46- 199,82)	0,111
IL-12 (ng/L)	901,32±343,58 ^a	1029,25 (134,87-1177,72)	1086,84±188,95 ^a	1012,95 (876,15-1445,21)	1381,25±224,78 ^b	1411,96 (857,85-1583,12)	1022,77±299,93 ^a	1085,02 (538,68-1342,19)	0.010*
TOS (nmol/mL)	3,41±1,00 ^b	3,33 (1,79-5,31)	2,89±0,79 ^b	2,80 (1,81-4,31)	4,73±1,32 ^a	4,36 (2,82-6,54)	3,30±0,94 ^b	3,10 (2,52-5,21)	0.008*
TAS (U/mL)	22,02±3,72 ^{bc}	21,42 (17,46-27,11)	28,05±5,27 ^a	27,72 (18,10-35,01)	15,71±2,73 ^d	15,42 (11,99-21,26)	21,16±2,90 ^{bc}	19,78 (18,96-27,39)	0.000*
TGF-β1 (pg/mL)	2520,91±506,24	2507,44 (1891,68-3426,15)	2152,38±1227,29	1773,47 (54,66-3738,72)	3041,16±1240,47	3276,56 (1166,22-5008,78)	2294,07±1507,76	2437,72 (309,55-4484,67)	0,467

K= Kontrol; NAS= N-asetilsistein, YYSD= Yüksek yağlı ve şükrozlu diyet

*ANOVA testi (p<0,05).

a, b, c ve d her satır için grupların karşılaştırılmasıdır.

4. TARTIŞMA

Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok kronik hastalığa zemin hazırlamaktadır. Diyetel faktörlerin ise hem insan hem de hayvanlarda vücut ağırlığı, vücut büyüklüğü ve vücut kompozisyonu ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (Hariri ve Thibault, 2010). İnsanlar ile yapılan çalışmalarda diyet enerjisinin %30'undan fazlasının yağlardan gelmesinin, obeziteyi indükleyebileceği bildirilmiştir (Hill ve ark., 2000; Schrauwen ve Westerterp, 2000). Ayrıca yüksek yağlı diyetin fazla enerji alımı ile ilişkili olduğu ve bu nedenle obeziteye yol açabileceği bilinmektedir (Jung ve ark., 2013; Naim ve ark., 1985). Yüksek yağlı diyet verilen deney hayvanları ile yürütülen çalışmalarda total enerji alımının %30-78'inin yağlardan gelecek şekilde ayarlandığı görülmektedir (Buettnier ve ark., 2007; Hill ve ark., 2000). Bu çalışmada ise YYS ve YYS + NAS gruplarında diyetin total enerjisinin %45'i yağlardan gelmektedir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, çalışmanın 2., 3., 5., 7. ve 8. haftalarında YYS ile beslenen farelerin vücut ağırlığı diğer gruplara göre yüksek bulunmuş olup aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Ancak yapılan son ölçümde aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.1). Çalışmanın ilk haftalarında, yüksek yağlı ve şekerli diyetin sahip olduğu tat ve doku nedeniyle farelerde hiperfajiyi tetiklemesi, kontrol gruplarına göre daha fazla yem tüketmesine neden olmuş olabilir. Yüksek yağlı ve şekerli diyet ve NAS verilen farelerin vücut ağırlıkları, sadece YYS verilen farelere göre düşük bulunmuştur. Literatürde diyet modelleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile bu çalışmanın sonuçları uyumludur (Ding ve ark., 2022; Ma ve ark., 2016). Bunun nedeninin NAS'ın bağımlılık benzeri yeme davranışlarını baskılaması ve bu nedenle farelerin daha az yem tüketmesi ve enerji almasından kaynaklandığı düşünülmektedir. N-asetilsistein verilen gruplardaki farelerin verilmeyen farelere göre yem tüketiminin ve enerji alımının düşük olması bu düşüncüyü desteklemektedir.

Yağ içeriği yüksek besinlerin enerji içeriği de yüksek olduğu için obeziteye yol açabildiği ve tadının güzel olmasından dolayı aşırı miktarda tüketilebildiği bilinmektedir. Ayrıca şekerli veya tuzlu olması yağlı besinlerin tüketim miktarının daha da artmasına ve bu besinlere karşı aşırı istek duyulmasına neden olabilmekte ve hiperfajiyi tetikleyebilmektedir (Ahmed ve ark., 2019; Wali ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda aşırı istek duyulan besinlerin enerji, yağ ve şeker içeriği yüksek besinler olduğu bildirilmiştir (Gillhooly ve ark., 2007; Massicotte ve ark., 2019). Deney hayvanları ile yürütülen çalışmalarda yüksek yağlı diyet veya yüksek yağlı ve şekerli diyet verilen farelerin daha fazla yem tükettiği ve enerji aldığı

bildirilmiştir (Amin ve ark., 2011; Charron ve ark., 2020). Bu çalışmada ise YYSĐ verilen farelerin yem tüketimlerinin ve enerji alımlarının arttığı belirlenmiş olup literatürde yer alan çalışmaların bu çalışmanın bulguları ile uyumlu olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3). Ancak Ma vd. (2016)'nin yürüttüğü bir çalışmada yüksek yağlı diyet verilen farelerin enerji alımının standart pelet yem ile beslenen farelerden düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda yüksek yağlı diyet ile beslenen kemirgenlerin yem tüketim miktarı kontrol grubuna göre düşük; enerji alımlarının ise yüksek bulunmuştur (Alam ve ark., 2013; Panchal ve ark., 2013; Żukowski ve ark., 2018).

N-asetilsistein takviyesi yapılan gruplar ile yapılmayan gruplar yem tüketimleri açısından karşılaştırıldığında, hem yüksek yağlı ve şükrozlu hem de kontrol yemi verilen gruplarda NAS takviyesinin, farelerde yem tüketimini azalttığı belirlenmiştir (Çizelge 3.2). Diniz vd. (2006)'nin yürüttüğü bir çalışmada şükroz içeriği yüksek diyet verilen farelerin yem tüketiminin şükroz içeriği yüksek diyet ve NAS verilen farelerin yem tüketimlerinden fazla olduğu bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Literatür incelendiğinde ise bu çalışmanın bulguları ile farklı (Novelli ve ark., 2009; Shen ve ark., 2018) ve benzer (Souza ve ark., 2011) olan çalışmaların olduğu görülmektedir. Bu çalışmada yüksek yağlı ve şükrozlu diyetin farelerde hiperfajiye ve bağımlılığa benzer yeme davranışının gelişmesine neden olmuş ve N-asetilsistein ise bu etkiyi azaltmış olabilir. Yapılan bir çalışmada NAS takviyesinin önceden var olan alışkanlıklara olan bağlılığı azaltabildiği ve davranışsal kontrolü sağlayarak besin arama davranışını düzeltebildiği bildirilmiştir (Becchi ve ark., 2022).

Deney hayvanlarında su tüketiminin, tüketilen yemin makro besin ögesi içeriğine göre değiştiği bilinmektedir (Ramalho ve ark., 2017). Sá vd. (2019)'nin yürüttüğü bir çalışmada standart ve yüksek yağlı yem verilen sıçanlar karşılaştırılmıştır. Standart yem verilen farelerin yüksek yağlı yem verilenlere göre daha fazla su tükettikleri belirlenmiştir. Çalışmada, bu sonucun nedeni yemlerdeki su oranına bağlanmıştır. Yemlerdeki su oranı arttıkça farelerin su ihtiyacının azaldığı ve bu nedenle daha az su tükettikleri düşünülmektedir. Ancak bu çalışmada yağ kaynağı olarak tereyağı anhidroz kullanılmıştır. Bu nedenle yemlerin su oranı benzer düzeydedir. Koopmans ve Pi-Sunyer (1986)'in yürüttüğü bir çalışmada erkek Sprague-Dawley ratlarda 11. günde streptozotosin ile diyabet oluşturulmuştur. Ratlar, diyabet oluşturulmadan önce yağ içeriği yüksek yem ile beslenen farelerin su alımları yüksek karbonhidrat içeren yem ile beslenen farelere göre; diyabet oluşturulduktan sonra ise yüksek

karbonhidrat içeren yem ile beslenen farelerin su alımlarının yağ içeriği yüksek yem ile beslenen farelere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Koopmans ve Pi-Sunyer, 1986). Standart yem ile yağ veya yağ ve sükroz içeriği yüksek yem verilen farelerin su alımlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda yüksek yağlı yem veya yağ ve sükroz içeriği yüksek yem verilen farelerin su tüketimi standart pelet yem verilen farelere göre düşük olduğu rapor edilmiştir (Huang ve ark., 2011; Panchal ve ark., 2011; Volcko ve ark., 2020). Farelerin su alımları incelendiğinde YYSĐ grubundaki farelerin su alımları diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.8). Yağlardan üretilen metabolik su diğer makro besin öğelerinden üretilen metabolik suya göre fazladır (Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, 2018). Bu nedenle YYSĐ grubundaki farelerin daha az su tüketmesi beklenmekteydi. Ancak YYSĐ grubundaki farelerin diğer gruplara göre fazla miktarda su tükettiği belirlenmiştir. Bunun nedeninin YYSĐ grubundaki farelerin YYSĐ + NAS grubuna göre daha fazla sükroz (Çizelge 3.5) ve diğer gruplara göre daha fazla protein (Çizelge 3.6) almasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

N-asetilsistein takviyesi, su tüketimini etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda NAS takviyesinin sıvı alımını azalttığı (Tsai ve ark., 2009), etkilemediği (Novelli ve ark., 2009; Redwan ve ark., 2023; Souza ve ark., 2011) veya arttırdığına (Diniz ve ark., 2006) yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmada ise N-asetilsistein verilen farelerin su alımlarının verilmeyen farelere göre düşük olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.8). Fareler, NAS eklenen suyun tadını sevmemiş ve bu yüzden daha az su tüketmiş olabilir.

Farelerin NAS alımları incelendiğinde, çalışma boyunca (6. hafta hariç) YYSĐ verilen farelerde NAS alımı K grubuna göre yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.9). Shen vd. (2018)'nin yürüttüğü çalışmanın bulguları ile bu çalışmanın bulguları uyumludur. Farelerin su tüketim miktarlarının farklı olması, N-asetilsistein alım miktarlarının değişmesine neden olmuştur.

