



## Effects of Wheat and Corn Gluten Used in Rat Diets on Liver Enzymes and Lipid Profile in Serum Tissue

Aybuke İmİK<sup>1,a,\*</sup>, Mazhar Burak Can<sup>2,b</sup>, Dilek Şentürk Demirel<sup>3,c</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konya 42130

<sup>2</sup>Hayvan Sağlığı Yetiştiriciliği ve Su Ürünleri Şube Müdürlüğü, Bayburt İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, 69000

<sup>3</sup>Dicle Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootehni Bölümü, 21280, Diyarbakır

\*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Research Article</i></p> <p>Received : 21.04.2024 Accepted : 01.06.2024</p> <p><b>Keywords:</b> Gluten Liver enzyme Lipid profile Rat Nutrition</p>	<p>In this study, the effects of different protein sources added to rat diets on liver enzymes and lipid profile in serum tissues were investigated. Soybean meal, wheat and corn gluten were used as protein sources. The study was designed in three groups as Group I, Group II and Group III. A total of 24 male and 24 female Sprague Dawley rats, 8 males and 8 females in each group, were used in the study. Animals were fed with experimental diets for a total of 60 days, 30 days with their mothers after birth and 30 days after separation from their mothers. At the end of the study, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transferase (GGT), creatine kinase (CK) to determine liver enzymes in serum tissue; triacylglycerol (TAG), diacylglycerol (DAG), monoacylglycerol (MAG), free fatty acid (SYA), cholesterol (Kol) and phospholipid (F1) analyses were performed to determine lipid profile. At the end of the study, there was no difference between the liver enzyme levels of female rats, while there was a significant difference between AST and ALP levels of male animals. AST levels of Group II were lower than Group I and Group III, while ALP levels of Group II and III were significantly higher than Group I. "De Ritis" levels (AST/ALT) of female rats were higher in Group I (2.42/1.84) and Group II (2.28/0.71), while male rats were higher in Group III (1.29/2.71). In the study, the free fatty acid ratio in Group I of female rats was significantly lower than that in Group II (<math>p&lt;0.05</math>) and similar to Group III. At the end of the study, it was determined that different protein sources significantly affected ALP and AST ratios of male rats, De Ritis levels of male and female rats and SYA ratio of female rats.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 12(11): 1886-1893, 2024

## Rat Diyetlerinde Kullanılan Buğday ve Mısır Gluteninin Serum Dokusunda Karaciğer Enzimleri ve Lipit Profili Üzerine Etkileri

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Araştırma Makalesi</i></p> <p>Geliş : 21.04.2024 Kabul : 01.06.2024</p> <p><b>Anahtar Kelimeler:</b> Gluten Karaciğer enzim Lipit profil Rat Beslenme</p>	<p>Bu çalışmada, rat diyetlerine katılan farklı protein kaynaklarının serum dokularında karaciğer enzimleri ve lipit profili üzerine etkisi incelenmiştir. Araştırmada protein kaynağı olarak soya küspesi, buğday ve mısır gluteni kullanıldı. Araştırma Grup I, Grup II ve Grup III olarak üç grup şeklinde dizayn edildi. Araştırmada her grupta 8 adet erkek ve 8 adet dişi olmak üzere toplam 24 adet erkek, 24 adet dişi Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Araştırmada hayvanlar doğumdan itibaren anneleri ile birlikte 30 gün, annelerinden ayrıldıktan sonra da 30 gün olmak üzere toplam 60 gün deneme yemleri ile beslendi. Çalışmanın sonunda serum dokusunda karaciğer enzimlerini belirlemek amacıyla alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalik fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT), kreatin kinaz (CK); lipit profilini belirlemek için triaçilgliserol (TAG), diaçilgliserol (DAG), monoaçilgliserol (MAG), serbest yağ asidi (SYA), kolesterol (Kol) ve fosfolipit (F1) analizleri yapıldı. Çalışmanın sonunda dişi ratların karaciğer enzimleri seviyeleri arasında fark bulunmazken, erkek hayvanların AST ve ALP seviyeleri arasında önemli fark olduğu tespit edildi. Grup II'nin AST oranı Grup I ve Grup III'den düşük, Grup II ve III'ün ALP oranı ise Grup I'den önemli derecede yüksek bulundu. Çalışmada dişi ratların "De Ritis" seviyeleri (AST/ALT) Grup I (2,42/ 1,84) ve Grup II'de (2,28/0,71); erkek ratlarda ise Grup III'de (1,29/2,71) yüksek tespit edildi. Çalışmada dişi ratların Grup I'inde serbest yağ asit oranı Grup II'den önemli derecede düşük (<math>p&lt;0,05</math>), Grup III ile benzer bulundu. Çalışmanın sonunda farklı protein kaynaklarının erkek ratların ALP ve AST oranlarını, dişi ve erkek ratların De Ritis seviyelerini ve dişi ratların ise SYA oranını önemli oranlarda etkiledikleri tespit edildi.</p>

<sup>a</sup> [aybukeimik@gmail.com](mailto:aybukeimik@gmail.com)

<sup>b</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4697-812X>

<sup>c</sup> [drmazharburakcan@gmail.com](mailto:drmazharburakcan@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-5248-1369>

<sup>c</sup> [senturk@dicle.edu.tr](mailto:senturk@dicle.edu.tr)

<https://orcid.org/0000-0003-4142-2632>



## Giriş

Beslemenin metabolizma üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle beslenme stratejileri sağlıklı, uzun ve kaliteli bir yaşam sürdürülebilmesi için temel etkidir. Diyetle yer alan besinlerin oranları kadar kimyasal bileşenleri de sağlıklı bir metabolik sürecin devamlılığı için önemlidir.