Yüksek yağlı diyetin serum lipit anormalliklerine neden olabileceği bildirilmiştir (Jung ve ark., 2013). Serum lipit anormallikleri ise ateroskleroz için bir risk faktörüdür (Koba ve Hirano, 2011). Yapılan bir çalışmada total kolesterol düzeylerinin yağ içeriği yüksek yem verilen farelerde standart yem verilen farelere göre yüksek olduğu bulunmuştur (Jung ve ark., 2013). Zhukova vd. (2014)'nin yürüttüğü bir çalışmada sıçanlara yüksek yağlı diyet verilmiş ve serum lipitleri 30., 90. ve 180. günlerde ölçülmüştür. Tüm ölçümler değerlendirildiğinde yüksek yağlı diyetin serum total kolesterol (90. gün; $p>0,05$), LDL-K düzeylerini ve aterojenite indeks değerini arttırdığı belirlenmiştir. Yüksek yağlı diyet verilen sıçanlarda 30.

günde yapılan ölçümde trigliserit ve VLDL-K düzeylerini arttırdığı; 90. ve 180. günlerde yapılan ölçümlerde azalttığı; HDL-K'ü ise 30. ve 90. günlerde yapılan ölçümlerde azalttığı; 180. günde ise arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek yağlı ve şekerli diyetin serum total kolesterol ve HDL-K düzeylerini arttırdığı belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. Ayrıca trigliserit ve VLDL-K düzeyleri en düşük YYSB grubunda; LDL-K düzeyleri ise en yüksek YYSB grubunda olduğu saptanmıştır olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Çizelge 3.10). Literatür incelendiğinde bu çalışma ile yürütülen diğer çalışma bulgularının benzer ve farklı yönleri bulunmaktadır. Literatürde yüksek yağlı diyetin serum trigliserit, total kolesterol ve LDL-K düzeylerini arttırdığı; HDL-K düzeylerini ise arttırdığı (Mu ve ark., 2020) veya azalttığına (Lv ve ark., 2019; Seo ve ark., 2012) yönelik çalışmalar yayımlanmıştır. Triasilgliserol, fosfolipit ve kolesterol sentezinin plazmada bulunan serbest yağ asitlerine ve karaciğerdeki *de novo sentez*'e bağlı olduğu bilinmektedir (Jump, 2008). Doymuş yağ içeriği yüksek bir diyet yağ asitlerinin sentezinden ve zincir uzatılmasından sorumlu olan lipogenik genlerin ekspresyonlarını arttırmaktadır. Ancak aynı zamanda mRNA apo-proteinlerinin sentezini baskılayarak VLDL-K oluşumunu da engellemektedir (Fernandez ve West, 2005; Gibbons ve ark., 2004). Ayrıca yağ içeriği yüksek bir diyet, yağ asiti oksidasyonu artışına neden olan PPAR- α ekspresyonunu aşırı düzeyde arttırmaktadır (Calligaris ve ark., 2013). Tereyağının içeriğinde palmitik, stearik ve oleik asit baskın olarak bulunmaktadır (Bobe ve ark., 2003; Pădureț, 2021). Yapılan çalışmalarda palmitik asitten zengin diyetin serum total kolesterol ve HDL-K düzeyleri üzerinde etkili olamayabileceği, stearik asitten zengin bir diyetin serum HDL-K düzeylerini azaltabileceği, doymuş yağ asitlerinin karaciğerde LDL reseptör ekspresyonunu azaltarak serum LDL konsantrasyonlarının artmasına neden olabileceği ve oleik asitten zengin bir diyetin ise lipid profilini iyileştirebileceği bildirilmiştir (Fernandez ve West, 2005; Gibbons ve ark., 2004; Gu ve Yin, 2020; Pastor ve ark., 2021). Bu çalışmada YYSB grubunda trigliserit ve VLDL-K düzeylerinin diğer gruplara göre düşük olmasının nedeni yağ içeriği yüksek bir diyetin ve doymuş yağ asitlerinin yağ metabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyonlarını farklı şekillerde etkilemesi olabilir. Ayrıca tereyağında bulunan oleik asitin serum HDL-K düzeylerini arttırabileceği ve total kolesterol düzeylerinin HDL-K düzeylerindeki artıştan etkilenebileceği düşünülmektedir. Çalışmada, serum LDL-K değerinin YYSB grubunda en yüksek düzeyde bulunmasının nedeni, farelerin karaciğerlerinde LDL reseptör sayısını azaltması olabilir. Ancak fareler arasındaki rekabetin, farelerin yem tüketimlerini etkilediği ve bu yüzden gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadığı düşünülmektedir.

N-asetilsisteinin lipid metabolizmasını düzenleyici bir ajan olabileceği ve yağ içeriği yüksek diyetin neden olduğu serum lipid düzeylerinin artışı baskılayabileceği düşünülmektedir. N-asetilsistein, PPAR- λ , ve CCAAT/ arttırıcı- bağlayıcı protein β (C/EBP β) gibi adipojenik transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek lipid metabolizmasını olumlu yönde etkileyebilmektedir (Dludla ve ark., 2019). Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Lin vd. (2004)'nin yürüttüğü bir çalışmada doymuş yağ içeriği yüksek yem verilen farelerin sularına NAS eklenmesi, lipid metabolizmasını önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir. Yang vd. (2006)'nin yaptığı bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda NAS takviyesinin serum trigliserit, total kolesterol ve LDL-C düzeylerini azalttığı rapor edilmiştir. Korou vd. (2010)'nin yürüttüğü bir çalışmada yüksek kolesterol ile beslenen farelerde NAS takviyesinin sadece LDL-C düzeylerini azalttığı kaydedilmiştir. Ding vd. (2022)'nin yaptığı bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen kemirgenlerde NAS takviyesinin dislipidemiye önemli ölçüde iyileştirdiği kaydedilmiştir. Ancak Duman (2014)'ın yaptığı çalışmada NAS takviyesinin yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda serum lipid parametreleri üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada ise total kolesterol ve HDL düzeylerini arttırdığı; aterosklerozun göstergesi olan total kolesterol/HDL-C düzeylerini ise azalttığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 3.10). N-asetilsisteinin lipid metabolizması ile ilişkili genleri regüle ederek YYS'D'nin neden olduğu aterosklerozu önleyebileceği ve serum lipidlerini düzenleyebileceği düşünülmektedir.

Kardiotropin-1 (CT-1), IL-6 süperailisine üye olan proinflatuar bir sitokin olarak bilinmektedir. İnsanlarda, CT-1 sitokininin obezite ile ilişkili komplikasyonlarda patofizyolojik rolünün olduğu bildirilmiştir (Abdelhaffez ve ark., 2020). Bu protein, kalp dokusunda sistolik ve diastolik disfonksiyon, fibrozis, hipertrofi ve endotel disfonksiyon ile karakterize olan kardiyak remodelingde rol oynamaktadır (İbrahim ve ark., 2020). Ancak kardiyak remodelingdeki rolü tartışmalıdır. Kardiyotropin-1'in kalp dokusunu koruyucu etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir (İbrahim ve ark., 2020). Abdelhaffez vd. (2020)'nin yaptığı bir çalışmada yüksek fruktozlu diyetin kalp ve aort dokusunda CT-1 konsantrasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir. İbrahim vd. (2020)'nin yürüttüğü bir çalışmada yüksek yağlı ve fruktozlu diyet verilen farelerde standart pelet yem verilen farelere göre kardiyak CT-1 konsantrasyonlarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Kardiyotropin-1 konsantrasyonlarının düşüşü kardiyak fibrozis ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (İbrahim ve ark., 2020). Bu çalışmada ise yüksek yağlı ve şekerli diyet verilen fareler ile kontrol yemi verilen fareler arasında serum (Çizelge 3.11) ve kalp dokusundaki (Çizelge 3.12) CT-1 düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kardiyotropin-1'in düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar genellikle son dönem kalp yetmezliği ile ilişkili çalışmalardır (İbrahim ve ark., 2020; Jougasaki ve ark., 2003; Schillaci ve ark., 2013). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığın bulunamamasının nedeninin, bu çalışmanın sağlıklı deney hayvanlarıyla yürütülmesi olduğu düşünülmektedir.

N-asetilsistein, CT-1 konsantrasyonlarını düşürücü etkisinin olduğu ve bu nedenle kardiyak remodelingi önleyebileceği düşünülmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada NAS takviyesinin kalp ve aort dokusunda yüksek früktoz nedeniyle artmış CT-1 düzeylerini azalttığı kaydedilmiştir (Abdelhaffez ve ark., 2020). Ancak bu çalışmada NAS takviyesinin yüksek yağlı ve şekerli diyet verilen farelerin serum (Çizelge 3.11) ve kalp dokusunda (Çizelge 3.12) istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Bunun nedeni farelerin içme suyundan yeterli miktarda N-asetilsistein alamaması olabilir.

Aterosklerozis sürecinde LDL-C'nin okside olması, nükleer faktör kappa β (NF- κ B) aracılı başta IL-12 olmak üzere birçok proinflatuar molekülün salınmasına neden olabilmektedir. Makrofajlardan salınan IL-12, en güçlü T hücre kemoatraktantı olarak bilinmektedir. İntima tabakasına göç eden T hücreler, özellikle T1-helper hücreleri, aktif makrofajlar tarafından uyarıldıklarında, güçlü bir makrofaj kemoatraktantı olarak bilinen IFN- γ salınımını uyarmaktadır. Makrofajlar ve T1-helper hücreler arasındaki bu kısır döngü, diğer proinflatuar sitokinlerin katkıda bulunmasıyla birlikte ateroskleroz sürecinin başlamasına ve hızla ilerlemesine yol açabilmektedir (Duman, 2014). Yağ içeriği yüksek besinlerin tüketilmesi ise IL-12 ve diğer inflammatuar sitokinlerin üretimini artırarak aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Van der Heijden ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada yağ içeriği yüksek yem verilen farelerde kontrol yemi verilen farelere göre serum IL-12, TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gibi proinflatuar sitokin konsantrasyonlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Sztolsztener ve ark., 2023). Sears vd. (2009)'nin yürüttüğü bir çalışmada yüksek yağlı diyet verilen farelerin adipoz dokusunda IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IFN γ ve TNF α düzeylerinin arttığı kaydedilmiştir. Bu çalışma ile bu konuyla ilgili yapılmış araştırma sonuçları (Mykkänen ve ark., 2014; Rocha ve ark., 2017; Sztolsztener ve ark., 2023; Sztolsztener ve ark., 2022) benzerlik göstermektedir (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12).

N-asetilsisteinin yüksek yağlı diyetin indüklediği inflamasyonu düzeltebileceği, antiinflammatuar etki gösterebileceği düşünülmektedir. LDLR $^{-/-}$ fareler üzerinde yapılan bir çalışmada NAS takviyesinin, yüksek yağlı diyetin neden olduğu serum CRP, IL-6 ve MCP-1 düzeylerinin artışını önlediği; ApoE $^{-/-}$ fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise aterojenik

diyetin neden olduğu NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği, VCAM-1 ekspresyonunu ise baskıladığı bildirilmiştir (Lu ve ark., 2011; Zhu ve ark., 2022). Bu çalışmada ise YYS + NAS grubundaki farelerin serum IL-12 düzeylerinin YYS grubuna göre düşük olduğu belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 3.11) ($p>0,05$). Fareler yeterli miktarda NAS alamamış olmasından dolayı gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamış olabilir. Ancak NAS takviyesinin YYS ile beslenen farelerin kalp dokusunda IL-12 konsantrasyonlarını azalttığı bulunmuştur (Çizelge 3.12) ($p<0,05$). Sztolsztener vd. (2023)'nin yürüttüğü çalışma ile bu çalışmanın bulgularının uyumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca NAS takviyesinin dokularda oluşturulan toksite sonucu artmış IL-12, IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokin düzeylerini iyileştirdiği, NF- κ B'yı baskılayarak inflamatuvar sinyal yollarını inhibe ettiği, MCP-1, TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın mRNA ekspresyonlarını ve yüksek yağlı diyet verilen farelerin serebral korteksinde IL-18 düzeylerini azalttığı rapor edilmiştir (Hou ve ark., 2013; Keshk ve ark., 2020; Ribeiro ve ark., 2011; Singh ve ark., 2021).

Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta-1 (TGF- β 1), doku yaralanmaları sonucu üretilen, fibrozis ve yara iyileşmesi ile karakterize olan bir proteindir (Longenecker ve ark., 2021). Yüksek yağlı diyet ise dokularda yaralanma benzeri etkilere neden olarak TGF- β 1 düzeylerini arttırabilmekte ve sistemik problemlere yol açabilmektedir (Bunbupha ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetin TGF- β 1 düzeylerini arttırabileceği bildirilmiştir (El-Lakkany ve ark., 2016; Subrahmanian ve ark., 2021). Bu çalışmada ise yüksek yağlı ve şekerli diyet verilen veya verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında serum (Çizelge 3.11) ve kalp dokusundaki (Çizelge 3.12) TGF- β 1 düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak NAS takviyesinin YYS grubundaki farelerde serum TGF- β 1 düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir (Çizelge 3.11) ($p<0,05$). Bu çalışmanın aksine NAS takviyesinin, TGF- β 1'in serum düzeylerini azaltabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (El-Lakkany ve ark., 2016; Subrahmanian ve ark., 2021; Sztolsztener ve ark., 2023). Ateroskleroz gelişiminde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin dengesi oldukça önemlidir (Susam ve ark., 2017). Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta-1'in (TGF- β 1) ise, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerinin olabileceği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda serum TGF- β 1 konsantrasyonlarının yüksek olması, koroner kalp hastası bireylerde komplikasyonları düzeltebileceği; düşük olması ise akut koroner sendrom başlangıcı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Ji ve ark., 2009; Kilic ve ark., 2006). Dickson vd. (1995)'nin yürüttüğü bir çalışmada TGF- β 1 geni silinmiş farelerin vasküler defektler nedeniyle öldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca yapılan bir tez çalışmada yetişkin bireylerin

ateroskleroz yaygınlığı arttıkça serum TGF- β 1 konsantrasyonlarının azaldığı kaydedilmiştir (Duman, 2014). Bunun nedeni Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta-1'in (TGF- β 1) endotel hücrelere lökositlerin yapışmasını inhibe etmesine ve adezyon moleküllerinin sentezini baskılamasına bağlanmaktadır (Prud'Homme ve Piccirillo, 2000). Ayrıca aktive edilmiş makrofajlardaki reseptörlerine bağlanan TGF- β 1'in, ilgili hücre yüzeyindeki CD36 reseptör ekspresyonunu azaltarak, eNOS aktivitesini ve ABCA1 ekspresyonunu artırarak aktif makrofajın aktivitesini ve köpük hücre oluşumunu azaltabileceği düşünülmektedir (Panousis ve ark., 2001). Ancak antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerine rağmen TGF- β 1 yaralı dokuların onarılmasında görevli olabileceği, dokularda skar oluşumu ile karakterize olabilen profibrotik bir ajan olarak karşımıza çıkabilmektedir (Lodyga ve Hinz, 2020). N-asetilsistein, ise doku fibrozisinin önlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Karbon tetraklorit (CCl₄) ile karaciğer sirozu oluşturulmuş fareler ile yürütülen bir çalışmada NAS takviyesinin TGF- β 'yı downregüle ettiği ve CCl₄ toksisitesinin neden olduğu kollajen artışı düzelttiği bildirilmiştir (Galicia-Moreno ve ark., 2009). Safra kanalının bağlanmasıyla karaciğer toksisitesi oluşturulmuş ratlar ile yürütülen bir çalışmada NAS takviyesinin karaciğerde TGF- β 1 ekspresyonlarını azalttığı rapor edilmiştir (Galicia-Moreno ve ark., 2012). N-asetilsisteinin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Demiroren ve ark., 2014; El-Lakkany ve ark., 2019). Kalp dokusunda yapılan çalışmalar yeterli değildir. Sztolsztener vd. (2023)'nin yürüttüğü bir çalışmada NAS takviyesinin kalp dokusunda TGF- β 1 düzeyleri üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarının Sztolsztener vd. (2023)'nin yaptığı çalışmayla benzer olduğu görülmektedir.

Yüksek yağlı diyetin doku ve plazmada antioksidan kapasiteyi azalttığı ve oksidatif stresi arttırdığı bildirilmiştir (Lasker ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetin ratların kalp, böbrek ve karaciğerde MDA ve protein karbonil düzeylerini arttırdığı, GST ve GPx düzeylerini ise azalttığı kaydedilmiştir (Noeman ve ark., 2011). Hsu ve Yen (2007)'nin yürüttüğü bir çalışmada yüksek yağlı diyetin rat karaciğerinde GPx ve GRd enzim aktivitelerinin azalttığı bulunmuştur. Sun vd. (2020)'nin yürüttüğü bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetin oksidatif stresi indüklediği ve oksidatif stresin farelerde böbrek hasarına neden olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada ise yüksek yağlı ve şekerli diyetin serum TAS düzeylerini azalttığı, TOS düzeyinin YYSD grubunda K grubuna göre yüksek olduğu ($p>0,05$) (Çizelge 3.11), kalp dokusunda ise TAS ve TOS düzeylerini sırasıyla azalttığı ve arttırdığı bulunmuştur (Çizelge 3.12) ($p<0,05$). Deney hayvanlarının serbest radikallerin indüklediği doku hasarını etkili bir şekilde önleyen bir mekanizmaya sahip olduğu bilinmektedir (Noeman

ve ark., 2011). Serum TOS düzeylerinin YYSĐ ve K gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklılaşmamasının nedeni farelerin üretilen serbest radikalleri etkili bir şekilde temizleyebilmesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yüksek yağlı ve şekerli diyetin kalp dokusunda oksidatif stresi arttırdığı, serum ve kalp dokusunda antioksidan kapasiteyi azalttığı bulunmuş olup bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmaların bulguları ile bu çalışmanın bulguları uyumludur (Auberval ve ark., 2014; Lasker ve ark., 2019; Matsuzawa-Nagata ve ark., 2008; Yang ve ark., 2019).

N-asetilsistein, güçlü antioksidan bir molekül olarak bilinmektedir. Yüksek yağlı diyetin neden olduğu oksidatif stres artışını düzeltebileceği, antioksidan aktiviteyi arttırabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda batı tarzı diyet verilen kemirgenlerde NAS takviyesinin serum ve doku GRd, GPx, SOD, (Charron ve ark., 2020; Sztolsztener ve ark., 2023), GSH, CAT aktivitelerini ve konsantrasyonlarını arttırabileceği; MDA düzeylerini ise azaltabileceği bildirilmiştir (Diniz ve ark., 2006). Ayrıca NAS'm batı tarzı diyet ile beslenen kemirgenlerde serebral korteks, karaciğer, adipoz ve kalp dokusunda da benzer etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Charron ve ark., 2020; Kahraman ve ark., 2019; Keshk ve ark., 2020; Sztolsztener ve ark., 2023; Yang ve ark., 2006). Bu çalışmanın bulgularının literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu; serumda (Çizelge 3.11) ve kalp dokusunda (Çizelge 3.12) antioksidan kapasiteyi arttırdığı ve kalp dokusunda oksidan durumu düzelttiği görülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, N-asetilsistein'in batı tarzı beslenen farelerde obezite ve ateroskleroz parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürütülmüştür. Çalışma sonucunda elde edilen veriler aşağıda özetlenmiştir.

Farelerin vücut ağırlıkları, çalışmanın başında yaklaşık 30 g ölçülmüş ve 11. haftanın sonunda tüm grupların vücut ağırlıklarında istatistiksel açıdan anlamlı artış gözlenmiştir. Çalışmanın 2., 3., 5., 7. ve 8. haftalarında YYSĐ grubundaki farelerin vücut ağırlıkları diğer gruptaki farelerden yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Çalışma boyunca, YYSĐ grubundaki farelerin yem ve su tüketimleri, enerji, protein ve yağ alımları diğer gruplardaki farelere göre yüksek bulunmuştur. Sükroz alımları ise YYSĐ grubundaki farelerde YYSĐ + NAS grubundaki farelere göre yüksektir. Farelerin karbonhidrat alımlarının en yüksek K grubunda olduğu saptanmıştır. N-asetilsistein alımları YYSĐ + NAS grubunda K + NAS grubuna göre yüksektir.

Çalışmada farelerin lipit profilleri değerlendirildiğinde, serum trigliserit düzeyinin en yüksek K grubunda bulunduğu belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Serum total kolesterol ve HDL-K düzeylerinin en yüksek YYSĐ + NAS grubunda olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Çalışmada, en yüksek serum LDL-K düzeyi YYSĐ grubunda; en yüksek VLDL-K düzeyi ise K grubunda bulunmuştur ($p > 0,05$). Ayrıca NAS takviyesinin aterosjenite indeks değerini düşürdüğü sonucuna varılmıştır.

Çalışmada, NAS takviyesinin serum CT-1, IL-12 ve TOS değerlerini etkilemediği belirlenmiştir. Ancak serum TAS düzeyi en yüksek K + NAS; serum TGF- β 1 düzeyi ise en düşük YYSĐ grubunda bulunmuştur. N-asetilsistein takviyesinin serum TAS ve TGF- β 1 düzeylerini olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.

Çalışmada, en yüksek CT-1 ve TGF- β 1 değerleri sırasıyla YYSĐ + NAS ve YYSĐ gruplarında bulunmuştur ($p > 0,05$). Yüksek yağlı ve sükrozlu diyetin doku IL-12 ve TOS düzeylerini arttırdığı; NAS'ın ise bu parametreleri düzelttiği belirlenmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca en yüksek doku TAS düzeyi K + NAS grubunda saptanmış olup, YYSĐ'nin doku TAS düzeylerini olumsuz yönde etkilediği ve NAS takviyesinin bu parametreyi iyileştirdiği sonucuna varılmıştır.

Batı tarzı diyet ile beslenen toplumlar, fazla miktarda doymuş yağ ve şeker tükettikleri için obezite ve ateroskleroz gelişimi açısından riskli gruptadır. N-asetilsistein'in ise obezite ve kalp hastalıkları üzerinde etkilerini gösterebileceği düşünülmektedir.

N-asetilsistein yeterli ve dengeli beslenmede yer alması gereken bir besin ögesidir. Bu nedenle NAS içeren besinlerin diyetle eklenmesi önerilebilir.

İleride yapılacak çalışmalarda NAS miktarının daha fazla detaylandırılmasının NAS alımının obezite ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisinin daha net bir şekilde ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

İleride yapılacak çalışmalarda glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen genlerin ekspresyonlarının değerlendirilmesi, NAS'ın etki mekanizmasının aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

İleride yapılacak çalışmalarda farklı ateroskleroz belirteçlerinin de değerlendirilmesi ve çalışmaların insanlar ile yapılması, N-asetilsisteinin ateroskleroz üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Farelerin sularına NAS eklendiği için her bir farenin NAS alımı kesin olarak belirlenememiş; bu durum ise çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bu nedenle ileride yapılacak olan çalışmalarda NAS'ın gavaj yöntemi ile verilmesi, sonuçların daha iyi bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir.