Mısır gluteninin yüksek sindirilebilir enerji ve protein içeriğine sahip olması, büyüme performansını artırması ve sindirilebilirlik düzeyine olan olumlu katkısı nedeniyle hayvan yemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Block ve ark., 2005; Rojas ve ark., 2013). Diğer yandan çiftlik hayvanlarına yönelik yem formülasyonlarında, büyüme ve gelişim için gerekli besinleri sağlayan değerli bir bileşendir. Buğday tanelerinde yer alan ve karmaşık bir protein karışımı olan buğday gluteni, çeşitli sağlık koşullarındaki etkileri nedeniyle ilgi çeken bir konu olmuştur. Buğday çeşitlerindeki gluten proteinlerinin genetik çeşitliliği çölyak hastalığının yaygınlığı ile ilişkilendirmiştir (Van den Broeck ve ark., 2010). Hayvan beslemede soya fasulyesi proteini ise esansiyel amino asit içeriği nedeniyle buğday ve mısır glutenlerinden daha değerli kabul edilir (İmİK ve ark., 2023; Can ve ark., 2024). Yüksek protein içeriğine ve sindirilme özelliğine rağmen, buğday gluteni diğer bitkisel protein kaynaklarına kıyasla elverişsiz bir amino asit profiline sahiptir ve bu da onu bazı hayvanlar için daha az ideal hale getirir (Urrego ve ark., 2021). Buğday gluteni alımı hayvan modellerinde kilo alımı ve adipozite ile ilişkilendirilmiştir, bu da gluten tüketimi ve metabolik etkiler arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Freire ve ark., 2015).

Glutenlerin HLA-DQ2 ve DQ8 geni taşıyan bireylerde birçok farklı sağlık problemlerine neden olduğu bilinmektedir. Gluten hasarlı hücrelerde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, artmış olan interlökin-15 ekspresyonu intraepitelyal lenfositleri aktive etmektedir. Değişen geçirgenlik durumu sonucunda gliadin lamina propriada doku transglutaminazı tarafından deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 ile etkileşime geçer. Gliadin T hücre reseptörü aracılığı ile CD-4 T hücrelerine sunulur sitokin salınımına neden olarak doku hasarına neden olur (Herrera ve ark., 2009). Gluten metabolizmasında meydana gelen bozukluklar, çölyak hastalığı başta olmak üzere otoimmün, buğdaya karşı IgE aracılı alerjik ve çölyak dışı gluten duyarlılığı olarak farklı şekillerde sınıflandırılmasına neden olur (Cabanillas, 2020). Çölyak hastalığı, HLA-DQ2 ve DQ8 geni taşıyan insanlarda glutenin vücuda alınması sonucu ince bağırsak enteropatisi ile karakterize, malabsorbsiyon ve immün aktivasyonda sistemik belirtilerin görüldüğü bir hastalık olup genel nüfusun yaklaşık %1'ini etkilemektedir ve kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir (Caio ve ark., 2019; Lebwohl & Rubio-Tapia, 2021). Hastalığın patogeneğinde oluşan etkiler başta bağırsak dokusu olmak üzere diğer dokularda da görülmektedir (Iversen & Sollid, 2023). Yapılan çalışmalarda çölyak hastalığının tespitinde HLA-DQ2 ve DQ8-transgenik hayvanların bağırsak dokusu ve çeşitli dokularında histopatolojik bulguların desteklenmesi ve immunohistokimyasal parametrelerin analizi için

kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Marietta ve ark., 2011; Marietta & Murray, 2012).

Diğer taraftan bu geni taşımayan canlılarda ise çok şiddetli olmasa da çeşitli sorunlara neden olduğu bildirilmektedir (İmİK ve ark., 2024). Sağlıklı ratların diyetlerinde kullanılan mısır gluteni, buğday gluteni ve soya küspesinin bağırsak dokusunda histopatolojik parametreleri (viloz atrofi, lenfosit plazma nötrofil ve kript hiperplazisi) değişik oranlarda etkilediği belirlenmiştir (Gümüş ve ark., 2021; Gümüş ve ark., 2024; İmİK ve ark., 2024). Yine aynı çalışmalarda immünolojik mekanizmayı ifade eden transglutaminaz, gliadin, IgA, IgG, CD4, CD8 parametrelerini değişik oranlarda etkiledikleri ifade edilmiştir (Gümüş ve ark., 2021; Gümüş ve ark., 2024; İmİK ve ark., 2024). Diğer taraftan İmİK ve ark. (2023) mısır ve buğday glutenin bağırsak ve ovaryum dokusunda histopatolojik ve immunokimyasal parametreleri ile lipit profili üzerine etkisinin değişken olduğunu bildirmişlerdir.

Karaciğer enzimlerin ve yapısal proteinlerin sentezi, detoksifikasyon, ve metabolik işlevlere katkıda bulunur (Veličković ve ark., 2011). Klinik uygulamada sıklıkla ölçülen yaygın karaciğer enzimleri arasında alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) bulunur. Bu enzimler siroz ve fibroz gibi karaciğer hastalıklarının teşhisi, ciddiyetinin izlenmesi ve prognozunun değerlendirilmesi için gerekli olan hayati biyobelirteçlerdir (Nallagangula ve ark., 2018). Karaciğer enzimlerindeki değişiklikler aynı zamanda ilaca bağlı karaciğer hasarı, oksidatif stres ve diyabet gibi metabolik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (Wang ve ark., 2021; Hsieh ve ark., 2019; Park ve ark., 2013). Ek olarak aminotransferaz olarak nitelendirilen alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzimleri karaciğer fonksiyon anormallikleri olan hastalarda seviyeleri yükseldiğinden karaciğer hasarının önemli göstergeleridir (Chen ve ark., 2022). Enzim seviyelerindeki anormallikler altta yatan karaciğer rahatsızlıklarına işaret edebilir. Hastalar için en uygun tedavi prosedürünü belirlemek için karaciğer enzim sonuçlarını diğer klinik bulgularla birlikte yorumlamak önemlidir.

Beslenmenin metabolizmaya olan etkisinin belirlenmesinde kullanılan en etkin yollarından biri serum dokusundaki parametrelerin incelenmesi gelmektedir. Bu çalışmada dişi ve erkek ratların diyetine katılan buğday gluteni, mısır gluteni ve soya küspesinin serum dokusundaki karaciğer enzimleri ve lipit profili üzerine metabolik etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Yöntem

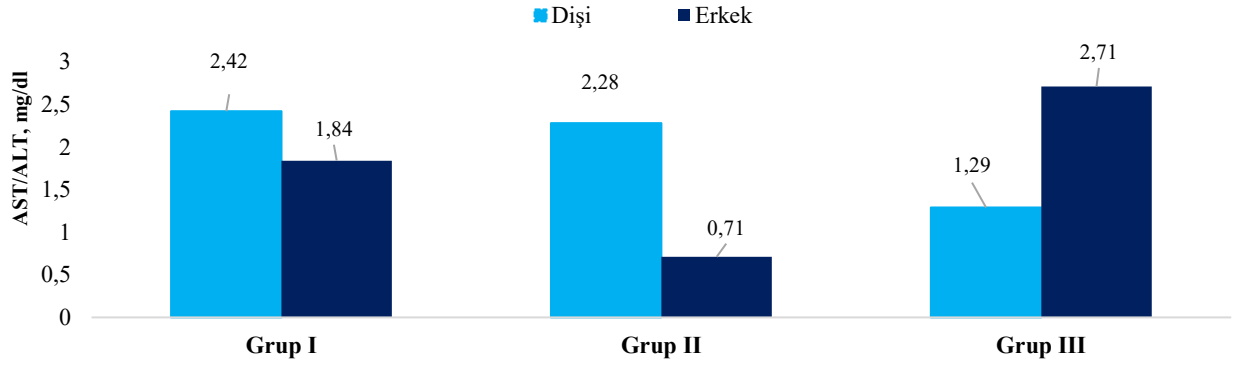
### *Etik Kurul, Deney Hayvanları ve Gruplar*

Çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezinde üretilen 24 adet dişi ve 24 adet erkek olmak üzere toplam 48 adet Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Hayvanların beslenmesinde izonitrojenik ve izokalorik olarak eşit oranda besin maddesi kapsayacak şekilde yem bileşimi düzenlendi.

Çizelge 1. Ratlarda farklı protein kaynaklarını içeren konsantre yemlerin bileşimi, %.

Table 1. Composition of concentrate feeds containing different protein sources in rats, %.

Yem Ham Maddeleri, %	Gruplar		
	Grup I	Grup II	Grup III
Buğday Kepeği	3,24	1,8	3,50
Yulaf, %11 HP	62,11	68	64,00
Ayçiçeği Küspesi, %28 HP	6	13	13
Mısır Gluteni, %62 HP	-	-	17
Buğday Gluteni, %75 HP	-	24,85	-
Soya Küspesi, %51 HP	24,85	-	-
Hayvansal Yağ	2,8	2,2	1,5
Vitamin-Mineral Karması	1,00	1,00	1,00
Yemin Besin Değerleri			
Ham Protein,%	22,0	22,0	22,0
Metabolik Enerji, kkal/kg	2.598	2.599	2.657
Kalsiyum%	0,14	0,15	0,11
Metionin+Sistein,%	0,68	0,66	0,83
Lizin,%	1,15	1,17	0,63



Şekil 1. Çalışmada kullanılan dişi ve erkek ratlarda farklı protein kaynaklarının De Ritis oranına etkileri.  
Figure 1. Effects of different protein sources on De Ritis rate in male and female rats used in the study.

Çalışmada protein kaynağı olarak rasyon içerisinde Grup I’de soya küspesi, Grup II’de buğday gluteni ve Grup III’de ise mısır gluteni katıldı (Çizelge 1). Hayvanlar doğumlarından ortalama 30 günlük yaşa kadar anneleri, 30-60 günlük yaş aralığında ise annelerinden ayrılarak deneme yemleri ile beslendi.

Bu çalışmada kullanılan hayvanların beslenmesi Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde, biyokimyasal analizler ise Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmamızın etik kurul izin belgesi Atatürk Üniversitesine Rektörlüğü, Veteriner Fakültesi Birim Etik Kurulu’nun 27.12.2023 tarih ve 2023/55 sayılı kararı uyarınca onaylandı.

#### Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal parametrelerin saptanabilmesi için alınan kan örnekleri tüplere aktarılarak 15 dk oda ısısında bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri 2 mL’lik eppendorf tüplerine alınarak analiz işlemleri gerçekleştirilene kadar -80°C’de saklandı. Plazma triaçilgliserol, diaçilgliserol, monoaçilgliserol, serbest yağ asidi, kolesterol, fosfolipid, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktiviteleri (düzey) ticari test kitleri (TML, Tam Medikal, Ankara, Türkiye)

kullanılarak Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde (Beckman AU500) ölçüldü.

#### İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Parametreler ile ilgili verilerin analizinde istatistiksel farklılığın olup olmadığını saptamak için tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında farklılığı saptamak için ise Duncan testi uygulandı. Sonuçlar “ortalama± standart hata” olarak verilip, istatistiksel anlamlılık düzeyi P<0,05 olarak belirlendi.

#### Bulgular ve Tartışma

Grupların serum karaciğer enzim parametreleri ve lipid profillerinin istatistiksel analiz değerlendirmeleri sırasıyla Şekil 1, Çizelge 1 ve 2’de gösterilmiştir. Dişi ratlarda AST, ALT, ALP, CK ve LDH enzim düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P>0,05). Erkek ratlarda ise AST enzim düzeyinin Grup I ve Grup III’de benzer olduğu ancak Grup II’ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (P<0,01). ALP enzim düzeyi ise erkek ratlarda Grup II ve III’de benzer olduğu ve Grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (P<0,05).

Çizelge 2. Rasyona eklenen farklı protein kaynaklarının karaciğer enzim parametreleri üzerine etkisi.

Table 2. Effects of different protein sources added to the diet on liver enzyme parameters.