Çalışmada, fareler kafeslerde teker teker beslenemediği için farelerin yem ve su tüketimi, enerji, makro besin ögesi verileri ile çalışma grupları arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ayrıca bu veriler, fareler arasındaki rekabetten dolayı etkilenmiş olabilir. İleride yapılacak çalışmalarda farelerin kafeslere teker teker yerleştirilmesi, farelerin yem ve su tüketimi, enerji, makro besin ögesi alımı ve ateroskleroz verilerinin daha net bir şekilde ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdelhaffez, A.S., Abd El-Aziz, E.A., Tohamy, M.B. & Ahmed, A.M. (2020). N-acetyl Cysteine Can Blunt Metabolic and Cardiovascular Effects via Down-regulation of Cardiotrophin-1 in Rat Model of Fructose-induced Metabolic Syndrome. *Arch Physiol Biochem*, 129(4), 854-869.
- Ahmed, H., Hannan, J.L., Apolzan, J.W., Osikoya, O., Cushen, S.C., Romero, S.A. & Gouloupoulou, S. (2019). A free-choice high-fat, high-sucrose diet induces hyperphagia, obesity, and cardiovascular dysfunction in female cycling and pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 316(5), 472-485. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00391.2018>
- Alam, M.A., Kauter, K. & Brown, L. (2013). Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. *Nutrients*, 5(3), 637-650. <https://doi.org/10.3390/nu5030637>
- Aldini, G., Altomare, A., Baron, G., Vistoli, G., Carini, M., Borsani, L., Sergio, F. (2018). N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res*, 52(7), 751-762.
- Alpar, R. (2010). *Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik: Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle*. Detay Yayıncılık, Ankara.
- Amin, K.A., Kamel, H.H. & Abd Eltawab, M.A. (2011). Protective effect of Garcinia against renal oxidative stress and biomarkers induced by high fat and sucrose diet. *Lipids Health Dis*, 10(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-6>
- Ankara İl Sağlık Müdürlüğü (2018, 12 Nisan). Su ve Sağlık. <https://gulhaneah.saglik.gov.tr/TR,156315/su-ve-saglik.html>
- Anton, R., Barlow, S. & Boskou, D. (2003). N-acetyl-L-cysteine for use in foods for particular nutritional uses and in foods for special medicinal purposes. *Eur Food Saf Auth J*, 21, 1-8.
- Auberval, N., Dal, S., Bietiger, W., Pinget, M., Jeandidier, N., Maillard-Pedracini, E., Schini-Kerth, V. & Sigrist, S. (2014). Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2 months on a high-fat diet. *Diabetol Metab Syndr*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-130>
- Banner, J.R.W., Koch, M., Capin, D., Hopf, S., Chang, S. & Tong, T.G. (1986). Experimental chelation therapy in chromium, lead, and boron intoxication with N-acetylcysteine and other compounds. *Toxicol Appl Pharmacol*, 83(1), 142-147. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(86\)90331-5](https://doi.org/10.1016/0041-008X(86)90331-5)
- Barclay, A.W., Petocz, P., Mcmillan-Price, J., Flood V.M., Prvan, T., Mitchell, P. & Brand-Miller, J.C. (2008). Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*, 87(3), 627-637.
- Barteková, M., Adameová, A., Görbe, A., Ferenczyová, K., Pechánová, O., Lazou, A., Dhalla N.S., Ferdinandy, P. & Gircz, Z. (2021). Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 169, 446-477. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045>.

- Baysal, A. (1981). Beslenme sorunları. *Gıda*, 6(5).
- Becchi, S., Hood, J., Kendig, M. D., Mohammadkhani, A., Shipman, M. L., Balleine, B. W., Borgland, S.L. & Corbit, L. H. (2022). Food for thought: diet-induced impairments to decision-making and amelioration by N-acetylcysteine in male rats. *Psychopharmacology*, 239(11), 3495-3506. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06223-4>
- Bergheanu, S. C., Bodde, M. C., & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*, 25(4), 231-242. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>
- Bobe, G., Hammond, E. G., Freeman, A. E., Lindberg, G. L., & Beitz, D. C. (2003). Texture of butter from cows with different milk fatty acid compositions. *Journal of Dairy Science*, 86(10), 3122-3127. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73913-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73913-7)
- Bornfeldt, K.E. and Tabas, I. (2011). Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell metabolism*, 14(5), 575-585. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.07.015>
- Buettner, R., Schölmerich, J. & Bollheimer, L.C. (2007). High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*, 15(4), 798-808. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.608>
- Bunbupha, S., Apaijit, K., Manesai, P., Prasarttong, P. & Pakdeechote, P. (2020). Nobiletin ameliorates high-fat diet-induced vascular and renal changes by reducing inflammation with modulating AdipoR1 and TGF- β 1 expression in rats. *Life sciences*, 260, 118398. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118398>
- Calligaris, S. D., Lecanda, M., Solis, F., Ezquer, M., Gutierrez, J., Brandan, E., Leiva, A., Sobrevia, L. & Conget, P. (2013). Mice long-term high-fat diet feeding recapitulates human cardiovascular alterations: an animal model to study the early phases of diabetic cardiomyopathy. *PloS one*, 8(4), e60931.
- Calverley, P., Rogliani, P. & Papi, A. (2021). Safety of N-acetylcysteine at high doses in chronic respiratory diseases: a review. *Drug Saf*, 44, 273-290. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01026-y>
- Charron, M.J., Williams, L., Seki, Y., Du, X.Q., Chaurasia, B., Saghatelian, A., Summers, S.A., Katz, E.B., Vuguin, P.M. & Reznik, S.E. (2020). Antioxidant effects of N-acetylcysteine prevent programmed metabolic disease in mice. *Diabetes*, 69(8), 1650-1661. <https://doi.org/10.2337/db19-1129>
- Chin, E.H., Schmidt, K.L., Martel, K.M., Wong, C.K., Hamden, J.E., Gibson, W.T., Soma, K.K. & Christians, J.K. (2017). A maternal high-fat, high-sucrose diet has sex-specific effects on fetal glucocorticoids with little consequence for offspring metabolism and voluntary locomotor activity in mice. *PLoS one*, 12(3), e0174030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174030>
- Chistiakov D.A., Melnichenko, A.A., Grechko, A.V., Myasoedova, V.A. & Orekhov, A.N. (2018). Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*, 104, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.01.008>

- Crupi, R., Gugliandolo, E., Siracusa, R., Impellizzeri, D., Cordaro, M., Di Paola, R., Britti, D., Cuzzocrea, S. (2020). N-acetyl-L-cysteine reduces *Leishmania amazonensis*-induced inflammation in BALB/c mice. *BMC Vet Res*, 16,13. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-2234-9>
- Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Costantino, G., Serraino, I., Dugo, L., Calabrò, G., Cucinotta, G., De Sarro, A. & Caputi, A.P. (2000) Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury. *Br J Pharmacol*, 130, 1219–1226. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703421>
- De Andrade K.Q., Moura F.A., Dos Santos J.M., De Araújo O.R.P., De Farias Santos J.C., Goulart M.O.F (2015). Oxidative stress and inflammation in hepatic diseases: therapeutic possibilities of N-acetylcysteine. *Int J Mol Sci*, 16(12), 30269-30308. <https://doi.org/10.3390/ijms161226225>
- De Flora, S., Balansky, R. & La Maestra, S. (2020). Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J*, 34, 13185–13193. <https://doi.org/10.1096/fj.202001807>
- De Vries, N. and De Flora, S. (1993). N-acetyl-l-cysteine. *J Cell Biochem*, 53(S17F), 270-277. <https://doi.org/10.1002/jcb.240531040>
- Dean, O., Giorlando, F. & Berk, M. (2011). N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci*, 36(2), 78-86. <https://doi.org/10.1503/jpn.100057>
- Delibaş E.A.Ö. (2011). *Ratlarda karbon tetraklorür toksisitesi üzerine N-asetilsistein ve taurinin etkisi* (Doktora Tezi). Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri.
- Demirkol, O., Adams, C. & Ercal, N. (2004). Biologically important thiols in various vegetables and fruits. *J Agric Food Chem*, 52(26), 8151-8154. <https://doi.org/10.1021/jf040266f>
- Demiroren, K., Dogan, Y., Kocamaz, H., Ozercan, I.H., Ilhan, S., Ustundag, B. & Bahcecioglu, I.H. (2014). Protective effects of L-carnitine, N-acetylcysteine and genistein in an experimental model of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 38(1), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.08.014>
- Devlin, M., Robbins, A., Cosman, M., Moursi, C., Cloutier, A., Louis, L., Boussein, M., Van Vliet, M. & Conlon C. (2018). Differential effects of high fat diet and diet-induced obesity on skeletal acquisition in female C57BL/6J vs. FVB/NJ Mice. *Bone Rep*, 8, 204-214. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.04.003>
- Dhouib, I.E., Jallouli, M., Annabi, A., Gharbi, N., Elfazaa, S. & Lasram, M.M. (2016). A minireview on N-acetylcysteine: an old drug with new approaches. *Life sciences*, 151, 359-363. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.003>
- Dickson, M.C., Martin, J.S., Cousins, F.M., Kulkarni, A.B., Karlsson, S. & Akhurst, R. J. (1995). Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor-beta 1 knock out mice. *Development*, 121(6), 1845-1854. <https://doi.org/10.1242/dev.121.6.1845>
- Ding, Q., Guo, R., Pei, L., Lai, S., Li, J., Yin, Y., Xu, T., Yang, W., Song, Q., Han, Q., Dou, X. & Li, S. (2022). N-Acetylcysteine alleviates high fat diet-induced hepatic steatosis and liver injury via

- regulating the intestinal microecology in mice. *Food Funct*, 13(6), 3368-3380. <https://doi.org/10.1039/D1FO03952K>
- Diniz, Y.S., Rocha, K.K., Souza, G.A., Galhardi, C.M., Ebaid, G.M., Rodrigues, H.G., Novelli Filho, J.L.V.B., Cicogna, A.C. & Novelli, E.L.B. (2006). Effects of N-acetylcysteine on sucrose-rich diet-induced hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol*, 543(1-3), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.05.039>
- Dissanayake, D. M. D. I. B., Gunaratne, W. M. S. N., Kumarihamy, K. W. M. P. P., Kularatne, S. A. M., & Kumarasiri, P. V. R. (2021). Use of intravenous N-acetylcysteine in acute severe hepatitis due to severe dengue infection: a case series. *BMC Infect Dis*, 21, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06681-9>
- Dludla, P.V., Mazibuko-Mbeje, S.E., Nyambuya, T.M., Mxinwa, V., Tiano, L., Marcheggiani, F., Cirilli, I., Louw, J. & Nkambule, B.B. (2019). The beneficial effects of N-acetyl cysteine (NAC) against obesity associated complications: A systematic review of pre-clinical studies. *Pharmacol Res*, 146, 104332. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104332>
- Dludla, P.V., Nkambule, B.B., Mazibuko-Mbeje, S.E., Nyambuya, T.M., Marcheggiani, F., Cirilli, I., Ziqubu, K., Shabalala, S.C., Johnson, R., Louw, J., Damiani, E. & Tiano, L. (2020). N-acetyl cysteine targets hepatic lipid accumulation to curb oxidative stress and inflammation in NAFLD: a comprehensive analysis of the literature. *Antioxidants*, 9(12), 1283. <https://doi.org/10.3390/antiox9121283>
- Doğan, M.D. and Kartal, F.T. (2019). Kardiyovasküler sistem hastalıklarının risk faktörleri üzerine beslenme durumunun etkisi. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*, 3(1), 11-19.
- Douglas, G. and Channon, K.M. (2014). The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*, 42(9), 480-484. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.06.011>
- Dülek, H., Tuzcular Vural, E. & Gönenç, I. (2018). Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *The Journal of Turkish Family Physician*, 9(2), 53-58.
- Duman, D. (2014). Yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulan sıçanlarda N-Asetilsisteinin serum ve karaciğer Paraoksonaz-1 (PON-1) aktiviteleri üzerine etkisinin incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon.
- El-Lakkany, N.M., El-Din, S.H.S., Sabra, A-N.A., Hammam, O.A. & Ebeid, F.A. (2019). Concomitant administration of atorvastatin with N-acetylcysteine mitigates liver injury and steatosis in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *J Appl Pharm Sci*, 9(7), 050-057. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90707>
- El-Lakkany, N.M., El-Din, S.H.S., Sabra, A-N.A., Hammam, O.A., Ebeid, F.A-L. (2016). Co-administration of metformin and N-acetylcysteine with dietary control improves the biochemical and histological manifestations in rats with non-alcoholic fatty liver. *Res Pharm Sci*, 11(5), 374. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.192487>
- Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 47(8S), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>