Cinsiyet	Parametreler	Gruplar			P değeri
		Grup I	Grup II	Grup III	
Dişi	AST	482,000±40,200	450,000±40,299	424,000±31,401	0,565
	ALT	199,000±61,188	197,000±33,407	329,000±59,110	0,171
	ALP	222,200±44,339	204,200±34,913	193,400±7,461	0,825
	CK	112,800±30,538	138,000±46,771	213,000±30,619	0,177
	LDH	563,800±19,363	525,200±21,493	511,200±24,318	0,250
Erkek	AST	432,000±38,936 <sup>a</sup>	226,000±32,924 <sup>b</sup>	390,000±34,843 <sup>a</sup>	0,004
	ALT	235,000±33,853	319,000±72,966	144,250±67,864	0,178
	ALP	233,200±30,704 <sup>b</sup>	318,000±16,398 <sup>a</sup>	324,600±17,011 <sup>a</sup>	0,024
	CK	131,250±59,927	194,000±31,334	138,000±46,771	0,624
	LDH	492,400±27,367	475,000±33,963	567,200±40,728	0,175

Bütün değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=8). <sup>a, b</sup>: Aynı satırda farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir (P<0,05). AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz, ALP: alkalen fosfataz, CK: Kreatin Kinaz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

Çizelge 3. Çalışmada kullanılan ratların serum örneklerinin yağ asidi profilleri.

Table 3. Fatty acid profiles of serum samples of rats used in the study.

Cinsiyet	Gruplar	MAG	DAG	TAG	SYA	F1	Kol
Dişi	Grup I	6,532±0,709	7,578±0,769	45,416±2,497	22,808±2,030 <sup>a</sup>	11,868±1,460	5,800±0,354
	Grup II	6,344±0,821	6,980±0,977	49,934±3,301	16,974±1,379 <sup>b</sup>	14,130±1,461	5,642±0,381
	Grup III	5,896±0,461	6,296±0,696	49,802±2,005	19,540±0,572 <sup>ab</sup>	12,186±1,042	6,278±0,498
	P değeri	0,798	0,560	0,419	0,046	0,455	0,547
Erkek	Grup I	5,846±0,200	7,446±0,549	49,994±1,601	17,074±2,284	13,632±2,420	6,606±0,522
	Grup II	6,236±0,633	7,366±0,716	53,224±3,017	15,398±1,492	12,068±1,053	5,704±0,503
	Grup III	6,316±0,523	6,186±0,323	51,178±2,286	16,026±1,853	13,542±1,201	6,750±0,508
	P değeri	0,771	0,237	0,634	0,823	0,764	0,326

Bütün değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=8). <sup>a, b</sup>: Aynı satırda farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir (P<0,05). TAG: Triaçilgliserol, SYA: Serbest yağ asidi, Kol: Kolesterol, DAG: Diaçilgliserol, MAG: Monoaçilgliserol; F1: Fosfolipit

Dişi ve erkek ratlarda TAG, KOL, DAG, MAG ve F1 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı değişiklikler belirlenmedi (P>0.05). Dişi ratlarda serbest yağ asidi seviyesi istatistiksel olarak en düşük Grup II'de, en yüksek ise Grup I'de tespit edildi (P<0.05). Ancak dişi ratların aksine erkek ratlarda serbest yağ asidi seviyesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (P>0.05).

Birçok metabolik faaliyetin gerçekleştiği ve hayati fonksiyonlara sahip olan karaciğer dokusu yaşam için büyük önem taşımaktadır. Karaciğer glikojen depolama, eritrosit üretimi, protein ve plazma sentezi, detoksifikasyon ile hormon ve enzim üretimi gibi fonksiyonlara sahiptir. Birçok karaciğer enzimi hepatositlerde yapıldıktan sonra depo edilerek buradan salınmakta ve vücut hasarı durumunda kana karışmaktadır. Bazı hastalıklarda ve toksik madde alımı sonrasında karaciğer fonksiyonunu gösteren enzim seviyelerindeki artış, karaciğerin normal veya anormal durumu hakkında bilgi vererek hastalığın tahmini ve yorumlanmasına yardımcı olur. Kas hasarı ve metabolik bozukluklarda AST, ALT ve GGT enzimlerinin kandaki seviyelerindeki artış hasarın boyutunu göstermesi açısından önemlidir (Kalas ve ark., 2021). Bu nedenle karaciğer enzimleri karaciğer fonksiyonu ve sağlığının önemli göstergeleridir.

Aminotransferaz karbonhidrat ve nitrojen metabolizmasında amino ve ketoasitlerin birbirine dönüşümünde rol alır. ALT sitozolik enzim olup karaciğer, böbrek ve iskelet kasında yer alır. AST ise hem sitozolik hem de mitokondriyal izoenzim olup karaciğer, akciğer, çizgili kaslar, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur (Kasarala & Tillmann, 2016). Bazı araştırmacılar karaciğer hücre hasarının önemli bir belirteci olan aminotransferaz

düzeyinin sağlıklı bireylerde 30-40 U/L'nin altında olduğu ancak cinsiyet ve vücut kitle indeksine bağlı olarak bu değerler değişebileceğini ifade etmişlerdir (Prati ve ark., 2002; Kim & Wu 2020). Aminotransferaz artışı şiddetine göre 3'e ayrılmakta olup ciddi derecede yükseklik normal değerlerin 15 katından fazla, orta derecede yükseklik normal değerlerin 5-15 kat arasında ve hafif derecede yükseklik normal değerlerin 5 katından daha az yükseklik olarak değerlendirilmektedir (Green & Flamm, 2002). Hafif derecede aminotransferaz yüksekliği karaciğer kaynaklı olarak ALT değerinin baskın olduğu durumda steatoz, akut viral hepatitler, alfa-1-antitripsin eksikliği, Wilson ve Çölyak hastalıklarına; AST değeri baskın ise alkole bağlı karaciğer hastalığı, steatoz ve siroz hastalığına neden olabilir. Ciddi derecede aminotransferaz yüksekliğinde akut viral hepatit, iskemik hepatit, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığına neden olduğu ifade edilmiştir (Akçam, 2016). Karaciğere bağlı şekillenen faktörler dışında hemoliz, miyopati, aşırı egzersiz ve tiroid hastalıkları da yükselmeye neden olabilir (Khatrı ve ark., 2021; Scappaticcio ve ark., 2021). ALT ve AST gibi aminotransferazlar, beslenme müdahaleleri uygulanan veya karaciğer sorunlarıyla karşı karşıya kalan hayvanlarda yaygın olarak izlenir (Dąbrowska ve ark., 2022). Bu enzimler karaciğer fonksiyonunu yansıtır ve hayvanın beslenme durumu, diyet bileşimi gibi faktörlerden etkilenebilir (Dąbrowska ve ark., 2022). Araştırmalar aminotransferaz seviyeleri ile farklı sağlık parametreleri arasında korelasyonlar olduğunu göstermiştir. Yüksek aminotransferaz seviyeleri karaciğer fonksiyon bozuklukları, metabolik bozukluklar ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi

durumlarla ilişkilendirilmiştir (Engelmann ve ark., 2014; Chung ve ark., 2023). Dahası, aminotransferaz seviyeleri karaciğer sağlığının ötesinde çeşitli bağlamlarda araştırılmıştır. Örneğin, tip 2 diabetes mellitus hastalarında ALT ve AST dahil olmak üzere karaciğer enzimlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Chung ve ark., 2023). Broyler diyetlerine katılan Resveratrol ve Kurkimin ekstraktlarının kullanıldığı çalışmada ALT, AST, ALP ve GGT seviyelerinde gruplar arası önemli bir farklılık olmadığı ifade edilmiştir (Gümüş & Özbilgin, 2022). Bu çalışmada dişi ratların diyetlerinde farklı protein kaynaklarının kullanımının AST ve ALT düzeylerine etkisinin olmadığı ancak soya küspesi ve mısır gluteni tüketen erkek ratların olduğu gruplarda AST düzeyinin anlamlı derecede arttığı görüldü ( $P < 0.05$ ). Sonuçlar diyette buğday ve mısır gluteninin yer almasının karaciğerde hücre hasarı ve hücre zarı bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak enzimlerin kana karıştığına göstergesi olarak kabul edilebilir.

Karaciğer enzimlerinin seviyesinin belirlenmesinde transamilazların oranı "De Ritis" katsayısı olarak ifade edilerek hastalıkların tanısında da kullanılmaktadır. İlk kez 1957 yılında Fernando De Ritis tarafından tanımlanarak serum düzeyinde AST'nin ALT seviyesine bölünmesi ile hesaplanmıştır (Botros & Sikaris, 2013). Kandaki yüksek AST ve ALT seviyeleri karaciğer hasarına veya hastalığına işaret edebilir. AST karaciğer, kalp, kaslar ve böbrekler de dâhil olmak üzere vücudun çeşitli dokularında bulunurken, ALT esas olarak karaciğerde bulunur. Bu nedenle De Ritis oranı, karaciğerin yüksek karaciğer enzimlerinin birincil kaynağı olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. De Ritis katsayısının 1'den küçük olması akut karaciğer hastalıkları, kolestatik sarılık, hepatit C hastalığını (Torkadi ve ark., 2014; Bakır ve ark., 2021) düşündürürken 1'den büyük olması ise siroz ve alkolik hepatitin göstergesidir (Rigopoulou ve ark., 2021; Sharma, 2022). De Ritis katsayısı hastanın yaşayabileceği spesifik karaciğer hastalığı hakkında bilgi edinilmesini, tedavi ve yönetim stratejilerinin oluşturulmasını sağlar. Parmar ve ark. (2016) karaciğer hastalığı bulunan 102 kişinin incelenen kayıtlarında De Ritis oranının alkole bağlı karaciğer ve alkol dışı yağlı karaciğer (NAFLD) bozukluklarında anlamlı derecede arttığını ifade etmişlerdir. Mo ve ark., (2022) hepatoselüler karsinomlu hastalarda yaptıkları çalışmada, De Ritis oranının 2'den büyük olmasının ölüm riski artışıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada diyette buğday gluteni yer alan ratlarda De Ritis oranının dişilerde 2'den büyük olmasına rağmen erkeklerde 1'den düşük olduğu görüldü. Diğer yandan diyette mısır gluteni bulunduğunda De Ritis oranının dişilerde 2'den düşük, erkeklerde ise 2'den büyük olduğu tespit edildi.

İskelet ve kalp kası hasarının tespit edilebilmesi yönünde yapılan çalışmalarda başta kreatin kinaz (CK) ve alt izoformları olmak üzere miyoglobin, AST, laktat dehidrojenaz (LDH), beyin natriüretik peptid (BNP), atrial natriüretik peptid (ANP), karbonik anhidraz, troponin ve kas yapı proteinleri yaygın olarak kullanılan yapılardır. CK, hayvanlarda çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan önemli bir enzimdir. Ancak CK, kas hasarı veya stres durumlarında kana sızabilir ve bu nedenle kan testlerinde yüksek seviyelerde tespit edilebilir. CK'nın yüksek seviyeleri kas ağrısı, güçsüzlük, kas hasarı ve rabdomyoliz

gibi durumların bir işareti olabilir (Koçer ve ark., 2016). Ayrıca CK seviyeleri egzersize bağlı iskelet ve kalp kası hasarı gibi durumların belirlenmesinde de kullanılabilir (Hazar, 2004; Şahin ve ark., 2014). Araştırmalar CK düzeylerinin farklı faktörlerden ve koşullardan etkilenebileceğini göstermiştir. İskelet kasının sarkomaya dönüşümü üzerine yapılan bir çalışmada kreatin, fosfokreatin ve kreatin kinaz izoformlarının seviyelerinin malignitenin ilerlemesiyle birlikte azaldığı, sarkom gelişiminin son aşamasında ise çok düşük seviyelere ulaştığı bildirilmiştir (Patra ve ark. 2008). İskelet kasında oluşan tahribatı değerlendirmek için kullanılan bir diğer enzim ise laktat dehidrojenaz (LDH)'dir. LDH hem hayvanlarda hem de insanlarda bulunan ve çeşitli metabolik süreçlerde önemli bir rol oynayan çok önemli bir enzimdir. Bu enzim hücrelerde laktatın piruvata dönüşümünde rol oynar. Bunun yanı sıra LDH seviyeleri hematolojik hastalıkların, böbrek fonksiyon bozukluklarının ve diğer tıbbi durumların değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilir (Töret ve ark., 2019). Krom (IV)'a maruz kalan ratlarda görülen yüksek LDH seviyesi karaciğer hasarına işaret eden hepatotoksik etkilerle ilişkilendirilmiştir (Soudani ve ark., 2011). Ayrıca Mitra ve ark. (2019) melatoninin ratlarda kadmiyum tarafından indüklenen oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada karaciğerde LDH aktivitesinde artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar, LDH'in karaciğerdeki rolü ve potansiyel etkileri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Ancak yaptığımız çalışmada erkek ve dişi ratlarda farklı protein kaynakları (buğday gluteni, mısır gluteni ve soya küspesi) ile beslenmenin CK ve LDH düzeylerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı görüldü.

Karaciğer lipidlerinin metabolik fonksiyonları, vücuttaki lipid dengesinin sağlanması ve enerji üretimi için kritik öneme sahiptir (Lyu ve ark., 2022). Lipid metabolizmasındaki bozulmalar hepatik steatoz gibi durumları tetikleyebilir ve karaciğer hastalıklarının gelişmesine neden olabilir (Lu & Hooi, 2017). Bu nedenle lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve karaciğerdeki lipid homeostazının korunması genel sağlık için çok önemlidir. Johny ve ark. (2020) Atlantik somonlarında yaptıkları bir çalışmada diyete eklenen buğday gluteninin beslenme stresine neden olduğu, bağırsak ve karaciğer sağlığını olumsuz yönde etkileyerek insanlardaki gluten hassasiyetine benzer semptomlara yol açabileceğini bildirmişlerdir. Avrupa levreklerinde diyette balık unu yerine %40 oranında buğday gluteni kullanıldığında triaçilgliserol düzeyi fosfolipit ve kolesterol düzeylerinde önemli derecede azaldığını, %30 oranında kullanıldığında ise fosfolipit düzeyinde artış olmasına karşılık triaçilgliserol ve kolesterol düzeyinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Messina ve ark., 2013). Romarheim ve ark. (2008) gökkuşağı alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) diyette yer alan balık ununun %50 oranında soya küspesiyle değiştirilmesinin plazma kolesterol ve triaçilgliserol seviyelerini azalttığı ifade edilmiştir. Ratlarda diyette buğday gluteninin lipid metabolizmaya etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada toplam lipid, fosfolipid, kolesterol ve trigliserit seviyelerinin ölçümleri sonucunda lipitlerin sentezlenmesinde konusunda daha yüksek hepatik kapasiteye sahip olduklarını ifade etmişlerdir (Mokady & Einav, 1978). Gümüş ve ark.

(2022) ratlarda yaptıkları çalışmada diyetle mısır gluteninin serum kolesterol ve HDL düzeyini önemli ölçüde azaltırken buğday gluteninin trigliserit ve VLDL seviyelerini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada buğday gluteni ile beslenen dişi ratlarda serbest yağ asitleri seviyesini anlamlı derecede düşük bulunması diyetle kullanılan buğday ve mısır gluteninin ratlarda lipid profilini kısmen etkilediğinin göstergesi olarak ifade edilebilir.

Dişi ratların diyetine protein kaynağı olarak katılan soya küspesi, mısır ve buğday gluteninin karaciğer enzim seviyelerine etkisinin benzer olduğu görülürken, erkek ratlarda AST ve ALP oranlarını önemli derecede etkilediği görülmüştür. Dişi ve erkek ratların "De Ritis" seviyelerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Dişi ratların De Ritis seviyesi Grup II ve III'de yüksek bulunurken, erkek ratlarda Grup III'de daha yüksek bulunmuştur. Erkek ratlarda benzer serum lipid seviyeleri gözlenmesine rağmen dişi ratlarda serbest yağ asidi profilinin önemli derecede farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan diyetle yer alan protein profilinin karaciğer enzim ve lipid profili üzerine etkisinin sınırlı olduğu, ancak De Ritis seviyelerinin cinsiyete göre değiştiği belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgular diyet ile ilgili yapılacak çalışmalarda cinsiyetin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