- Feinman, R.D. (2010). Saturated fat and health: recent advances in research. *Lipids*, 45(10), 891-892. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3446-8>
- Fen, F., Zhang, J., Wang, Z., Wu, Q. & Zhou, X. (2019). Efficacy and safety of N-acetylcysteine therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*, 18(1), 802-816. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7579>
- Fernandez, M.L. & West, K.L. (2005). Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J Nutrition*, 135, 2075-2078.
- Fowdar, K., Chen, H., He, Z., Zhang, J., Zhong, X., Zhang, J., Li, M. & Bai, J. (2017). The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung*, 46(2), 120-128. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.12.004>
- Galicia-Moreno, M., Favari, L. & Muriel, P. (2012). Antifibrotic and antioxidant effects of N-acetylcysteine in an experimental cholestatic model. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24(2), 179-185. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834f3123>
- Galicia-Moreno, M., Rodríguez-Rivera, A., Reyes-Gordillo, K., Segovia, J., Shibayama, M., Tsutsumi, V., Vergara, P. & Muriel, P. (2009). N-acetylcysteine prevents carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis: role of liver transforming growth factor-beta and oxidative stress. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 21(8), 908-914. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32831f1f3a>
- Gelmez, M.Y., Kasapoğlu, P., Adaş, Ç.U., Tahrali, İ., Gazioğlu, S.B., Çevik, A. & Deniz, G. (2012). Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2(4), 15-21.
- Geovanini, G.R. and Libby, P. (2018). Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science*, 132(12), 1243-1252. <https://doi.org/10.1042/CS20180306>
- Gibbons, G.F., Wiggins, D., Brown, A.M., Hebbachi, A.M. (2004). Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*, 32, 59-64. <https://doi.org/10.1042/BST0320059>
- Gilhooly, C., Das, S., Golden, J., Mccrory, M., Dallal, G., Saltzman, E., Kramer, F.M. & Roberts, S. (2007). Food cravings and energy regulation: the characteristics of craved foods and their relationship with eating behaviors and weight change during 6 months of dietary energy restriction. *Int J Obes*, 31(12), 1849-1858. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803672>
- Gillissen, A. and Nowak, D. (1998). Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med*, 92(4), 609-623. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90506-6](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90506-6)
- Gu, Y. & Yin, J. (2020). Saturated fatty acids promote cholesterol biosynthesis: Effects and mechanisms. *Obes Med*, 18, 100201. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100201>
- Halpern, G., Schor, E. & Kopelman, A. (2015). Nutritional aspects related to endometriosis. *Rev Assoc Med Bras*, 61, 519-523. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.06.519>
- Han, S.H., Quon, M.J., Kim, J.A., Koh, K.K. (2007). Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*, 49, 531-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.061>

- Hariri, N. and Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*, 23(2), 270-299. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000168>
- Henning, R.J. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*, 14(6), 491-509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- Hill, J.O., Melanson, E.L. & Wyatt, H.T. (2000). Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *The Journal of nutrition*, 130(2), 284-288.
- Hodson, L., Skeaff, C. & Chisholm, W-A. (2001). The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in free-living young adults. *Eur J Clin Nutr*, 55(10), 908-915. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601234>
- Hooper, L., Martin, N., Jimoh, O. F., Kirk, C., Foster, E. & Abdelhamid, A. S. (2020). Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Hou, Y., Wang, L., Yi, D., Ding, B., Yang, Z., Li, J., Chen, X., Qiu, Y. & Wu, G. (2013). N-acetylcysteine reduces inflammation in the small intestine by regulating redox, EGF and TLR4 signaling. *Amino acids*, 45, 513-522. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1295-x>
- Hsu, C.-L., and Yen, G.-C. (2007). Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *Br J Nutr*, 98(4), 727-735. <https://doi.org/10.1017/S000711450774686X>
- Huang, K., Huang, Y., Frankel, J., Addis, C., Jaswani, L., Wehner, P.S., Mangiarua, E.I. & Mccumbee, W.D. (2011). The short-term consumption of a moderately high-fat diet alters nitric oxide bioavailability in lean female Zucker rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 89(4), 245-257. <https://doi.org/10.1139/y11-016>
- Hurst, R. T. & Lee, R. W. (2003). Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med*, 139(10), 824-834. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00010>
- Ibrahim, W.S., Ibrahim, I.A-H., Mahmoud, M.F. & Mahmoud, A.A. (2020). Carvedilol diminishes cardiac remodeling induced by high-fructose/high-fat diet in mice via enhancing cardiac β -arrestin2 signaling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 25(4), 354-363. <https://doi.org/10.1177/1074248420905683>
- Jacka, F.N., Cherbuin, N., Anstey, K.J., Sachdev, P. & Butterworth, P. (2015). Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med*, 13(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0461-x>
- Jang, S., Bak, E.J. & Cha, J.H. (2017). N-acetylcysteine prevents the development of gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection. *J Microbiol*, 55, 396-402.
- Ji, Q-W., Guo, M., Zheng, J-S., Mao, X-B., Peng, Y-D., Li, S-N., Liang, Z-S., Dai, Z-Y., Mao, Y., Zeng, Q-T. (2009). Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*, 40(4), 285-293. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.04.002>

- Jones, A.L., Jarvie, D., Simpson, D., Hayes, P. & Prescott, L. (1997). Pharmacokinetics of N-acetylcysteine are altered in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 11(4), 787-791. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00209.x>
- Jorge-Aarón, R.M. and Rosa-Ester, M.P (2020). N-acetylcysteine as a potential treatment for novel coronavirus disease 2019. *Future Microbiol*, 15, 959–962. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0074>
- Jougasaki, M., Leskinen, H., Larsen, A. M., Luchner, A., Cataliotti, A., Tachibana, I. & Burnett Jr, J. C. (2003). Ventricular cardiostrophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure. *Peptides*, 24(6), 889-892.
- Jump, D.B. (2008). N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol*, 19, 242-247. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282ffaf6a>
- Jung, C.H., Cho, I., Ahn, J., Jeon, T.I. & Ha, T.Y. (2013). Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytother Res*, 27(1), 139-143.
- Kahraman, C., Alver, A., Bodur, A., İmran, İ., Altay, D.U. & Canpolat, S. (2019). Oxidant-Antioxidant Balance Changes in Adipose Tissues of High Fat Diet-Induced Obese Rats: Depot-Specific Manner and Ineffectiveness of N-Acetylcysteine. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 66-71. <https://doi.org/10.30934/kusbed.498189>
- Katsiki, N., Mantzoros, C. & Mikhailidis, D.P. (2017). Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 28, 347-54. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000431>
- Kattoor, A.J., Pothineni, N.V.K., Palagiri, D. & Mehta, J.L. (2017). Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 19(11), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
- Kayıkcioglu, M. & Oto, A. (2020). Control and management of cardiovascular disease in Turkey. *Circulation*, 141(1), 7-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.037606>
- Kelly, G.S. (1998). Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev*, 3(2), 114-127.
- Keshk, W.A., Ibrahim, M.A., Shalaby, S.M., Zalat, Z.A. & Elseady, W.S. (2020). Redox status, inflammation, necroptosis and inflammasome as indispensable contributors to high fat diet (HFD)-induced neurodegeneration; Effect of N-acetylcysteine (NAC). *Arch Biochem Biophys*, 680, 108227. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108227>
- Ketelhuth, D.F.J. and Hansson, G.K. (2011). Cellular immunity, low-density lipoprotein and atherosclerosis: break of tolerance in the artery wall. *Thromb Haemost*, 106(5), 779–86. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0321>
- Kilic, T., Ural, D., Ural, E., Yumuk, Z., Agacdiken, A., Sahin, T., Kahraman, G., Kozdag, G., Vural, A. & Komsuoglu, B. (2006). Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*, 92(8), 1041-1046. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2005.080382>
- Koba, S. and Hirano, T. (2011). Dyslipidemia and atherosclerosis. *Nihon rinsho*, 69(1), 138-143.

- Koliaki, C., Liatis, S. & Kokkinos, A. (2019). Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*, 92, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
- Koopmans, H.S. and Pi-Sunyer, F.X. (1986). Large changes in food intake in diabetic rats fed high-fat and low-fat diets. *Brain Res Bull*, 17(6), 861-871. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(86\)90100-0](https://doi.org/10.1016/0361-9230(86)90100-0)
- Koramaz, I., Pulathan, Z., Usta, S., Karahan, S. C., Alver, A., Yaris, E., Kalyoncu N.I. & Ozcan, F. (2006). Cardioprotective effect of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 81(2), 613-618. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.08.013>
- Korou, L-M., Agrogiannis, G., Pantopoulou, A., Vlachos, I.S., Iliopoulos, D., Karatzas, T. & Perrea, D.N. (2010). Comparative antilipidemic effect of N-acetylcysteine and sesame oil administration in diet-induced hypercholesterolemic mice. *Lipids Health Dis*, 9, 1-7. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-23>
- Krysko, K.M., Bischof, A., Nourbakhsh, B., Henry, R.G., Revirajan, N., Manguinao, M., Nguyen, K., Akula, A., Li, Y. & Waubant, E. (2021). A pilot study of oxidative pathways in MS fatigue: randomized trial of N-acetyl cysteine. *Ann Clin Transl Neurol*, 8(4), 811-824. <https://doi.org/10.1002/acn3.51325>
- Lasker, S., Rahman, M.M., Parvez, F., Zamila, M., Miah, P., Nahar, K., Kabir, F., Sharmin, S.B., Subhan, N., Ahsan, G.U. & Alam, M.D.A. (2019). High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. *Sci Rep*, 9(1), 20026. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56538-0>
- Lasram, M.M., Dhoub, I.B., Annabi, A., El Fazaa, S. & Gharbi, N. (2015). A review on the possible molecular mechanism of action of N-acetylcysteine against insulin resistance and type-2 diabetes development. *Clin Biochem*, 48(16-17), 1200-1208. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.017>
- Lawrence De Koning, A.B., Werstuck, G.H., Zhou, J. & Austin, R.C. (2003). Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem*, 36(6), 431-441. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(03\)00062-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(03)00062-6)
- Lee, M.R., Kim, B.C., Kim, R., Oh, H.I., Kim, H.K., Choi, K.J. & Sung, C.K. (2013). Anti-obesity effects of black ginseng extract in high fat diet-fed mice. *J Ginseng Res*, 37(3), 308. <https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.308>
- Lin, C-C., Yin, M-C., Hsu, C-C. & Lin, M-P. (2004). Effect of five cysteine-containing compounds on three lipogenic enzymes in Balb/cA mice consuming a high saturated fat diet. *Lipids*, 39(9), 843-848. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1305-4>
- Lodyga, M. and Hinz, B. (2020). TGF- β 1—a truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol*, 101, 123-139. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.12.010>
- Longenecker, J.Z., Petrosino, J.M., Martens, C.R., Hinger, S.A., Royer, C.J., Dorn, L.E., Branch, D.A., Serrano, J., Stanford, K.I., Kyriazis, G.A., Baskin, K.K. & Accornero, F. (2021). Cardiac-derived TGF- β 1 confers resistance to diet-induced obesity through the regulation of adipocyte size and function. *Mol Metab*, 54, 101343. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101343>

- Lu, X.-C., Guo, W.-L., Li, L., Yu, X.-D., Liu, B. (2019). Polysaccharide peptides from *Ganoderma lucidum* ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in high-fat diet-fed rats. *J Funct Foods*, 57, 48-58. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.03.043>
- Ma, Y., Gao, M. & Liu, D. (2016). N-acetylcysteine protects mice from high fat diet-induced metabolic disorders. *Pharm Res*, 33(8), 2033-2042. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1941-1>
- Massicotte, E., Deschênes, S.-M. & Jackson, P.L. (2019). Food craving predicts the consumption of highly palatable food but not bland food. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 24, 693-704. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00706-8>
- Matsuzawa-Nagata, N., Takamura, T., Ando, H., Nakamura, S., Kurita, S., Misu, H., Ota, T., Yokoyama, M., Honda, M., Miyamoto, K.-I. & Kaneko, S. (2008). Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism*, 57(8), 1071-1077. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.03.010>
- Meister, A. (1994). Glutathione-ascorbic Acid Antioxidant System in Animals. *J Biol Chem*, 269, 9397-400. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)36891-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)36891-6)
- Mertens, E., Markey, O., Geleijnse, J.M., Givens, D.I. & Lovegrove, J.A. (2017). Dietary patterns in relation to cardiovascular disease incidence and risk markers in a middle-aged British male population: data from the Caerphilly prospective study. *Nutrients*, 9(1), 75. <https://doi.org/10.3390/nu9010075>
- Mu, H., Zhou, Q., Yang, R., Zeng, J., Li, X., Zhang, R., Tang, W., Li, H., Wang, S., Shen, T., Huang, X., Dou, L. & Dong, J. (2020). Naringin attenuates high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease and gut bacterial dysbiosis in mice. *Front Microbiol*, 11, 585066. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.585066>
- Muñoz, A. And Costa, M. (2013). Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 610950. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/610950>
- Mykkänen, O.T., Huotari, A., Herzig, K.-H., Dunlop, T.W., Mykkänen, H. & Kirjavainen, P.V. (2014). Wild blueberries (*Vaccinium myrtillus*) alleviate inflammation and hypertension associated with developing obesity in mice fed with a high-fat diet. *PLoS one*, 9(12), e114790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114790>
- Naim, M., Brand, J.G., Kare, M.R. & Carpenter, R.G. (1985). Energy intake, weight gain and fat deposition in rats fed flavored, nutritionally controlled diets in a multichoice ("cafeteria") design. *The Journal of nutrition*, 115(11), 1447-1458. <https://doi.org/10.1093/jn/115.11.1447>
- Noeman, S.A., Hamooda, H.E., Baalash, A.A. (2011). Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats. *Diabetol Metab Syndr*, 3(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-3-17>
- Nolin, T.D., Ouseph, R., Himmelfarb, J., Mcmenamin, M.E. & Ward, R.A. (2010). Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of N-acetylcysteine in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(9), 1588. <https://doi.org/10.2215/CJN.00210110>
- Novelli, E.L.B., Santos, P.P., Assalin, H.B., Souza, G., Rocha, K., Ebaid, G.X., Seiva, F.R.F., Mani, F. & Fernandes, A.A. (2009). N-acetylcysteine in high-sucrose diet-induced obesity: energy

- expenditure and metabolic shifting for cardiac health. *Pharmacol Res*, 59(1), 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.10.004>
- Oğuz, S., Erguvan, B., Ünal, G., Bayrak, B. & Çamci, G. (2019). Üniversite öğrencilerinde kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyinin belirlenmesi. *MN kardioloji*, 26(3), 184-191.
- Oosterwee, M.H., van Dijk, T.H., Tietge, U.J., Boer, T., Havinga, R., Stellaard, F., Groen, A.K., Kuipers, F. & Reijngoud, D.J. (2009). High fat feeding induces hepatic fatty acid elongation in mice. *PLoS One*, 4, 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006066>
- Ouchi, N., Kobayashi, H., Kihara, S., Kumada, M., Sato, K., Inoue, T., Funahashi, T. & Walsh K. (2004). Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*, 279, 1304-1309. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310389200>
- Pădureț, S. (2021). The effect of fat content and fatty acids composition on color and textural properties of butter. *Molecules*, 26(15), 4565. <https://doi.org/10.3390/molecules26154565>
- Panchal, S.K., Poudyal, H., Iyer, A., Nazer, R., Alam, A., Diwan, V., Kauter, K., Sernia, C., Campbell, F., Ward, L., Gobe, G., Fenning, A. & Brown L (2011). High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 57(5), 611-624. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181feb90a>
- Panchal, S.K., Ward, L., Brown, L. (2013). Ellagic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Eur J Nutr*, 52, 559-568. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0358-9>
- Panousis, C.G., Evans, G. & Zuckerman, S.H. (2001). TGF- β increases cholesterol efflux and ABC-1 expression in macrophage-derived foam cells: opposing the effects of IFN- γ . *J Lipid Res*, 42(5), 856-863. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)31648-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)31648-5)
- Pastor, R., Bouzas, C. & Tur, J. A. (2021). Beneficial effects of dietary supplementation with olive oil, oleic acid, or hydroxytyrosol in metabolic syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Free Radic Biol Med*, 172, 372-385. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.017>
- Petersen, K.F., Dufour, S., Befroy, D., Garcia, R. & Shulman, G.I. (2004). Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 350(7), 664-671.
- Piché, M-E., Poirier, P., Lemieux, I. & Després, J-P. (2018). Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis*, 61(2), 103-113. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>
- Poe, F.L. and Corn, J. (2020). N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*, 143, 109862. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109862>
- Poles, J., Karhu, E., McGill, M., McDaniel, H.R. & Lewis, J.E. (2021). The effects of twenty-four nutrients and phytonutrients on immune system function and inflammation: A narrative review. *J Clin Transl Res*, 7(3), 333.

- Poncin, S., Colin, I.M., Decallonne, B., Clinckspoor, I., Many, M.C., Deneff, J.F. & Gérard, A.C. (2010). N-acetylcysteine and 15 deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ exert a protective effect against autoimmune thyroid destruction in vivo but not against interleukin-1 α /interferon γ -induced inhibitory effects in thyrocytes in vitro. *Am J Pathol*, 177, 219–228. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.091253>
- Poznyak, A., Grechko, A.V., Poggio, P., Myasoedova, V.A., Alfieri, V. & Orekhov, A.N. (2020). The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*, 21(5), 1835.
- Prasad, K. and Dhar, I. (2014). Oxidative stress as a mechanism of added sugar-induced cardiovascular disease. *International Journal of Angiology*, 23(04), 217–226. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387169>
- Prud'homme, G.J. and Piccirillo, C.A. (2000). The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF- β 1) in autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 14(1), 23–42. <https://doi.org/10.1006/jaut.1999.0339>
- Purwanto, B. and Prasetyo, D.H. (2012). Effect of oral N-acetylcysteine treatment on immune system in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Acta Med Indones*, 44(2), 140–144.
- Ramvalho, L., Da Jornada, M. N., Antunes, L. D. C., & Hidalgo, M. P. (2017). Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutr Diabetes*, 7(3), e245–e245. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.47>
- Rani, M., Aggrawal, R. & Vohra, K. (2020). Effect of N-Acetylcysteine on Metabolic Profile in Metabolic Syndrome Patients. *Metab Syndr Relat Disord*, 18(7), 341–346. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0017>
- Redwan, A., Kiriaev, L., Kueh, S., Morley, J.W., Houweling, P., Perry, B.D. & Head, S.I. (2023). Six weeks of N-acetylcysteine antioxidant in drinking water decreases pathological fiber branching in MDX mouse dystrophic fast-twitch skeletal muscle. *Front Physiol*, 14, 223. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1109587>
- Ribeiro, G., Roehrs, M., Bairos, A., Moro, A., Charão, M., Araújo, F., Valentini, J., Arbo, M., Brucker, N., Moresco, R., Leal, M., Morsch, V. & Garcia, S.C. (2011). N-acetylcysteine on oxidative damage in diabetic rats. *Drug Chem Toxicol*, 34(4), 467–474. <https://doi.org/10.3109/01480545.2011.564179>
- Rocha, D.M., Lopes, L.L., Da Silva, A., Oliveira, L.L., Bressan, J. & Hermsdorff, H.M. (2017). Orange juice modulates proinflammatory cytokines after high-fat saturated meal consumption. *Food Funct*, 8(12), 4396–4403. <https://doi.org/10.1039/C7FO01139C>
- Rushworth, G.F. and Megson, I.L. (2014). Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*, 141(2), 150–159.
- Sá, J.M., Barbosa, R.M., Menani, J.V., De Luca, J.R. La Colombari, E. & Colombari, D.S.A. (2019). Cardiovascular and hidroelectrolytic changes in rats fed with high-fat diet. *Behav Brain Res*, 373, 112075. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112075>

- Sagel, S.D., Sontag, M.K., Wagener, J.S., Kapsner, R.K., Osberg, I. & Accurso, F.J. (2002). Induced sputum inflammatory measures correlate with lung function in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 141(6), 811-817. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.129847>
- Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F.D. & Virmani, R. (2013). Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ*, 22(6), 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001>
- Samuni, Y. Goldstein, S. Dean, O.M. Berk, M. (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*, 1830, 4117-4129. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.016>
- Schillaci, G., Pucci, G. & Perlini, S. (2013). From hypertension to hypertrophy to heart failure: the role of cardiotrophin-1. *J Hypertens*, 31(3), 474-476. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835ed4bb>
- Schmidt, A.M. and Stern, D. (2000). Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep*, 2(5), 430-436. <https://doi.org/10.1007/s11883-000-0082-4>
- Schrauwen P. and Westerterp K.R. (2000). The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr*, 84(4), 417-427. <https://doi.org/10.1017/S0007114500001720>
- Schwalfenberg, G.K. (2021). N-acetylcysteine: a review of clinical usefulness (an old drug with new tricks). *J Nutr Metab*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9949453>
- Sears, D.D., Miles, P.D., Chapman, J., Ofrecio, J.M., Almazan, F., Thapar, D. & Miller, Y.I. (2009). 12/15-lipoxygenase is required for the early onset of high fat diet-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *PLoS one*, 4(9), e7250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007250>
- Seo, E.Y., Ha, A.W. & Kim, W.K. (2012). α -Lipoic acid reduced weight gain and improved the lipid profile in rats fed with high fat diet. *Nutr Res Pract*, 6(3), 195-200. <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.3.195>
- Shen, F-C., Weng, S-W., Tsao, C-F., Lin, H-Y., Chang, C-S., Lin, C-Y., Lian, W-S., Jhuang, J-H., Lin, T-S., Liu, C-W. & Wang, P-W. (2018). Early intervention of N-acetylcysteine better improves insulin resistance in diet-induced obesity mice. *Free Radic Res*, 52(11-12), 1296-1310. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1447670>
- Singh, J., Phogat, A., Prakash, C., Chhikara, S.K., Singh, S., Malik, V. & Kumar, V. (2021). N-Acetylcysteine reverses monocrotophos exposure-induced hepatic oxidative damage via mitigating apoptosis, inflammation and structural changes in rats. *Antioxidants*, 11(1), 90. <https://doi.org/10.3390/antiox11010090>
- Siri-Tarino, P.W., Sun, Q., Hu, F.B. & Krauss, R.M. (2010). Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 91(3), 502-509.
- Sitia, S., Tomasoni, L., Atzeni, F., Ambrosio, G., Cordiano, C., Catapano, A., Tramontana, S., Perticone, F., Naccarato, P., Camici, P., Picano, E., Cortigiani, L., Bevilacqua, M., Milazzo, L.,