## Kaynaklar

- Akçam, M. (2016). Transaminaz yüksekliği olan çocuklarda klinik yaklaşım. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(Çocuk Özel Sayısı), 26-33.
- Bakır, A., Güney, M., Erdal, H., Yavuz, Ö., Günal, A., Gülşen, M., & Yavuz, M. T. (2021). Assessment of the performances of hepatitis C virus viral markers, age-platelet index and aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio scores, in predicting liver histopathology. *Turkish Journal of Internal Medicine*, 3(1), 6-12. <https://doi.org/10.46310/tjim.825814>
- Block, H. C., Macken, C., Klopfenstein, T. J., Erickson, G. E., & Stock, R. (2005). Optimal wet corn gluten and protein levels in steam-flaked corn-based finishing diets for steer calves. *Journal of Animal Science*, 83(12), 2798-2805. <https://doi.org/10.2527/2005.83122798x>
- Botros, M., & Sikaris, K. A. (2013). The de ritis ratio: the test of time. *The Clinical Biochemist Reviews*, 34(3), 117.
- Cabanillas, B. (2020). Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(15), 2606-2621. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1651689>
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17, 1-20. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
- Can M.B., İmik H., Kapakin Terim K.A. (2024). Effects of wheat and corn gluten on growth performance, histopathologic and autoimmune metabolism of entero-hepatic tissue in lambs. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, (In Press).
- Chen, W., Wang, W., Zhou, L., Zhou, J., He, L., Li, J., Xu, X., Wang, J., & Wang, L. (2022). Elevated AST/ALT ratio is associated with all-cause mortality and cancer incident. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(5), e24356. <https://doi.org/10.1002/jcla.24356>
- Chung, J., Acharya, D., Singh, J. K., & Sakong, J. (2023). Association of blood mercury level with liver enzymes in Korean adults: an analysis of 2015–2017 Korean national environmental health survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3290. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043290>
- Dąbrowska, K., Zaczek, Z., Zlotogórska, K., Majewska, K., Kaczanowska, J., & Sobocki, J. (2022). Activity of aminotransferases as a marker of liver injury in home parenteral nutrition patients. *Clinical and Experimental Hepatology*, 8(2), 132-138. <https://doi.org/10.5114/ceh.2022.115124>
- Engelmann, G., Hoffmann, G. F., Grulich-Henn, J., & Teufel, U. (2014). Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: a marker of early onset non alcoholic fatty liver disease. *Hepatitis Monthly*, 14(4). <https://doi.org/10.5812/hepatmon.14112>
- Freire, R., Fernandes, L., Silva, R. B., Coelho, B. S., Araújo, L., Ribeiro, L. S., Andrade, J. M. O., Lima, P. M. A., Araújo, R. S., Santos, S. H. S., Coimbra, C. C., Cardoso, V. N., & Alvarez-Leite, J. I. (2015). Wheat gluten intake increases weight gain and adiposity associated with reduced thermogenesis and energy expenditure in an animal model of obesity. *International Journal of Obesity*, 40(3), 479-486. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.204>
- Gümüş, R., Ercan, N., & İmik, H. (2022). Ratlarda Rasyona Katılan Glütenerin Serum Lipid Profili Üzerine Etkisi. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi*, 2(1), 72-77.
- Gümüş, R., & Özbilgin, A. (2022). Effects of Resveratrol and Curcumin Extracts Added to Broiler Diet on Biochemical Parameters and Liver Enzymes in Serum. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(3), 434-439. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v10i3.434-439.5041>
- Gümüş, R., Terim Kapakin, K. A., Manavoğlu Kirman, E., Bolat, İ., İmik, A., & Ercan N. (2024). The effect of adding wheat and corn gluten to the diet of rats on the autoimmune and histopathological parameters in the intestine and liver. *Rev. Cient. FCV-LUZ*, 34(1):9. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021210256>
- Gümüş, R., Uslu, S., Aydoğdu, U., İmik, A., & Ekici, M. (2021). Investigation of the effects of glutens on serum interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels and the immunohistochemical distribution of CD3 and CD8 receptors in the small intestine in male rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64, e21210256. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021210256>
- Green, R. M., & Flamm, S. (2002). AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*, 123(4), 1367-1384. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36061>
- Hazar, S. (2004). Egzersize bağlı iskelet ve kalp kasi hasari. Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu. *Spor metre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 119-126. [https://doi.org/10.1501/sporm\\_0000000141](https://doi.org/10.1501/sporm_0000000141)
- Herrera, M. J., Hermoso, M. A., & Quera, R. (2009). An update on the pathogenesis of celiac disease. *Revista Medica de Chile*, 137(12), 1617-1626.
- Hsieh, A., Adelstein, S., McLennan, S. V., Williams, P. F., Chua, E. L., & Twigg, S. M. (2019). Liver enzyme profile and progression in association with thyroid autoimmunity in graves' disease. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 2(4). <https://doi.org/10.1002/edm2.86>
- Iversen, R., & Sollid, L. M. (2023). The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 18, 47-70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>

- Johny, A., Berge, G. M., Borgevik, A. S., Krasnov, A., Ruyter, B., Fæste, C. K., & Østbye, T. K. (2020). Sensitivity to dietary wheat gluten in atlantic salmon indicated by gene expression changes in liver and intestine. *Genes*, 11(11), 1339. <https://doi.org/10.3390/genes11111339>
- İmik, A., Gezer, C., & Terim Kapakin, K. A. (2024). Investigation of the Effect of Wheat and Corn Gluten on Inflammation, Transglutaminase, Gliadin and Ig A Levels in Healthy Rat Intestines. *Veterinary Sciences and Practices*. AUJVS-2023-49-190, In Press
- İmik, H., Kapakin, K. A. T., Karabulutlu, Ö., Gümüş, R., Çomaklı, S., & Özkaraca, M. (2023). The Effects of Dietary Wheat and Corn Glutens on the Histopathological and Immunohistochemical Structure of the Ovarian Tissue and Serum and Ovarian Tissue LH and FSH Levels and Lipid Profiles in Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 66: e23210726. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2023210726>
- Kalas, M. A., Chavez, L., Leon, M., Taweeseed, P. T., & Surani, S. (2021). Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World Journal of Hepatology*, 13(11), 1688. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1688>
- Kasarala, G., & Tillmann, H. L. (2016). Standard liver tests. *Clinical Liver Disease*, 8(1), 13-18. <https://doi.org/10.1002/cld.562>
- Khatri, P., Neupane, A., Sapkota, S. R., Bashyal, B., Sharma, D., Chhetri, A., Chirag, K. C., Banjade, A., Sapkota, P., & Bhandari, S. (2021). Strenuous exercise-induced tremendously elevated transaminases levels in a healthy adult: A diagnostic dilemma. *Case Reports in Hepatology*, Article ID 6653266. <https://doi.org/10.1155/2021/6653266>
- Kim, J. V., & Wu, G. Y. (2020). Body building and aminotransferase elevations: a review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 8(2), 161. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00005>
- Koçer, M., Avcı, A., & Satar, S. (2016). Rabdomiyoliz. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(23783), 586-607. <https://doi.org/10.17827/aktd.253567>
- Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*, 160(1), 63-75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
- Lu, G., & Hooi, S. C. (2017). Lipid metabolism in liver cancer. *Updates in Liver Cancer*, 49-67. <https://dx.doi.org/10.5772/64993>
- Lyu, W., Xiang, Y., Wang, X., Li, J., Yang, C., Yang, H., & Xiao, Y. (2022). Differentially expressed hepatic genes revealed by transcriptomics in pigs with different liver lipid contents. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2022/2315575>
- Marietta, E. V., David, C. S., & Murray, J. A. (2011). Important lessons derived from animal models of celiac disease. *International Reviews of Immunology*, 30(4), 197-206. <https://doi.org/10.3109/08830185.2011.598978>
- Marietta, E. V., & Murray, J. A. (2012). Animal models to study gluten sensitivity. *Seminars in Immunopathology*, 34(4), 497-511. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0315-y>
- Messina, M., Piccolo, G., Tulli, F., Messina, C. M., Cardinaletti, G., & Tibaldi, E. (2013). Lipid composition and metabolism of European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) fed diets containing wheat gluten and legume meals as substitutes for fish meal. *Aquaculture*, 376, 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2012.11.005>
- Mitra, E., Bhattacharjee, B., Pal, P. K., Ghosh, A. K., Mishra, S., Chattopadhyay, A., & Bandyopadhyay, D. (2019). Melatonin protects against cadmium-induced oxidative damage in different tissues of rat: a mechanistic insight. *Melatonin Research*, 2(2), 1-21. <https://doi.org/10.32794/mr11250018>
- Mo, Q., Liu, Y., Zhou, Z., Li, R., Gong, W., Xiang, B., Tang, W., & Yu, H. (2022). Prognostic value of aspartate transaminase/alanine transaminase ratio in patients with hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Frontiers in Oncology*, 12, 876900. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.876900>
- Mokady, S., & Einav, P. (1978). Effect of dietary wheat gluten on lipid metabolism in growing rats. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 22(3), 181-189. <https://doi.org/10.1159/000176214>
- Nallagangula, K. S., Nagaraj, S. K., Lakshmaiah, V., & Muninarayana, C. (2018). Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Science OA*, 4(1), FSO250. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0083>
- Park, T. J., Hwang, J., Go, M. J., Lee, H., Jang, H. B., Choi, Y., Kang, J. H., Park, K. H., Choi, M., Song, J., Kim, B., & Lee, J. (2013). Genome-wide association study of liver enzymes in Korean children. *Genomics Inform*, 11(3), 149. <https://doi.org/10.5808/gi.2013.11.3.149>
- Parmar, K. S., Singh, G. K., Gupta, G. P., Pathak, T., & Nayak, S. (2016). Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 5(9), 1783. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2016.24122015322>
- Patra, S., Bera, S., Roy, S. S., Ghoshal, S., Ray, S., Basu, A., Schlattner, U., Wallimann, T., & Ray, M. (2008). Progressive decrease of phosphocreatine, creatine and creatine kinase in skeletal muscle upon transformation to sarcoma. *The FEBS Journal*, 275(12), 3236-3247. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06475.x>
- Prati, D., Taioli, E., Zanella, A., Torre, E. D., Butelli, S., Del Vecchio, E., Vianello, L., Zanuso, F., Mozzi, F., Milani, S., Conte, D., Colombo, M., & Sirchia, G. (2002). Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Annals of Internal Medicine*, 137(1), 1-10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006>
- Rigopoulou, E. I., Gatselis, N., Arvaniti, P., Koukoulis, G. K., & Dalekos, G. N. (2021). Alcoholic liver disease and autoimmune hepatitis: Sometimes a closer look under the surface is needed. *European Journal of Internal Medicine*, 85, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.024>
- Rojas, O. J., Liu, Y. Y., & Stein, H. (2013). Phosphorus digestibility and concentration of digestible and metabolizable energy in corn, corn coproducts, and bakery meal fed to growing pigs. *Journal of Animal Science*, 91(11), 5326-5335. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6324>
- Romarheim, O. H., Skrede, A., Penn, M., Mydland, L. T., Krogdahl, Å., & Storebakken, T. (2008). Lipid digestibility, bile drainage and development of morphological intestinal changes in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed diets containing defatted soybean meal. *Aquaculture*, 274(2-4), 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2007.11.035>
- Scappaticcio, L., Longo, M., Maiorino, M. I., Pernice, V., Caruso, P., Esposito, K., & Bellastella, G. (2021). Abnormal liver blood tests in patients with hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 31(6), 884-894. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0715>
- Sharma, P. (2022). Value of liver function tests in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(3), 948-964. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.11.004>
- Soudani, N., Bouaziz, H., Sefi, M., Chtourou, Y., Boudawara, T., & Zeghal, N. (2011). Toxic effects of chromium (vi) by maternal ingestion on liver function of female rats and their suckling pups. *Environmental Toxicology*, 28(1), 11-20. <https://doi.org/10.1002/tox.20692>

- Şahin, H. H. K., Yavsan, M., Toker, A., Tasyurek, E., Tosun, M., Teke, T., Uzun, K., & Dülger, H. (2014). The assessment of effects of noninvasive mechanical ventilation application on markers of muscle injury and ischemia. *European Journal of Basic Medical Sciences*, 4(2), 29-36. <https://doi.org/10.15197/sabad.2.4.06>
- Toret, E., Kar, Y. D., Turhan, A. B., Özdemir, Z. C., & Özcan, B. Ö. R. (2020). Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42(3), 296-300. <https://doi.org/10.20515/otd.540255>
- Torkadi, P. P., Apte, I. C., & Bhute, A. K. (2014). Biochemical evaluation of patients of alcoholic liver disease and non-alcoholic liver disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29, 79-83. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0310-7>
- Urrego, M. I. G., Pedreira, R. S., Santos, K. d. M., Ernandes, M. C., Santos, J. P. F., Vendramini, T. H. A., Eberlin, M. N., Balieiro, J. C. d. C., Pontieri, C. F. F., & Brunetto, M. A. (2021). Dietary protein sources and their effects on faecal odour and the composition of volatile organic compounds in faeces of french bulldogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 105(S1), 65-75. <https://doi.org/10.1111/jpn.13605>
- Van den Broeck, H. C., de Jong, H. C., Salentijn, E. M., Dekking, L., Bosch, D., Hamer, R. J., Gilissen J. W. J., Van der Meer, M., & Smulders, M. J. (2010). Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *Theoretical and Applied Genetics*, 121, 1527-1539. <https://doi.org/10.1007/s00122-010-1408-4>
- Veličković, D., Milenković, S., & Stojanović, D. (2011). Enzymochemical and biochemical changes in the liver of rats induced by furfural. *Acta Medica Medianae*, 50(2), 34-38. <https://doi.org/10.5633/amm.2011.0206>
- Wang, S., Xu, Q., Qu, K., Wang, J., & Zhou, Z. (2021). Cyp1a2 polymorphism may contribute to agomelatine-induced acute liver injury. *Medicine*, 100(45), e27736. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000027736>