- Cusi, D., Barlassina, C., Sarzi-Puttini, P. & Turiel, M. (2010). From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev*, 9(12), 830-834. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.016>
- Souza, G.A., Ebaid, G.X., Seiva, F.R., Rocha, K.H., Galhardi, C.M., Mani, F. & Novelli, E.L. (2011). N-acetylcysteine an allium plant compound improves high-sucrose diet-induced obesity and related effects. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011. <https://doi.org/10.1093/ecam/nen070>
- Speakman, J.R. (2019). Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. *Int J Obes*, 43(8), 1491-1492. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0363-7>
- Subrahmanian, S., Varshney, R., Subramani, K., Murphy, B., Woolington, S. & Ahamed, J. (2021). N-Acetylcysteine inhibits aortic stenosis progression in a murine model by blocking Shear-induced activation of platelet latent transforming growth factor beta 1. *Antioxid Redox Signal*.
- Sun, Y., Ge, X., Li, X., He, J., Wei, X., Du, J., Sun, J., Li, X., Xun, Z., Liu, W., Zhang, H., Wang, Z.-Y. & Liu, Y.C. (2020). High-fat diet promotes renal injury by inducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cell Death Dis*, 11(10), 914. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0037>
- Sung, H.J., Kim, J., Kim, Y., Jang, S-W. & Ko, J. (2012). N-acetyl cysteine suppresses the foam cell formation that is induced by oxidized low density lipoprotein via regulation of gene expression. *Mol Biol Rep*, 39(3), 3001-3007. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1062-1>
- Susam, S., İlhan, N., İlhan, N. & Akbulut, M. (2017). Koroner Arter Hastalarında Plazma Endotelial Lipaz ve İnflamasyon Belirteçleri Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Firat Med J*, 22(3), 126-130.
- Sztolsztener, K., Bzdęga, W., Hodun, K. & Chabowski, A. (2023). N-Acetylcysteine Decreases Myocardial Content of Inflammatory Mediators Preventing the Development of Inflammation State and Oxidative Stress in Rats Subjected to a High-Fat Diet. *Int J Inflam*, 2023, 5480199. <https://doi.org/10.1155/2023/5480199>
- Sztolsztener, K., Hodun, K. & Chabowski, A. (2022). α -lipoic acid ameliorates inflammation state and oxidative stress by reducing the content of bioactive lipid derivatives in the left ventricle of rats fed a high-fat diet. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1868(9), 166440. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166440>
- Talasaz, A.H., Khalili, H., Fahimi, F. & Mojtaba, S. (2011). Potential role of N-acetylcysteine in cardiovascular disorders. *Clinical Practice*, 8(3), 237. <https://doi.org/10.2217/thy.11.12>
- Tamer, F., Ulug, E., Akyol, A. & Nergiz-Unal, R. (2020). The potential efficacy of dietary fatty acids and fructose induced inflammation and oxidative stress on the insulin signaling and fat accumulation in mice. *Food Chem Toxicol*, 135, 110914. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110914>
- Tanasescu, M., Cho, E., Manson, J.E. & Hu, F.B. (2004). Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 79(6), 999-1005.
- Temple, N.J. (2018). Fat, sugar, whole grains and heart disease: 50 years of confusion. *Nutrients*, 10(1), 39. <https://doi.org/10.3390/nu10010039>

- Tenório, M.C.D.S., Graciliano, N.G., Moura, F.A., Oliveira, A.C.M.D. & Goulart, M.O.F. (2021). N-acetylcysteine (Nac): Impacts on human health. *Antioxidants*, 10(6), 967. <https://doi.org/10.3390/antiox10060967>
- Tirouvanziam, R., Conrad, C.K., Bottiglieri, T., Herzenberg, L.A., Moss, R.B. & Herzenberg, L.A. (2006). High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proceedings of the national academy of sciences*, 103(12), 4628-4633. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511304103>
- Tousoulis, D., Kampoli, A-M., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Antoniadis, C., Toutouzas, K. & Stefanadis, C. (2011). Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des*, 17(37), 4089-4110. <https://doi.org/10.2174/138161211798764843>
- Toxicology Investigator Network (2010). A multicenter comparison of the safety of oral versus intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen overdose. *Clin Toxicol*, 48, 424-430. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.486381>
- Tsai, G.Y., Cui, J.Z., Syed, H., Xia, Z., Ozerdem, U., Mcneill, J.H. & Matsubara, J.A. (2009). Effect of N-acetylcysteine on the early expression of inflammatory markers in the retina and plasma of diabetic rats. *Clin Exp Ophthalmol*, 37(2), 223-231.
- Türker, P. (2013). Baş M, Saka M. (Ed.). *Kardiyovasküler Hastalıklarda Etiyolojik Faktörler, Önleme ve Tedavide Beslenme Yaklaşımı*. Kardiyovasküler Hastalıklarda Beslenme içinde (s. 383-399). Ankara: Matsa Basımevi.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) (2016). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Haber bülteni. 2016. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2016-24573>
- Van Der Heijden, T., Bot, I. & Kuiper, J. (2019). The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine*, 122, 154188. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.010>
- Vina, J., Vina, J.R. & Saez, G.T. (1986). Glutathione: Metabolism and Physiological Functions. *Life Chem Rep*, 4, 1-35.
- Vogiatzi, G., Tousoulis, D. & Stefanadis, C. (2009). The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J cardiol*, 50(5), 402-409.
- Volcko, K.L., Carroll, Q.E., Brakey, D.J. & Daniels, D. (2020). High-fat diet alters fluid intake without reducing sensitivity to glucagon-like peptide-1 receptor agonist effects. *Physiol Behav*, 221, 112910. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112910>
- Walayat, S., Shoaib, H., Asghar, M., Kim, M. & Dhillon, S. (2021). Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol*, 34(2), 235. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0571>
- Wali, J.A., Jarzebska, N., Raubenheimer, D., Simpson, S.J., Rodionov, R.N. & O'sullivan, J.F. (2020). Cardio-metabolic effects of high-fat diets and their underlying mechanisms—A narrative review. *Nutrients*, 12(5), 1505. <https://doi.org/10.3390/nu12051505>
- Wang, T., Mao, X., Li, H., Qiao, S., Xu, A., Wang, J., Lei, S., Liu, Z., Ng, K.F.J., Wong, G.T., Vanhoutte, P.M., Irwin, M.G. & Xia, Z. (2013). N-Acetylcysteine and allopurinol up-regulated

the Jak/STAT3 and PI3K/Akt pathways via adiponectin and attenuated myocardial postischemic injury in diabetes. *Free Radic Biol Med*, 63, 291-303. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.043>

World Health Organisation (WHO) (2021, 11 Haziran). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

Yang, C., Deng, Q., Xu, J., Wang, X., Hu, C., Tang, H. & Huang, F. (2019). Sinapic acid and resveratrol alleviate oxidative stress with modulation of gut microbiota in high-fat diet-fed rats. *Food Res Int*, 116, 1202-1211. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.003>

Yang, R., Le, G., Li, A., Zheng, J. & Shi, Y. (2006). Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutrition*, 22(11-12), 1185-1191. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.08.018>

Ye, M., Lin, W., Zheng, J. & Lin, S. (2021). N-acetylcysteine for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res*, 13(4), 2472.

Yilmaz, E. and Özkan, S. (2007). Üniversite öğrencilerinin beslenme alışkanlıklarının incelenmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2(6), 87-104.

Zhou, J., Xu, J., Sun, S., Guo, M., Li, P. & Cheng, A. (2021). N-acetylcysteine slows down cardiac pathological remodeling by inhibiting cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Dis Markers*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/3625662>

Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D. & Chen, R. (2018). Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules*, 8(3), 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>

Zhukova, N.V., Novgorodtseva, T.P. & Denisenko, Y.K. (2014). Effect of the prolonged high-fat diet on the fatty acid metabolism in rat blood and liver. *Lipids Health Dis*, 13, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-49>

Żukowski, P., Maciejczyk, M., Matczuk, J., Kurek, K., Waszkiel, D., Żendzian-Piotrowska, M. & Zalewska, A. (2018). Effect of N-acetylcysteine on antioxidant defense, oxidative modification, and salivary gland function in a rat model of insulin resistance. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6581970>

EKLER

Ek-1: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL (HADYEK) BAŞKANLIĞI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS NO	BAŞVURU SAHİBİ
02.12.2021	2021/24-2	12820	Arş. Gör. Kerim Kaan GÖKÜSTÜN

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: Fare	Araştırmacılar 1. Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN 2. Dr. Öğr. Üyesi Önder OTLU
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü	: Balb-C	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: Erkek	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 32	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 6 Haftalık / 20 Gr.	

KARAR: "Batı tarzı diyet ile beslenen farelerde N-asetilsisteinin ateroskleroz ve oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmanın Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Suat TEKİN
HADYEK Başkanı

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN	İmza
--------	---------------------	------

ÜYELER

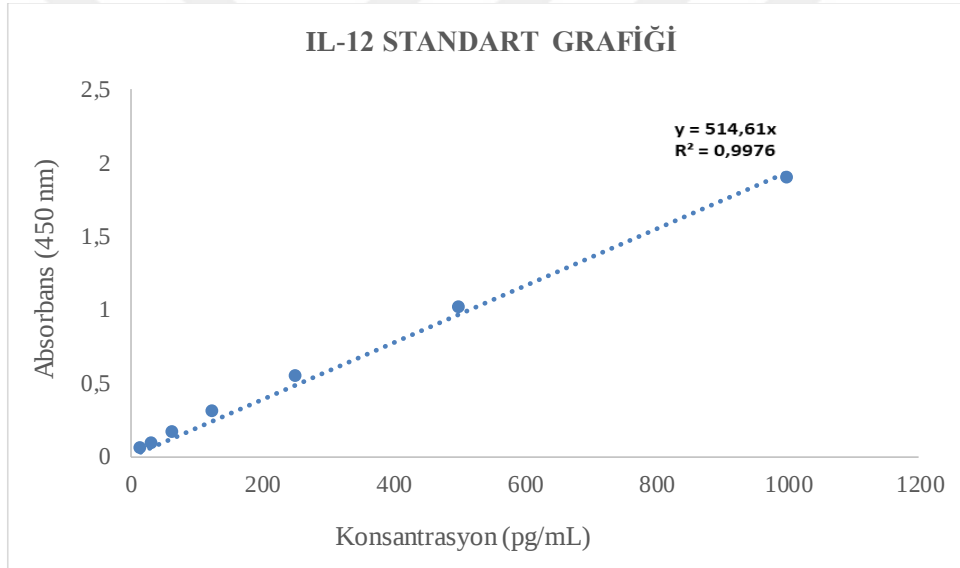
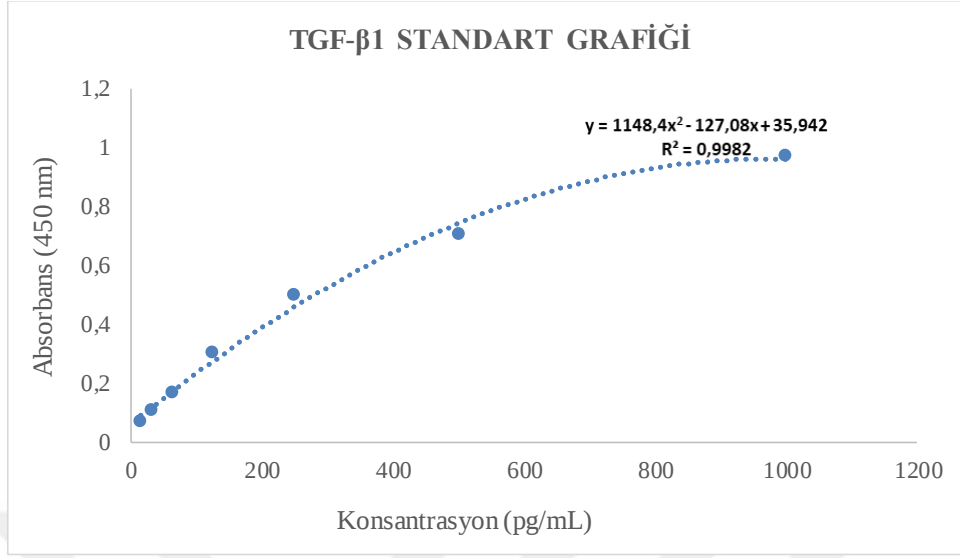
Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE Başkan Vekili	İmza	Prof. Dr. Şengül YÜKSEL Üye	İmza
Doç. Dr. Muharrem UÇAR Üye	İmza	Doç. Dr. Mustafa CANBOLAT Üye	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN Üye	İmza	Veteriner Hekim Engin KORKMAZ Üye	İmza
Avukat Mustafa Umut YALÇIN Sivil Üye	Katılmadı	Öğretmen Kaan Akın ÖZ Sivil Üye	Katılmadı

Ek-2: Serum ve doku örneklerinde Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) ve Interleukin 12 (IL-12) düzeylerinin belirlenmesi

1. TGF- β 1 ve IL-12 standartları, kit prosedürüne uygun olarak hazırlanmıştır. Standart kuyucuklarına 100 μ L standart, kör kuyucuğuna 100 μ L Standart Diluent ve numune kuyucuklarına 100 μ L numune eklenmiştir ve pleyt bir membran ile kapatılarak 37°C'ye ayarlı çalkalayıcı etüvde 1 saat inkübasyona bırakılmıştır.
2. İnkübasyon sonrasında pleyttteki her bir kuyucuk aspire edilmiştir.
3. Her bir kuyucuğa 100 μ L Detection Reagent A çözeltisi eklenmiştir ve pleyt bir membran ile kapatılarak 37°C'ye ayarlı çalkalayıcı etüvde 1 saat inkübasyona bırakılmıştır.
4. İnkübasyon sonrasında pleyttteki her bir kuyucuk aspire edilmiştir ve yıkama tamponu ile 3 kez yıkama işlemi yapılmıştır.
5. Yıkama işleminin ardından her bir kuyucuğa 100 μ L Detection Reagent B çözeltisi eklenmiştir. Pleyt, tekrardan membran ile kapatılmıştır ve 37°C'ye ayarlı çalkalayıcı etüvde karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
6. İnkübasyon sonrasında pleyttteki her bir kuyucuk aspire edilmiştir ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkama işlemi yapılmıştır.
7. Her bir kuyucuğa 90 μ L Substrat Solution çözeltisi eklenmiştir ve pleyt bir membran ile kapatılarak 37°C'ye ayarlı çalkalayıcı etüvde ışıktan korunarak 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
8. İnkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 50 μ L renklenmeyi durdurma çözeltisi (stop solution) eklenmiştir ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlenmiştir.
9. Örneklerin absorbensları 450 nm dalga boyuna ayarlanan mikropate okuyucu ile belirlenmiştir. Sonuçlar pg/mL olarak verilmiştir.

ELISA kitinin içindeki 1000 pg/mL konsantrasyonundaki TGF- β 1 ve IL-12 stok standartlarından kitin tavsiyeleri doğrultusunda seri dilüsyon ile eppendorf tüplerde 500, 250, 125, 62.5, 31.2 ve 15.6 ng/mL'lik standart çözeltileri hazırlanmıştır ve bu çözeltiler (stok standart dahil) çalışmada kullanılmıştır. Standart çözeltilerinden elde edilen sonuçlarla standart grafikleri çizilmiştir. Bu grafiklerden yararlanarak serum ve doku TGF- β 1 ve IL-12 miktarları pg/mL olarak belirlenmiştir.

TGF β -1 ve IL-12 parametreleri için standart grafikleri

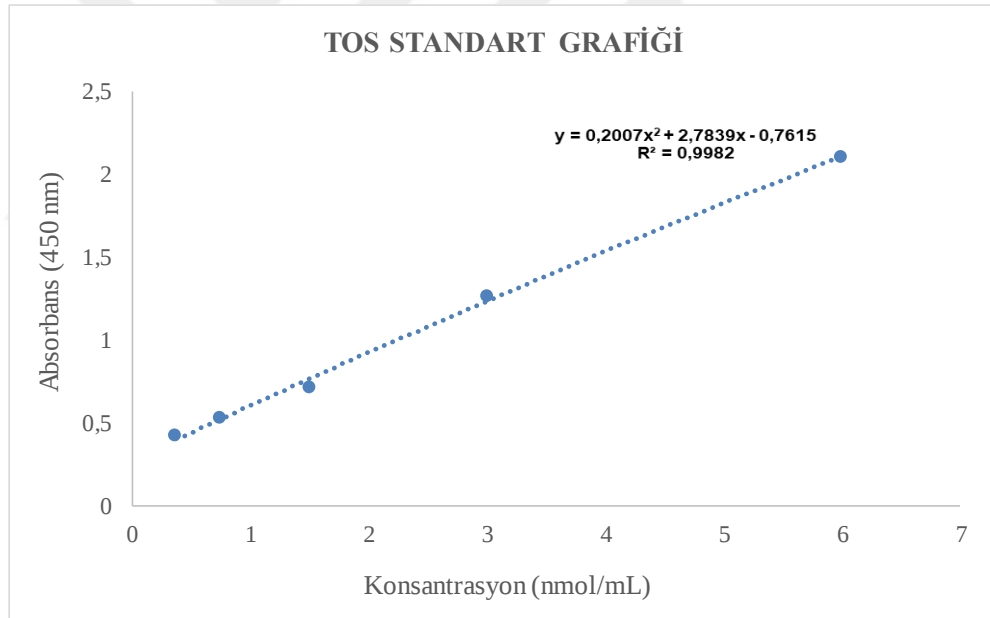
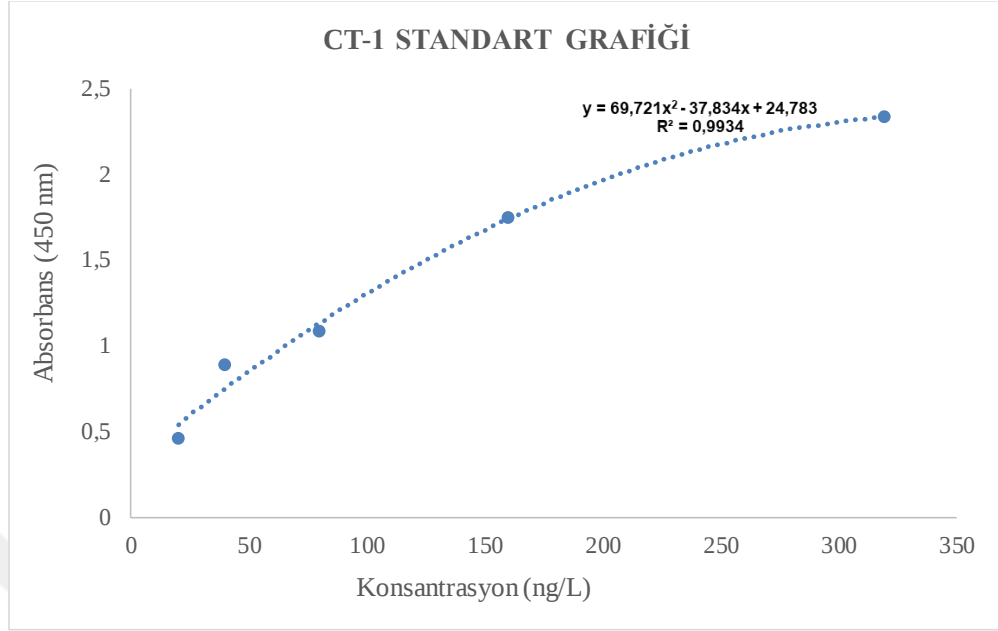


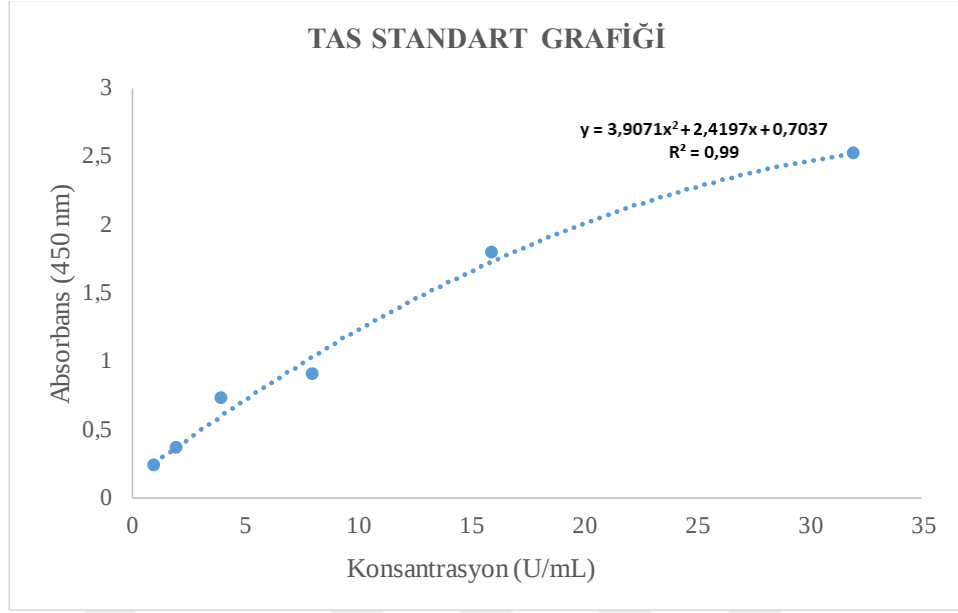
Ek-3: Serum ve doku örneklerinde Cardiotrophin 1 (CT-1), Total Oxidant Status (TOS) ve Total Antioxidant Status (TAS) düzeylerinin belirlenmesi

1. Kardiyotropin-1 (CT-1), TOS ve TAS standartları kit prosedürüne uygun olarak hazırlanmıştır. Standart kuyucuklarına 50 µL standart ve 50 µL Streptavidin-HRP eklenmiştir. Kör kuyucuğuna sadece Chromogen solution A ve B, Stop Solution eklenmiştir. Numune kuyucuklarına ise 40 µL numune, 10 µL LXA4-antibody, 50 µL Streptavidin-HRP eklenmiştir.
2. Pleyt, bir membran ile kapatılarak 37°C'ye ayarlı çalkalayıcılı etüvde 1 saat inkübasyona bırakılmıştır.
3. İnkübasyon sonrasında pleyttteki her bir kuyucuk aspire edilmiştir ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkama işlemi yapılmıştır.
4. Yıkama işleminin ardından her bir kuyucuğa 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B çözeltileri eklenmiştir. Pleyt, tekrardan membran ile kapatılmıştır ve 37°C'ye ayarlı çalkalayıcılı etüvde karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
5. İnkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi (stop solution) eklenmiştir ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlenmiştir.
6. Örneklerin absorbsansları 450 nm dalga boyuna ayarlanan mikroplate okuyucu ile belirlenmiştir. Sonuçlar CT-1 için ng/L, TOS için nmol/mL ve TAS için U/mL olarak verilmiştir.

ELISA kitinin içindeki 1280 ng/L konsantrasyonundaki CT-1 stok standardından kitin tavsiyeleri doğrultusunda seri dilüsyon ile eppendorf tüplerde 640, 320, 160, 80, 40, ve 20 ng/L'lik; 24 nmol/mL stok TOS standardından 12, 6, 3, 1.5, 0.75 ve 0.375 nmol/mL'lik; 64 U/mL stok TAS standardından 32, 16, 8, 4, 2 ve 1 U/mL'lik standart çözeltileri hazırlanmıştır ve bu çözeltiler (stok standart dahil) çalışmada kullanılmıştır. Standart çözeltilerinden elde edilen sonuçlarla standart grafikleri çizilmiştir. Bu grafiklerden yararlanarak serum ve doku CT-1 (ng/L), TOS (nmol/mL) ve TAS (U/mL) miktarları belirlenmiştir.

CT-1, TOS ve TAS parametreleri için standart grafikleri





ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Kerim Kaan GÖKÜSTÜN

1- Öğrenim Durumu

2- Ünvanları

3- Mesleki Deneyimi

4- Yayınları:

