T.C
ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FRUKTOZ İLE NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Achillea biebersteinii* EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TÜLAY YELTEKİN

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

2017

T.C

ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FRUKTOZ İLE NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Achillea biebersteinii* EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Tülay YELTEKİN

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez 03/02/2017 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

ÜYE (BAŞKAN)

Yrd. Doç. Dr. Sebile AZIRAK

ÜYE

Prof. Dr. Ramazan GÜRBÜZ

Enstitü Müdür V.

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.
Proje No: FBEYL/2014-0007

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

FRUKTOZ İLE NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Achillea biebersteinii* EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Tülay YELTEKİN

Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Mehmet GÜVENÇ
Yıl: 2017 Sayfa sayısı: 70

Jüri : Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ
: Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ
: Yrd. Doç. Dr. Sebile AZIRAK

Bu çalışmada *Achillea biebersteinii* ekstraktının fruktoz ile nonalkolik karaciğer yağlanması meydana getirilen sıçanların karaciğer dokusundaki biyokimyasal etkileri araştırılmıştır. Kolesterol, malondialdehit (MDA), yağ asitleri kompozisyonu, A, D, E, K vitamin düzeyleri belirlenmiştir. Çalışmada 200-250 gr ağırlığında rastgele seçilen 28 adet yetişkin erkek Wistar albino sıçan 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol (K), Fruktoz (F), *Achillea biebersteinii* ekstraktı (AB), Fruktoz+ *Achillea biebersteinii* ekstraktı (F+AB) (konbinasyon). Her grupta 7 sıçan konulmuştur. Kontrol grubu standart diyetle beslenmiştir. Fruktoz (F) grubuna 7 hafta boyunca içme suyunda % 50'lik (v/w) fruktoz uygulanmıştır. F+AB grubuna % 50'lik (v/w) fruktoz içme suyunda + *Achillea biebersteinii* 4 ml/kg olarak gavajla verilmiştir. Karaciğer dokusunda palmitik asit (16:0) düzeyinin kontrole göre F ve F+AB gruplarında, Palmitoleik asit (16:1, n-9) F ve F+AB kontrol'e göre arttığı saptanmıştır ($p<0.001$). Araşidonik asit (20:4, n-6) değeri kontrole göre F ve F+AB grubunda istatistiksel olarak azalmıştır ($p<0.001$). Karaciğer dokusundaki Retinol kontrole göre F grubunda azalma saptanmıştır ($p<0.001$) ve F+AB grubunda artış saptanmıştır ($p<0.01$). K_1 vitamininin düzeyi kontrole göre F ve F+AB grubunda artış saptanmıştır ($p<0.001$). Vitamin D_3 düzeyinde F ve F+AB gruplarında belirgin düzeyde azalma saptanmıştır ($p<0.001$). Fruktozla nonalkolik karaciğer yağlanması oluşturulan sıçanlarda *Achillea biebersteinii* bitki ekstraktının kolesterol, glutatyon (GSH), ADEK vitaminleri ve yağ asitleri üzerinde farklı düzeylerde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik karaciğer, NAFLD, Fruktoz, Oksidatif stres, *Achillea biebersteinii*, yağ asiti bileşimi, α-tokoferol.

ABSTRACT

MSc THESIS

THE EFFECT OF *Achillea biebersteinii* EXTRACT ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RATS WITIH FRUCTOSE AND NONALCHOLIC LIVER LIPIDS

Tülay YELTEKİN
Adıyaman University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor : Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ
Year: 2017 Number of pages: 70

Jury : Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ
: Asst. Prof. Dr. Mehmet GÜVENÇ
: Asst. Prof. Dr. Sebile AZIRAK

In this study, biochemical effects of *Achillea biebersteinii* extract on liver tissue of fructose induced on nonalcoholic fatty liver were investigated. Cholesterol, malondialdehyde (MDA), fatty acid composition, A, D, E, K vitamin levels were determined. In the study, 28 adult male Wistar albino rats randomly selected at a weight of 200-250 gr were divided into 4 groups. Control (K), Fructose (F), *Achillea biebersteinii* extract AB and Fructose + *Achillea biebersteinii* extract (F+AB). Seven rats were placed in each group. The control group was fed with the standart diet. Fructose application (F) group was administered 50% (v/w) in drinking water for 7 weeks. F+AB group was given gavage in 50% (v/w) fructose drinking water+ *Achillea biebersteinii* extract 4 ml/kg. Palmitic acid (16:0) level in liver tissue increased in F and F+AB groups compared to Palmitoleic acid (16:1, n-9) F and F+AB control groups compared to control ($p<0.001$). Value of arachidonic acid (20:4, n-6) was statistically decreased in the F and F + AB group compared to the control ($p <0.001$). There was a decrease in F group ($p<0.001$) and an increase in F+AB group ($p<0.01$) compared to Retinol control in liver tissue. There was an increase in F and F+AB groups compared to the vitamin K_1 level of control ($p<0.001$). Significant declining ($p<0.001$) was observed in the F and F+AB groups at vitamin D_3 level, in this study we determined that *Achillea biebersteinii* plant extract have different effect on levels of cholesterol, glutathione (GSH), ADEK vitamins and fatty acids of fructose induced nonalcoholic liver.

Key Words: Nonalcoholic liver diesease, Fructose, Oxidative stress, *Achillea biebersteinii*, fatty acid composition, α-tocopherol

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında deneyimlerini, bilgi birikimini benden esirgemeyen, ileriye dönük adımlar atmam için bana fırsat veren ve yardımlarını benden esirgemeyen Danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ' e, Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ'a, Prof. Dr. Kazım ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU'ya, Doç. Dr. Cemal ORHAN'a, Doç. Dr. M. Zülfü YILDIZ'a, çalışma arkadaşlarım İbrahim DOĞAN ve İsmail GENÇ'e, çalışmalarım esnasında desteğini esirgemeyen M. Kevser FURKAN'a, eğitim hayatım boyunca bana destek veren çok değerli ailem Abdullah YELTEKİN ve H. Gül YELTEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER **SAYFA**

ÖZET……i

ABSTRACT……ii

TEŞEKKÜR ... iii

İÇİNDEKİLER ... iv

SİMGELER VE KISALTMALAR ... vii

ŞEKİLLER DİZİNİ ... ix

ÇİZELGELER DİZİNİ ... x

1. GİRİŞ ... 1

2. GENEL BİLGİLER ... 6

2.1. Epidemiyoloji ... 6

2.2. Etiyoloji ... 7

2.3.Histoloji ... 10

2.3.1. Yağlanma (Steatoz) ... 10

2.3.2. İnflamasyon ... 10

2.3.3. Fibrozis ... 11

2.4. ADKY'de Lezyonların Derecelendirilmesi ve Evrelendirilmesi ... 11

2.4.1. Derece: hafif ... 11

2.4.2. Derece: orta ... 11

2.4.3. Derece: şiddetli ... 12

2.5. Patogenez ... 12

2.6. Tanı ... 13

2.7. Tedavi ... 14

2.7.1. Yaşam tarzı değişiklikleri (Fiziksel aktivite ve kilo kaybı) ... 15

2.7.2. Medikal tedavi ... 15

2.8. Fruktoz ... 17

2.8.1. Organizmanın fruktoz gereksinimi ... 18

2.8.2. Fruktoz metabolizması ... 18

2.8.3. Karaciğerdeki glukoz ve fruktoz metabolizmalarının karşılaştırılması ... 19

2.8.4. Fruktoz ve insülin ilişkisi ... 20

2.9. *Achillea biebersteinii* Afan. Türleri (*Achillea* sp.) ... 21

2.9.1. *Achillea biebersteinii* Afan. ... 23

2.10. Serbest Radikaller ... 25

2.10.1.Serbest radikallerin etkileri 25
2.10.1.1. Menbran lipitlerine etkileri (lipit peroksidasyonu) 26
2.10.1.2. Karbonhidratlara etkileri 26
2.10.1.3. Proteinlere etkileri 27
2.10.1.4. Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri 27
2.11. Antioksidanlar 27
2.11.1. Doğal antioksidanlar: 29
2.11.1.1. Enzimatik antioksidanlar: 29
2.11.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD): 29
2.11.1.1.2. Katalaz (CAT): 29
2.11.1.1.3. Glutatyon peroksidaz (GPx): 29
2.11.1.1.4. Glutatyon redüktaz: 30
2.11.1.1.5. Glutatyon S-Transferaz (GST): 30
2.11.1.2. Non- enzimatik (Enzimatik olmayan) antioksidanlar 30
2.11.1.2.1. Askorbik asit (C vitamini): 30
2.11.1.2.2. Tokoferoller (E vitamini): 31
2.11.1.2.3. Karotenoidler: 31
2.11.1.2.4. Polifenoller: 31
2.11.1.2.5. Glutatyon 31
2.11.2. Sentetik antioksidanlar 32
2.12. A Vitamini (Retinol) 33
2.13. D Vitamini 33
2.14. K Vitamini 33
2.15. Malondialdehit (MDA) 34
2.16. Yağ Asitleri 34
3. MATERYAL VE METOD 37
3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı 37
3.2. Deney Hayvanlarının Beslenmesi 38
3.3. Kolesterol ve ADEK Vitaminlerinin Analiz Metodu 39
3.4. Lipidlerin Ekstraksiyonu 39
3.5. Yağ asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması 40
3.6. Yağ Asiti Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi 40
3.7. Glutatyon Tayini 41
3.8. MDA (Malondialdehit) Tayini 41

3.9.İstatiksel Analiz 42
4. BULGULAR 43
4.TARTIŞMA VE SONUÇ 49
ÖZGEÇMİŞ: 70

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan association for the study of liver diseases
ACS	: Akut kronik sentrom
ADKY	: Alkol dışı karaciğer yağlanması
ADMA	: Asimetrik dimetil arginin
ADSH	: Steatohepatite
ALT	: Alanin aminotransferaz
aSMA	: a-smooth mucle actin
AST	: Aspartat aminotransferaz
CAT	: Katalaz
Cu-Zn-SOD	: Bakır ve çinko içeren SOD
DPPH	: 2.2 diphenyl-1-picryhydrazyl
eNOS	: Endotel bağımlı nitrik oksit
EVOO	: Sızma zeytinyağı
GİS	: Gastrointestinal sistem
GC	: Gaz kromotografisi
GGT	: Gama glutamin transferaz
GLUT-5	: Glukoz transporter- 5
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutatyon
HFCS-55	: Yüksek fruktoz içeren mısır şurubu
HDL	: Yüksek yoğunluklu protein
HFD	: Yüksek yağlı diet
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
MDA	: Malondialdehit
Mn-SOD	: Manganez iyonu içeren mitokontrial
MUFA	: Tekli doymamış yağ asitleri
NASH	: Nonalkolik steaohepatit
NAYKH	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
RA	: Retinoik asit
RBP4	: Serum retinol bağlayıcı protein 4
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SSS	: Santral sinir sistemi
SOD	: Süperoksit dismutaz
TCA	: Trikloroasetik asit
TG	: Trigliserit
TEO	: Thymus algeriensis uçucu yağ

TNFR1	: Tümör nekrozis faktör alfa reseptör 1
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
WMH	: Serebral beyaz cevher hiperintensite
VKİ	: Vücut kitle indeksi
∑USFA	: Toplam doymamış yağ asiti
∑SFA	: Toplam doymuş yağ asiti
4HNE	: 4-Hidroksinonenal
16:0	: Palmitik asit
18:0	: Stearik asit
18:1, n-9	: Oleik asit
18:2, n-6	: Linoleik asit
18:3, n-6	: γ-Linoleik asit
20:4, n-6	: Araşidonik asit
22:6, n-3	: Dokosaheksaenoik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ **SAYFA**

Şekil 2.1. Glikoz ve fruktoz metabolizmaları……...…..……19

Şekil 2.2. *Achillea biebersteinii* Afan. bitkisinin genel görünümü.…….……..23

Şekil 2.3. Antioksidanlar…….…….…..28

Şekil 2.4. Yağ asitinin genel formülü…….……34

ÇİZELGELER DİZİNİ **SAYFA**

Çizelge 2.1. ADKY'nin sekonder nedenleri……..……...……....…..…9

Çizelge 2.2. NAYKH'ın tanısında önemli ipuçları……..…..…..……...…..……..14

Çizelge 2.3. NAYKH'da kullanılan ilaçlar……..…….……...…..……..15

Çizelge 2.4. Bazı önemli doymuş ve doymamış yağ asitleri…….…….…….….36

Çizelge 3.1. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi……...….....….38

Çizelge 4.1. Yağ asitleri kompozisyonu (%)…….…..…43

Çizelge 4.2. Karaciğer dokusunda bulunan lipofilik vitaminler, GSH ve MDA düzeyleri……....….....47

1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı alkolik yağlı karaciğer hastalığına benzer histolojik özellikler gösterir (Schaffner 1986, Ludwing 1980).

Basit bir yağlanmadan steatohepatite (ADSH) hatta siroza kadar ilerleyebilen geniş spektrumlu bir hastalıktır. İlk kez 1980 yılında Ludwing tarafından alkol dışı steatohepatit terimi anlamlı ölçüde alkol kullanım hikâyesi olmayan 20 hastanın karaciğer biyopsilerinde histolojik olarak steatoz, inflamatuar değişiklikler, fibrozis, Mallory cisimcikleri ve sirozun tespit edilmesi ile kullanılmıştır (Ludwing ve vd. 1980).

Aynı hastalık için kullanılan yağlı karaciğer hepatiti, diyabet hepatiti, nonalkoloik Laennec hastalığı, alkol benzeri karaciğer hastalığı gibi buna benzer terimler kullanılmıştır. Günümüzde ise en çok tercih edilen alkol dışı karaciğer yağlanması ya da non-alkolik karaciğer yağlanması terimleridir (Grant 2004).

Alkol dışı karaciğer yağlanmasının (ADKY) gösterilmiş bir karaciğer hastalığı olmayan (alkol, viral hepatit, kalıtımsal karaciğer hastalıkları ve ilaçlar gibi) karaciğer fonksiyon testlerindeki (KCFT) bozuklukların %90'ından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Angulo 2002). Yıldırım (2012) yaptığı çalışmada, yüksek fruktoz ile beslenen sıçanların lipit profili ve karaciğer yağ akümülasyonu üzerine resveratrolün etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda yüksek fruktoz içeren diyetle beslenmenin sıçanlarda plazma insülin, glikoz ve trigliserit düzeyini artırdığı ve Fruktoz konsantrasyonundaki artış ile bu parametrelerdeki değişiklik arasında bir korelasyon görülmüştür. Yapılan histolojik inceleme ile de fruktoz ile beslenen sıçanların karaciğerinde orta dereceli bir yağlanma görülmüştür. Hiperinsülinemi ve hipertrigliseritmiyi ise resveratrolün kısmen düzelttiği görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada yüksek fruktoz içeren bu diyetin sıçanlarda trigliserit ve insülini artırdığı, orta dereceli karaciğer yağlanmasına neden olduğu ve fruktoz ile birlikte verilen resveratrolün ise bu bozuklukları kısmen düzelttiği görülmüştür. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının (NAYKH), birçok risk faktörü vardır ancak en çok karşılaşılan risk faktörleri tip 2 diyabet, obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi dir (Ackerman ve vd. 2005, Musso ve vd. 2003).

Hayvanlar üzerinde yapılmış olan bir çalışmada fruktozun uyarmış olduğu alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının reaktif oksijen türlerinin artışıyla başladığı ve

karaciğerdeki antioksidan/oksidan dengesizliğine sebep olduğu açıklanmıştır (Spruss ve Bergheim 2009).

Spruss ve Bergheım'in (2009) Yaptığı başka bir çalışmada sağlıklı ve obez olmayan erkek bireylerin enerjisinin % 20-35'ini 30 gün boyunca sükrozlu bir diet ile beslendiklerinde, 11 katılımcının 3'ünde %27 alanin aminotransferaz seviyelerinin yükseldiği ve aspartat aminotranferaz seviyelerinin orta derecede yükseldiği belirtilmiştir. Spruss ve Bergheim (2009) bu çalışmanın devamında yaptığı diğer bir çalışmada hem aşırı sükroz tüketimini hemde fazla enerji seviyesinin yükselmesinde etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Glukozun karaciğer hastalıklarında önemli bir etken olarak gösterilmese de, sükrozdaki fruktoz içeriğinin bu hastalıklardan sorumlu olduğunu tespit edilmiştir.

Parenteral beslenmede klinikte bir dönem alternatif olarak glukozun yerine fruktoz kullanılmış ve bunun yanı sıra diyabetik karaciğer, trioz fosfatları glikoz yerine glikogenez ile metabolize ettiği için diyabetik diyetlerdeki değeri de tartışmalıdır (Johnson ve vd. 2007).

Song ve vd. (2012) fruktozla yaptığı başka bir çalışmada içme suyu içine %30 fruktoz eklenerek 4 hafta boyunca erkek Sprague-Dawley sıçanlara verilmeleri sonucunda hayvanlarda karaciğer zedelenmesi ve steatozis oluştuğunu gözlenmiştirler. Karaciğer trigliserit düzeyinin, plazma glikoliz düzeyinin, karaciğer ağırlığının ve insülin düzeyinin arttığını saptamış, ayrıca yine bu çalışmada karaciğer, trigliserit ve kolesterolün arttığı da rapor edilmiştir.

Steatohepatitin derecesini belirlemek için Kawasaki ve vd. (2009) 5 hafta boyunca farklı diyet ile %70 (a/a) mısır nişastası (kontrol), %70 yüksek fruktoz , %70 yüksek sükroz, %15 yüksek yağ ve % 50 yüksek fruktoz uygulamış. Çalışma sonunda vücut ağırlıkları hesaplandığında yüksek fruktozlu grubun vücut ağırlığı, yağlı diyetle beslenen gruptan ve yağlı fruktozlu diyetle beslenen gruptan düşük bulunmuştur. Bunun yanında yağlı diyetle beslenen deney gruplarındaki vücut ağırlıklarındaki artış kontrol, yüksek sükroz ve yüksek fruktoz ile beslenmiş gruplara göre belirgin derecede arttığı gözlenmiştir. Yüksek fruktoz grubundaki hepatik trigliserit konsantrasyonu diğer 4 gruptan belirgin derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Yüksek fruktozlu ve yüksek yağlı beslenen deney grubunun trigliserit düzeyi yüksek fruktozla beslenen gruba göre anlamlı görülebilecek derecede düşüktür. Bunun

yanı sıra yüksek fruktozla beslenen grubun karaciğer/vücut ağırlığı oranı diğer gruplara göre anlamlı sayılabilecek derecede daha fazladır (Kavasaki ve vd. 2009).

Literatürde fruktozu içme suyunun içine %30 oranda 8 hafta boyunca verilmesi ile hepatik trigliserit içeriği belirgin bir şekilde artmış, HE (Hematoxylin-eozin) boyamalarında karaciğer histolojisinde yağlanmayı gösteren önemli değişiklikler oluştuğu gözlenmiştir. Karaciğerde indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) protein ekspresyonun fruktozla artığı ancak tümör necrosis factor α (TNF-α) reseptör geni çıkartılmış hayvanlarda bu artışın değişmediği bildirilmiştir. Farelerde, Tümör nekrozis faktör alfa reseptör 1 (TNFR1) geni çıkartılmış ve fruktozun oluşturduğu bu değişikliklerin belirgin ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Fruktoz verilen hayvanlarda yağ asitlerini sağlayan enzim (fatty acid synthase; FAS) mRNA ekspresyonunun kontrol hayvanlarına göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (Kanuri ve vd. 2011).

Tatlandırılmış içecekler üzerinde yapılan bir çalışmada sıçanların içme suyu içerisine %15 mısır şurubu ve fruktoz verilmiş ve hayvanların serum kolesterol ve trigliserit düzeyinin arttığı, lakin karaciğer histolojisinde belirgin bir değişikliğe uğratamadığı yalnız serum ALT düzeyini yükselttiği görülmüştür (Figlewicz ve vd. 2009).

Yapılan başka bir çalışmada diyet suyu içinde %60 sükroz, %30 glikoz ve %30 fruktoz grupları kıyaslandı 8 haftalık beslenme periyodu sonunda karaciğer trigliserit ve ürik asit düzeyleri ile karaciğer yağlanmasının düzeyinin, fruktoz glikoz konbinasyonuyla beslenen grupta sükroz grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda serbest glikoz ve fruktoz konbinasyonunun bağlı sükroz içindeki bağlı glikoz-fruktoz'a göre karaciğer üzerindeki zararlı etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Sanchez ve vd. 2010).

Sheludiakova vd. 2011'de yaptıkları çalışmaya göre serbest ya da bağlı fruktoz içeren diyetlerin metabolik etkileri karşılaştırılmıştır. Wistar albino erkek sıçan içme suyu içerisine 56 gün boyunca %10 sükroz verilirken, diğer gruptaki hayvanların içme suyuna % 50 oranında fruktoz-glikoz içeren şekerli içme suyunda %10 oranında almıştır. Şekerli içecek alan hayvanların total enerji alımının %25 fazla olmasına karşın vücut ağırlığında bir değişiklik saptanmamıştır.

Bunun yanında şekerli içecek alan hayvanların karın bölgesinde yağlanma, plazma trigliserit düzeyinde artış ve glikoz toleransında azalma olduğu belirtilmiştir.

Lakin serbest fruktoz içeren grupta, bağlı fruktoz içeren gruptan glikoz toleransının daha kötü olduğu saptanmıştır.

Dişi Sprague–Dawley sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada farklı şeker içeriklerinin metabolik ve endokrin fonksiyon üzerindeki etkisinin araştırıldığı bu sıçanların içme suyuna %13 glikoz, sükroz, fruktoz ve yüksek fruktoz içeren mısır şurubu (HFCS-55). Yapılan deney sonucunda tatlandırılmış içecek alan hayvanların katı yem tüketiminde belirgin bir azalma olduğu belirtilirken, total enerji kalori alımında ise yükselme olduğu saptanmıştır. Ağırlık ve yağ kitlesindeki artış ise sadece yüksek fruktoz içeren mısır şurubu (YFMŞ)'da görülmüştür. Beslenmede şekerli içecek kullanmasının insülin düzeyleri ve serum glikoz ile lipit profilleri üzerinde belirgin oranda bir değişiklik oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (Light ve vd. 2009).

2010'da yapılan bir çalışmada, Metiyonin-kolin eksikliğinin fruktoz ile oluşturulan karaciğer yağlanması üzerine etkisi incelenmiş. 21 gün boyunca farelere fruktozdan zengin diyet uygulaması sonucunda metiyonin-kolin eksikliği olan grupta karaciğer ağırlığının ve trigliserit içeriğinin arttığı fakat vücut ağırlığı ve gonadal yağ kitlesinde azalma, serum kolesterol ve serum trigliserit düzeyinde belirgin bir azalma olduğu görülmüş ve karaciğer de inflamatuar faktörlerden TNF'nin ekspresyonunun arttığı da bildirilmiştir. Metiyon-kolin eksik olan grupta yağ asidi oksidasyonunu arttığı fakat lipogenezisin azaldığı gösterilmiştir. Hematoxylin-eozin (HE) boyaması karaciğer kesitlerinde yapılmış sonuç olarak fruktozla beslenen ve metiyonin kolin eksikliği olan hayvanlarda hepatik steatoza ve inflamasyonunun daha ciddi olduğu saptanmıştır (Pickens ve vd. 2010).

Bircan (2014) tarafından yapılan bir çalışmada fruktoz diyeti ile metabolik sentrom oluşturulan sıçanların kalp ve karaciğerlerinde resveratrolün antioksidan etkisini incelemiştir. Fruktoz diyetinin, karaciğer dokusunda belirgin bir oksidatif/nitrozatif strese sebep olmazken; kalp dokusunda 3-nitrotirozin düzeylerini anlamlı şekilde artırdığı, endotel bağımlı nitrik oksit (eNOS) protein düzeylerinde ise belirgin şekilde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Fruktoz diyeti ile eş zamanlı olarak uygulanan 10 mg/kg/gün dozda resveratrolün, bazı parametreler üzerinde prooksidan etki göstermek ve aterojenik lipitprofili üzerinde olumlu bir katkı sağlamamaktadır ve yüksek fruktozun yol açtığı sistolik kan basıncındaki artışı önlediği,

3-nitrotirozin ve kalp dokusu eNOS seviyeleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

2014'de yapılan bir çalışmada ratlarda yüksek fruktoz tüketimiyle oluşturulan bir metabolik sentrom modelinde böbrek Nitrik oksit -ADMA yolu ve enerji metabolizmasındaki değişimleri ve melatoninin potansiyel yararlı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Fruktoz tüketimi böbrek dokusunda çeşitli negatif etkiler göstermiş, melatoninin ise böbreğe ADMA (Asimetrik dimetil arginin) transportunu artırmak gibi bazı yararlı etkileri olduğu bulunmuştur. eNOS protein seviyeleri değişmemiş ve iNOS proteini tespit edilmemiştir. Fruktoz alan grupların DDAH aktiviteleri yüksek bulunmuştur ve bunun kompensatuar bir mekanizma olduğu düşünmüşlerdir. Fruktoz veya melatonin renal ATP ve ADP seviyeleri üzerinde kaydadeğer bir etki göstermemiştir. Melatonin, fruktozla beslenmiş ratların böbrek dokularında bazı yararlı etkiler göstermiş ve herhangi bir yan etkisi görülmemiştir. Dolayısıyla, melatoninin metabolik sentrom için yararlı bir tedavi olarak kullanılabileceğini düşünülmüştür (Paşaoğlu 2014).

Bazı *Achillea* türleri; yara iyileştirici, ishal, karın ağrısı ve mide gazına karşı bitkisel çay olarak kullanılmaktadır (Yeşilada ve vd. 1993, Fujita ve vd. 1995, Honda ve vd. 1996, Baytop, 1999). *Achillea* türlerinin ekstraktları ayrıntılı bir şekilde çalışılmış ve antimikrobiyal, antispazmodik, antidiabetik, antihipertansiyon ve antihiperlipidemik etkileri, antifertiliti, antispermatogenik ve immünosüpresif aktiviteleri rapor edilmiştir. Bunun yanında *Achillea* türlerinin bazılarında bulunan flavonoidlerden casticin'in anti-tümör aktivite gösterdiği de görülmüştür. Centaureidin içeren türlerinin sitotoksik olduğu, apigenin ve luteolin içeren türlerinin ise östrojenik ve antispazmodik aktiviteye sahip olduğu ortaya konulmuştur, Ayrıca *Achillea* türlerinden elde edilen ekstrelerin antioksidan aktivitelerini göstermek amacıyla birçok çalışmada toplam flavonoid miktarları tayin edilmiştir (Ignazio ve vd. 2009).

2. GENEL BİLGİLER

Anlamlı alkol kullanımı olmayan (erkeklerde 30 gr/gün' ün, kadınlarda 20 gr/gün' ün altında) hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize klinik patolojik bir durum olan alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY) kendi içerisinde iki alt gruba ayrılmıştır.

1.Non-Alkolik Steatoz (Non-alkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülürken iltihabi infiltrasyon bulunmadığı belirtilmiştir.

2.Non-Alkoloik Steaohepatit (NASH): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi iltihabi infiltrasyon, hepatositlerde balonlaşma magamitokondriya mallory cisimcikleri ve fibrozis gibi bulgular gözlenir. Nonalkolik içerisinde Steatohepatit (nonalkolik steatohepatite) ise sadece bir evredir (Angulo 2002).

2.1. Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)'nin prevalansı tüm dünyada yaygın görülen patolojik bir durumdur. Bu hastalığın en yaygın olduğu yer Amerika'dır. NAYKH'ın prevalansı % 20 (%15-%39), NASH prevalansı % 2-3 (%1,2-4,8) arasındandır (Bayrakçı ve Günşar 2005). Günümüzde özellikle endüstri toplumlarında yaygın olarak rastlanan NAYKH ile ilgili epidemiyolojik veriler Türkiye'de yetersizdir (Çelebi ve vd. 2006). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı; ilaçlar, beslenme bozuklukları (obezite), metabolik hastalıklar (diyabet, hiperlipidemi vs.) nedenlerle ortaya çıkar. NAYKH'nın bazı hasta gruplarında obezite prevalansı %30-100, hiperlipidemi prevalansı %20-92, tip 2 diyabet prevalansı %10-75 arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Bu hastalık klinik önemini yaygın görülmesi ve siroz, karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilme olasılığından alır (İlk 2006).

NAYKH, tip 2 diyabet olan ve transaminazları yüksek olan hastalarda prevalansı %18-36 olarak bildirilmiştir (Duman ve Tözün 2004). Japonya'da yapılan karaciğer biyopsilerinin sonuçlarının %1,2'sinde NASH saptanmıştır. Amerikan Association For The Study of Liver Diseases (AASLD)'de ABD ve diğer batı ülkelerinde yapılan görüntüleme yöntemleri ve otopsi çalışmalarına göre; yetişkinlerin yaklaşık %20-

30'unda karaciğer yağlanması olduğu ve bu hastaların yaklaşık %10'unda (yetişkinlerin %2-3'ü) NASH olduğu bildirilmiştir (Işık ve vd. 2005).

Yağlı karaciğer hastalığının hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon ile karakterize olan metabolik sentromun bir öğesi olduğu büyük oranda kabul görmektedir. Batı tarzı yaşamın giderek yaygınlaşmasıyla, Asya ülkelerinde metabolik sentromla ilişkili hastalıklarda ve yağlı karaciğer sıklığında artış olduğu ve bunlarla ilgili olarak; Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan populasyon çalışmalarında metabolik sentrom, diyabet, hipertansiyon ve obezite sıklığının, Batı toplumları kadar yaygın olduğunu göstermiştir. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, Türk toplumlarında NAYKH sıklığının yüksek olması beklenmektedir (Çelebi ve vd. 2006).

2.2. Etiyoloji

Non-alkolik steatohepatite (NASH), yağlı karaciğerden siroza kadar ilerleyebilen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ailesinin bir üyesidir. NASH'nın risk faktörleri ise cinsiyet, obezite, tip 2 diyabet, total parenteral beslenme, hiperlipidemi, bazı ilaçlar sıralanabilir. Ama en yaygın görülebilenler ise hiperlipidemi, diyabet ve obezite durumlarıdır (Bayrakçı ve Günşar 2005).

Karaciğerde yağlanmaya neden olan ve klinikte en çok görülen nedenler (Bayrakçı ve Günşar 2005).

1- Obezite
2- Hiperlipidemi
3- Tip 2 diyabetes mellitus
4- Kadın cinsiyet
5- İleri yaş
6- İnsülin direnci
7- Hızlı kilo kaybı
8- Obezite sebebiyle yapılan cerrahi işlemler
9- Demir depolama bozuklukları
10- İlaçlara neden olduğu karaciğer hastalığı
11- Yeme bozuklukları ve besin alanındaki değişiklikler
12- Çevresel değişiklikler (toksik yağ sentromu, dimethylformamide)
13- Hormonlar ve hormon reseptör ligandları: sentetik östrojenler, kortikosteroid

14- Metabolik bozukluklar (Wilson hastalığı, çocuk bakır metabolizma hastalığı, tip 1 glikojen depo hastalığı, Abetalipoproteinemi).
15- Ciddi insülin direnci ile birlikte olan sentromlar lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları.

Tedavilerin ise esas olarak risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik olmalıdır.

Alkol dışı karaciğer yağlanması pek çok klinik durumla birlikte yer alabilir ve en önemliside etiyolojide pek çok faktör bulunabilir. Bu nedenle karışıklıkları önlemek için nedenler primer ve sekonder olarak aşağıda gösterilmiştir (Şentürk 2004).

ADKY'nin Primer Nedenleri

- Metabolik sentrom
- Obezite
- Tip 2 Diyabet varlığı veya aile öyküsü
- Glukoz intoleransı
- Hipertirigliseridemi
- Hiperkolesterolemi
- HDL-kolesterol düzeyleri düşüklüğü
- Leptin düşüklüğü veya direnci

Metabolik sentrom öğeleri ve ADKY arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda güçlü deliller vardır. Metabolik sentromun tüm kriterlerine uygun olan hastalardan elde edilen karaciğer doku örneklerinde çok daha fazla histolojik paterie rastlanmaktadır (Marchesini 2003). ADKY metabolik sentromu bir komponenti olarak kabul görmektedir. Bunun sonucu olarak santral obezite, metabolik sentrom, insülin direnci ve tip 2 diyabetin artması ile birlikte ADKY insidansının artmış olduğunu düşünülmektedir (Farrell 2006). Alkol dışı karaciğer yağlanması için en önemli risk faktörü obezite dir. Aşırı kilolu kişilerin (VKİ>30) % 60-90'nında yağlı karaciğer hastalığı görülmektedir (Fong 2000).

Colicchio ve vd. (2005) 187 diyabetik olmayan obez hasta üzerinde yaptıkları çalışmada VKİ 40'ın üzerinde olan hastaların hepsinde ultrason ile karaciğerde yağlanma tespit edilmiş ve bu yağlanmanın insülin direnci ve serum ferritin düzeyleri ile ilişkili olduğu kanısına varmışlardır (Colicchio 2005).

İnsülin direnci, hücrenin insüline yeterli cevap vermemesi sonucu hiperinsülinemi ile karakterize bir yapıya sahip ve ADKY için bağımsız risk faktörüdür

(Pagano 2002, Assy 2000). Diyabetik hastalarda % 75'lere varan ADKY prevalansı vardır (Bogoch 1955).

Yağ dokusu ile ilişkili iki hormon vardır bunlar; Leptin ve Amilopektin obezitede önemli rol oynar. Leptin besi alımını ve enerji dengesini kontrol ederken, hayvan modellerinde nonadipoz dokuda yağ birikimini önlediği gösterilmiştir (Unger 2002). Ancak insanlarda obezite, ADKY, ADSH ve alkolik sirozda leptinin arttığı, etkisine karşı direnç geliştirdiği bilinmektedir (Considine 1996).

Çizelge 2.1. ADKY'nın sekonder nedenleri

1-İlaçlar • Aspirin • Sentetik östrojen • Steroidler • Perhekslin • Amiodaron • Kalsiyum kanal blokörleri • Tamoksifen • Bleomisin • Methotreksat • Klorokin • Warfarin • Antiviral ilaçlar • Valproik asit • Kokain alışkanlığı	2- Hastalıklar • Wilson Hastalığı • Ailesel Hipobetalipoproteinemi • Tip I Glikojen depo hastalığı • Fruktoz intoleransı • HBV, HCV • Kistik fibrozis • Weber-Christian hastalığı • Isı çarpması • İnflamatuar barsak hastalığı • Kaseksi • Sandhoff hastalığı • Sistinüri • Kistik fibrozis
3- Cerrahi ilişkili nedenler • Gastropleksi • Jejunuileal by-pass • Aşırı ince bağırsak rezeksiyonu • Biliopankreatik diversiyon 4- Gıda ilişkili • Çöliak hastalığı • Açlık, bulimia • TPN • Protein kalori malnütrisyonu • Schwachman sentromu	5- Diğerleri • Hepatik iskemi • İnce barsak divertikülozisi ve bakteriyel aşırı çoğalma • Hızlı kilo verme • Gebeliğin akut yağlı karaciğeri • Demir depola bozuklukları • Çevresel toksinler (fosfor, dimethylformamide, organik çözücüler, toksik yag sentromu, mantarlar)

2.3.Histoloji

Yağlı karaciğer hastalığının doğal seyiri üzerinde etkili yapısal faktörleri belirlemek amacıyla hastalığı yaptıkları çalışmada dört ayrı gruba ayırmışlardır (Matteoni ve vd. 1999).

Tip 1: Sadece yağlanma olanlar

Tip 2: Lobuler inflamasyon ve yağlanma

Tip 3: Balonlaşma dejenerasyonu ve yağlanma

Tip 4: Mallory cisimciği veya fibrozis, balonlaşma dejenerasyonu ve yağlanma

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığındaki yapısal bulgular ve sınıflandırmayla ilgili kavramlar üzerindeki tartışmalara hala devam etmektedir. Yağlanma düzeyi ve balonlaşma dejenerasyonu göre evre I (hafif), evre II (orta), evre III (ağır) ayrımı yapılırken fibrozis derecesine göre I, II, III, IV olarak ayırt edilmektedir ve evre IV, siroz düzeyindeki bir fibrozisi temsil etmektedir (Brunt 2005).

Non-alkolik steatohepatitte, kronik veya akut inflamasyon, mallory cisimcikleri, balon dejenerasyonu ve fibrozis bulunur (Vural 2008).

2.3.1. Yağlanma (Steatoz)

Tipik olarak makroveziküllerdir ve hepatosit sitoplazmasında çekirdeğin çevreye doğru geniş bir vakuol olarak görülür bu tutulan hepatositler diğerlerinden daha büyük olarak gözlenmiştir. Özellikle şiddetli seyreden çoğu vakada mikroveziküler yağlanmada birlikte etki eder. Yağlanma genellikle 1. bölgeye tutulmamıştır ve 3. bölgede görülmüştür. Karaciğer dokusunda sirotik bir yapılanma gelişirken, yağlı hepatositler tüm lobülleri kapsar ve steatohepatite bağlı siroz gözlendiğinde ise yağlanma gözlenmez (Mehta ve vd. 2002).

2.3.2. İnflamasyon

Yağlanma dışında alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında ki önemli bulgular inflamatuar göç hücreleri, parankimal fibrozis ve hepatosit zedelenmesidir. Tipik olarak steatohepatitte inflamasyon şiddeti hafiftir ve portal alanda çok lobüller tutulma gösterir (Sonsuz ve Uraz 2003, Metha ve vd. 2002).

2.3.3. Fibrozis

Fibrozis, bu hastalıktaki karakteristik bulgulardan birisi olmakla birlikte fibrozisi başlatan faktörlerin neler olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Fibrozis, hepatik subendotenyal dişse aralığında yerleşik olan lipositler ve tlo hücrelerinin aktivasyonu ile olur. ADYKH'nda parankimal hücre zedelenmesi ile oluşmuş lipit peroksitleri, lipositleri harekete geçirir. Bazı alanlarda kollojen tek bir hücrenin etrafında görülür, alkolik hepatite'de sık görülür. Bu tarz fibrozis alkole bağlı olmayan ve alkolik steatohepatiti başlıca portal fibrozun görüldüğü diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayırır. Sirotik karaciğerde yağlı olmayan karaciğer hastalığına ait karakteristik yapısal bulgular gözlenemez (Mehta 2002).

2.4. ADKY'de Lezyonların Derecelendirilmesi ve Evrelendirilmesi

ADKY' nin tanı ve takibinde hastalığın sınıflandırılması ve evrelendirilmesi çok önemlidir. Berna Kasapoğlu'nun (2010) bildirdiğine göre, Brunt ve arkadaşları (2001) histolojik bulguları şu şekilde ayrıntılı olarak sınıflandırmışlardır:

A- Steatozun Derecelendirilmesi:

1 Derece: Hepatositlerin %33'ünden azı etkilenmiştir

2 Derece: Hepatositlerin %33-%66'sı etkilenmiştir

3 Derece: Hepatositlerin %66'sından fazlası etkilenmiştir

B- Nekroinflamatuar aktivitesinin sınıflandırılması:

2.4.1. Derece: hafif

Steatoz: Daha çok makroveziküllerdir ve lobülin % 66'ya varabilen bölümünü etkilenmiştir.

Lobüler enflamasyon: Dağınık ve hafif akut polimorfonükleer hücreler ile enflamasyon.

Kronik enflamasyon: Mononükleer hücreler ile enflamasyon

Portal enflamasyon: Yok veya hafif.

2.4.2. Derece: orta

Sitatoz: Her farklı şiddette olabilir, genellikle karışık makroveziküller ve mikroveziküler yağlanma görülür.

Balonlaşma: Zon 3'te belirgin şekilde görülür.

Lobüler enflamasyon: Balonlaşmış hepatositlerle birlikte polimorfonükleer hücreler görülebilir, hafif kronik enflamasyon ve periselüler fibroz.

Protal enflamasyon: Hafif ve orta derecede görülür.

2.4.3. Derece: şiddetli

Sitetoz: Tipik olarak labüllerin %66'sından fazlasını tutar.

Balonlaşma: Baskın olarak zon 3'de belirgin şekilde görülür.

Lobüler enflamasyon: Akut ve kronik enflamasyon.

Portal enflamasyon: Hafif ve Şiddetli.

2.5. Patogenez

Day ve James (1998) tarafından öne sürülen ve günümüzde de NAKY patogenezinde geçerli olan çift vuruş (two hits) hipotezidir (Day ve James 1998). Hepatositlerdeki yağ birikimi yağlı karaciğer hastalığının temel bulgusudur. Hastalık süresince diğer gerçekleşen unsurlar (fibrozis, enflamasyon) yağlanma ile duyarlı hale geçmiş olan karaciğerde farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleşir (Beşişik 2001). Karaciğerde trigliseritlerin normalden daha fazla birikmesiyle hepatik steatoz gerçekleşir (Angulo ve Lindor 2002). Yapılan çalışmalar yüksek kolesterolle beslenmenin plazma trigliserit ve hepatik düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Fungwe ve vd. 1993). Yağlanma şiddetinin artması lipotoksisiteye neden olur ve bu durum karaciğerde insülin direncinin oluşmasıyla sonuçlanır.

Oksidatif stresin artmasına bağlı olayların gerçekleşmesiyle ikinci darbe meydana gelir. Yağlanma ile birlikte oksidatif stresin oluşması lipid peroksidasyonuna neden olur ve buna bağlı olarak hücre ölümü ve malondialdehit (MDA) ile 4-hidroksinonenal (4HNE) salınması gerçekleşir (Esterbauer ve vd. 1991).

HNE ve MDA hücre ölümüne, proteinler arasında çapraz bağlar oluşmasıyla tanımlanan Mallory cisimciğinin oluşumuna (Zatloukal ve vd. 1991) ve stellat hücreleri aktive ederek kollojen sentezinin hızlanmasına neden olmaktadır (Leonarduzzi ve vd. 1997). Nötrofillere kemotaktik etki gösteren 4HNE doku enflamasyonunu uyarır (Curzio ve vd. 1985). Reaktif oksijen türleri ise sitokin oluşumunu indükler TGF β1 ve TNF-α kas pazını aktive ederek hücre ölümüne sebep olur. TGF-β1 stellat hücrelerinden kollojen sentezlenmesini sağlar (Rolo ve vd. 2012). Reaktif oksijen türleriyle

indüklenen TNF-α mitokondrilerdeki solunum zincirlerindeki elektron akımını bozar ve mitokondriyel reaktif oksijen türlerinin artmasını tetikleyerek hepatik antioksidanların tükenmesine neden olur ve böylece daha reaktif oksijen türlerinin birikmesine neden olur. Zamanla biriken serbest oksijen radikalleri, TNF-α ekspresyonunu ve enflamasyona bağlı hepatit gelişmesine neden olur (Day ve Saksena 2002, Ma ve Li 2006). İkinci bir darbeden sorumlu faktörler sağlıklı bir karaciğerde adaptasyon mekanizmaları ile etkisiz hale getirilebilirken, yağlanmış bir karaciğerde etkisiz hale getiremez ve hastalığın ilerleyici formuna dönüşecek süreç başlamış olur.

2.6. Tanı

NAKH olanların çok büyük bir kısmı asemptomatiktir. Bazı hastalar kırgınlık, yorgunluk ve sağ üst kadranda ağrı veya dolgunluk hissiyle başvururlar. Bacon ve vd. (1994) bir çalışmasında, bu şikâyetler ile başvuran hastaların üçte birinde histolojik olarak steatohepatit saptanmıştır.

Diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarla benzerlik gösteren karaciğer yağlanmasının biyokimyasal bulgularında en çok rastlanan transaminaz yüksekliğidir, fakat tranzaminazların normal ya da yüksek olmasına bakarak yağlanma / steatohepatit arasında bir ayrım yapmak imkânsızdır (Sonsuz 2007).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında en iyi seyir karaciğer biyopsisinde basit yağlanmada görülmekte olup biyopside steatohepatit ve ilerlemiş fibrozis bulguları daha kötü bir prognoza işaret eder (Farahwash 1994).

Karaciğer fonksiyon testlerinde en sıklıkla rastlanan anormallikler aşağıda verilmiştir (Aydın 2004).

1. AST ve ALT yüksekliği: Genelde 2-5 kattır ve bazı vakalarda 10-15 kat kadar yükseklik gösterebilir.
2. AST/ALT Oranı <1: NAYKH'ında %65-90 oranında görülmüştür.
3. ALP ve GGT: % 50 oranında 2-5 kat artmıştır.
4. Serum bilirubin ve albümin seviyeleri nadiren anormallik gösterir.
5. AST/ALT >1: İlerleyen NASH vakalarda görülebilir lakin sirozda AST/ALT oranı kesinlikle 2'yi geçmez. Bu değerin ikiden büyük olması (AST/ALT>2) alkolik karaciğer hastalığının destekler.
6. Protrombin zamanı/PT: İlerlemiş vakalarda görülür.

Çizelge 2.2. NAYKH tanısında önemli ipuçları verilmiştir (Vural 2008)

KLİNİK
Serum aminotrasferazlarda orta ve hafif oranda yükseklik
Asemptomatik veya bir özelliği olmayan semptomların varlığı
Diğer kronik karaciğer hastalık bulgusu olmaması (NASH'na bağlı siroz hariç)
Anlamlı miktarda alkol kullanımının hasta ve yakın aile bireyleri ile görüşülüp dışlanması
LABORATUVAR
Normal seruloplazmin, alfa-1 antitripsin ve transferinsatürasyonu
Serum aminotransferazlarda 2-5 kat yükseklik
Negatif HBsAg, Anti-HCV ve AMA
Diğer karaciğer fonksiyon testleri normal veya normale yakın
HİSTOLOJİ
Alkolik hepatit benzeri tablo: Balon dejenerasyonu hepatosit nekrozu, fibrozis olup ve ya olmaksızın karışık lobüler inflamatuar infiltrasyonu, mallory cisimciği, lipogranüloma ve glikojenize nükleus

2.7. Tedavi

Karaciğer yağlanmasının tedavisinde günümüze kadar birçok ilaç araştırılmış ve çalışılmıştır. Halen karaciğer yağlanmasının tedavisine yönelik spesifik bir ilaç ruhsatlandırma aşamasına gelinememiştir. NAYKH'nın tedavisinde insülin direnci önemli bir sorun olarak önümüze çıkar ve bu yüzden kullanılan ilaçların hedefi insülin direncidir (Acay 2015).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalıklarında insülin direncini azaltmaya yarayan ilaçlar biguanidler (metaformin), glitazonlar (roziglitazon, pioglitazon) ile antifibrojenik ya da hepatoprotektif olduğuna inanılan ursodeoksikolik asit (UDCA), betain, lesitin, vitamin E, beta-karoten ve selenyum gibi ilaçlar çalışma aşamasındadır (Trappoliere ve vd. 2005).

Çizelge 2.3. NAYKH'da kullanılan ilaçlar tabloda derlenmiştir (Acay 2015**)**

İnsülin duyarlılığını artıranlar	1.Metformin 2.Pioglitazon	Antilipidemikler	1.Atorvastatin 2.Fenofibrat 3.Klofibrat
Hepatoprotektif ajanlar (Antioksidanlar)	1.Tauri 2.Betakaroten 3.Lesitin 4.Ursodeoksikolikasit	Anti-obezite ilaçları	1.Sibutramin 2.Orlistat
Antioksidanlar	1.N-asetil sistein 2.Betain 3.Vitamin-E	Diğerleri	1.Omega 3 yag asitleri 2.Probiyotikler 3.Metranidazol

2.7.1. Yaşam tarzı değişiklikleri (Fiziksel aktivite ve kilo kaybı)

NAYKH'da kilo kaybı hem periferik glukoz kullanımını arttırarak ekstrahepatik insülin duyarlılığını arttırır hemde serbest yağ asidi dağılımını düzenler ve adipoz dokudaki inflamasyonu ve serbest radikal oksijenlerini azaltır. Kilo kaybı bazal vucüt ağırlığının yaklaşık olarak %5-10'u kadar olmalı ve kilo verme aşamalı olmalıdır (Acay 2015). Yapılan bu son çalışmalarda kilo kaybı ile lipit parametreleri ve transaminaz düzeylerinde önemli derecede düzelmeler olduğu gösterilmiştir. Yapılan fiziksel aktivitede artmış olan insülin duyarlılığı ve glikoz dengesi gibi kilo kaybından bağımsız faydalarından dolayı NAYKH'nın tedavisinde entegre olmuştur (Vajro ve vd. 2012).

2.7.2. Medikal tedavi

Metformin: İnsülin duyarlaştırıcı bir ilaçtır. İntestinal glukoz emilimini azalttığı görülmüş ve aynı zamanda kardiyovasküler olayları azalttığı da gösterilmiştir. Metaformin tip 2 diyabeti olan hastalarda antihiperglisemik etkilerine ek olarak kilo azalması, hiperinsülinemin azalması, artmış fibrinolizis, lipid profilinin düzelmesi gibi daha başka yararlı etkileride vardır (Harmancı ve Gürlek 2012).

Orlistat: Yaklaşık olarak 3 yıldır obezite tedavilerinde kullanılan yağ atımını artırmak amacıyla intestinal yağ emilimini bozan lisanslı pankreatif lipaz ve gastrik inhibitörüdür. NAYKH'ında önemli bir risk faktörü olan obezite özellikle kilo kaybını hedeflemeyen tedavi stratejileri başarısız olur bu nedenlerde orlistat, diğer ilaçlar ile kombine edilerek kullanılırsa NAYKH'nın tedavisinde bir alternatif olabilir (Acay 2015).

Pioglitazon: İnsülin direnci NAYKH'ında bilinen en önemli sorundur ve bu nedenle insülin duyarlaştırıcı ilaçlar değişik çalışmalarda tedavide denenmiştir. Bu yüzden poiglitazon, insülin hedef hücresindeki PPAR-gama (peroksizom profliferatörünü aktive eden reseptör gama) reseptörlerinin aktive ederek insülin duyarlılığını artırır ve insülin salgısı artmadığı için hipoglisemi yapmazlar (Acay 2015).

Betain: Hepatoprotektif olarakda bilinen betain metioninin metabolik siklisunun normal bir kompatenti olarak s-adenozil metioninin bir öncülüdür. Bu yüzden NASH tedavisinde önemli bir role sahiptir Abdelmalek ve vd. (2001) yaptığı bir çalışmada NASH'ı olan 10 erişkin hasta üzerinde bir yıl boyunca yapılan betain tedavisinin ardında AST ve ALT değerleri ile birlikte histolojik olarak düzelme saptandığı ortaya konulmuştur (Abdelmalek ve vd. 2001).

Omega-3 yağ asitleri: Omega 3 yağ asitlerin endojen lipit üretimini azaltması, hepatik beta oksidasyonu artırmasına ek olarak TNF-alfa ve interlökin-6 gibi proinflamatuar moleküllerinin üretimini önemli derecede azaltırlar (Minno ve vd. 2012). Omega 3 yağ asitlerinin gerek insan gerek hayvan çalışmalarında olsun görüntüleme yöntemleri ve labaratuvar parametreleri ile NAYKH'ında faydalı etkileri tespit edilmiştir (Alfin-Slater 1958).

Vitamin E (α-Tocopherol): NASH'lı hastalarda vitamin E'nin kullanılmasıyla oksidatif stresi azaltıcı bir etkinin gerçekleştiği gözlenmiştir (Harrison ve vd. 2003). Vitamin E ve vitamin C'nin NASH tedavisinde kullanıldığında fibrozis üzerine etkisi incelenmiş ve yapılan çalışmada serum aminatransferaz düzeylerinde farklılık saptanmış lakin fibrozis skorunda düzelme saptanmıştır (Adams ve Angulo 2003, Harrison ve vd. 2003). Yapılan başka bir çalışmada pioglitazon ve vitamin E konbinasyonu ile yalnız vitamin E'nin karşılaştırıldığı çalışmanın nihayetinde her iki gruptan da ALT seviyelerinde önemli derecede düzelme görülürken konbinasyon grubunda histolojik düzelme tespit edilmiştir (Sanyal ve vd. 2002).

Sibutramin: Bu ilaç santral etkili ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Aynı zamanda bu ilaç iştahı azalttığı için obezite ilacı olarakta kullanılmaktadır. Fakat yan etkisi nedeniyle kullanım alanını sınırlandırmaktadır. Bu ilaç NAYKH'ında tedavide kabul edilmeyişinin nedeni ise orlistat gibi kilo verdiriciliği nedeniyle günümüze kadar gelmiş fakat yan etkileri ve alternatif ilaçların varlığıdır (Süzer ve vd. 2009).

Probiyotikler: Canlı organizma olan probiyotikler enterik patojen bakterilerin barsak duvarına yapışmalarını önler. Barsaktaki besinler için yarışı sınırlandırır ve antimikroviyal maddelerin salınımına neden olur (Li ve vd. 2003).

N-Asetilsistein: Oliveira ve vd. (2008) yaptığı bir çalışmada NASH'lı hastalara 12 ay boyunca n-asetilsistein ve metformin konbinasyon tedavisi uygulanmış olup aminotransferaz ve hepatik fibrosizdeki düzelme izlenmiştir ve çalışmanın sonucunda ise ALT değeri fibrozis ve karaciğer yağlanması derecesinde düzelme görülmüş AST değerinde ve lobüler inflamasyonda herhangi bir düzelme görülmemiştir (Oliveira ve vd. 2008).

Statinler: Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzimi inhibe eder. Antiinflamatuar ve antifibrojenik etkileri dolaysıyla NAYKH'da ilgi odağı olmuştur (Dima ve vd. 2012).

Ursodeoksikolik asit: Ursodeoksikolik asit insülin direncini artırır NAYKH'li hastalarda adiponektin seviyelerini restore edip hepatosit apopitozunu azaltmasının yanı sıra, karaciğer fonksiyon testlerinin ve histolojik görüntüyü düzeltir. Lakin bazı çalışmalar bu verileri doğrulamamıştır (Grigoreva 2011).

2.8. Fruktoz

İnsan diyetinde önemli bir yere sahip olan fruktoz ve glukoz birbirine benzeyen kimyasal formüllere sahiptirler ($C_6 H_{12} O_6$) ve bitkisel kökenli karbonhidratların temel yapısını oluştururlar (Bhosale ve vd. 1996).

Fruktoz hazır gıda üretiminin birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunların başında ise gazlı içecekler ve tüm tatlandırılmış içeceklerde, şekerleme türlerinde, reçelde, çikolatada, kekte ve jöle türü yiyeceklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fruktozun bu denli hızlı yaygınlaşması ve genellikle tüm hazır gıdalarda kullanılmasının nedeni sukrozdan çok daha güçlü bir tatlandırıcı olmasıdır.

Sukroz 100 birim tatlılığa sahip iken bu değer fruktoz için 175 birim glukoz için ise 75 birim olarak açıklanmıştır (Bray ve vd. 2004). Fruktozun bu kadar yaygın kullanılmasının bir başka nedenide fruktozun metabolizmasında yatmaktadır, tadını fruktozdan alan yiyecek ve içecekler doyma hissini geciktirir ve daha çok tüketilmesine neden olur. Ayrıca ikinci acıkma hissini de öne çeker (Wolf ve Bray 2008).

2.8.1. Organizmanın fruktoz gereksinimi

Diyetle alınan fruktozun emilimi ince bağırsak epitelinin fırçamsı kenarında olan özel taşıyıcı protein yardımı ile olur. Glukozun taşıyıcı ailesine mensup ve fruktoza özgü olan bu membran proteini ve glukoz transporter 5 (GLUT-5) olarak bilinmektedir. Ayrıca testis, böbrekler ve eritrositlerde GLUT-5'e sahiptir. İnce bağırsaklar gibi böbreklerde ultra filtratın içindeki fruktozu reabsorbe ederek kana karıştırırlar. Eritrositler ve testis ise fruktozuda enerji sağlamak amacıyla kullanırlar (Medina ve vd. 2012, .Concha ve vd. 1997, Burant ve vd. 1992).

Sperm motilitesi için fruktoz önemli bir unsur olmakla birlikte erkek tipi infertilite vakalarının kısmi seminal sıvıdaki düşük fruktoz düzeyleri ile alakalıdır (Gonzales 2001, Gonzales ve Villena 2001).

Genellikle merkezi santral sinir sistemi (SSS) enerji kaynağı olarak kullanılan glukoz ile birlikte az miktarda da olsa fruktozun da kullanıldığı bilinmektedir (Funari ve vd. 2007).

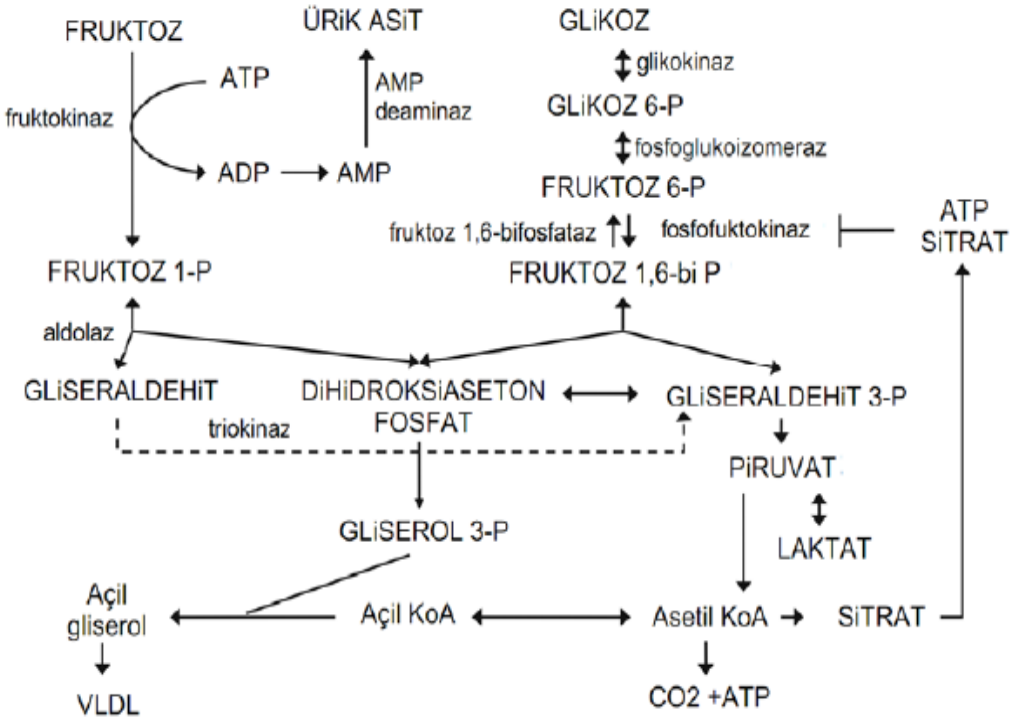
Sperm motilitesi için fruktoz önemli bir unsur olmakla birlikte erkek tipi infertilite vakalarının bir kısmı seminal sıvıdaki düşük fruktoz düzeyleri ile ilişkilidir (Gonzales 2001, Gonzales ve Villena 2001).

2.8.2. Fruktoz metabolizması

Fruktozun emilimi incebağırsakta gerçekleşir ve metabolizması büyük oranda karaciğerde gerçekleşir. Ekstrahepatik dokularda fruktozun matabolizması tam olarak bilinmemesinin yanı sıra, muhtemelen yok denilebilecek kadar az olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Tappy ve Le 2010).

Açlık kan fruktozu insanlarda genellikle 1 mg/dL düzeylerindedir (Macdonald ve vd. 1978). Bağırsaktan emilip portal sisteme geçen fruktozların büyük bir kısmı

karaciğer tarafından tutulup metabolize edilir (Havel 2005). Karaciğer metabolizmaları açısından temel farklılıkları olan glukoz ve fruktoz metabolizmaları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Gulukoz ve fruktoz metabolizmalar

2.8.3. Karaciğerdeki glukoz ve fruktoz metabolizmalarının karşılaştırılması

Karaciğerde fruktoz, fruktokinaz enzimi ile fosforile olur ve fruktoz-1-fosfata dönüşür. Glisealdehit, dihidroksiaseton, fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat bu molekülden üretilir. Üç karbonlu olan bu moleküller daha sonra, glukoneogenez ile glukoza veya de novo trigliserid (TG) sentezine yönlendirilir. Ve bu özelliğinden dolayı fruktoz metabolizmasının glukoz metabolizmasından tamamen zıt olduğu gösterilmiştir (Keskin 2013, Mayes 1993).

Glukozdan TG üretilmesi metabolik bazı süreçlerle kontrol altında tutulmuştur. Bu mekanizmalar, glukozdan glikojen üretimi, üç karbonlu glukoz ürünlerinden yağ asidi yerine glikoneogenez ile yeniden glukoz sentezlenmesi ve bu metabolik yolun hız kısıtlayıcı enzimi olan fosfofruktokinaz enzimiyle kontrol edilmesidir. Fruktozdan fruktoz-1-fosfatın oluşum aşaması, hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz enziminden bağımsız

olmakla birlikte fruktoz kaynaklı ara metabolitler direkt olarak bu enzimden sonra gelen glikoz basamaklarına dahil olur. Bu nedenden dolayı fruktoz kaynaklı üç karbonlu moleküller sonunda gliserol ve yağ asidi sentezi için kullanılır ve TG oluşumuna neden olur. Bu fruktoz metabolizmasının hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz basamağını pas geçmesi, temel anabolik hormon olan insülinle düzenlenen glikojen ve yağ depolanmasının düzenini ve metabolizmasını bozar (Rutledge ve vd. 2007).

2.8.4. Fruktoz ve insülin ilişkisi

Kan şekerini düşüren tek hormon olarak bilinen insülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinden salgılanır. İnsülin salgısını asıl uyaran kan glukoz düzeylerindeki yükselmedir ve bununla birlikte pek çok metabolik süreç ve besin insülin salgısını etkileyebilir. İnsülinin karbonhidrat metabolizması ile ilgili görevleri, fazla glikozu çizgili kas ve karaciğerde glikojen ve yağ dokusunda TG olarak depo ettirmektedir. İnsülin sekresyonunun uyarılması β hücrelerinin membranlarındaki GLUT2 taşıyıcı proteinler tarafından glukozun hücre içine alınması ile gerçekleşir. B hücreleri fruktozdan etkilenmez ve fruktoz taşıyıcı GLUT5 membran proteinine sahip değildir ve bu nedenle besinlerle alınan fruktoz, insülin sekresyonunu etkilemez (Curry 1989).

İnsülin santral sinir sistemi (SSS) üzerine direkt etki ile besin alımını durduran (doyma hissi) bir etkiye sahiptir (Schwartz 2000). Bunun yanında ayrıca insülin yağ hücrelerinden leptin salgılanmasını arttırır (Havel 2002). Yağ dokusunun ürettiği en önemli enerji metabolizması düzenleyici hormon olan leptin, SSS'ni organizmanın yağ olarak depoladığı enerji hakkında bilgilendirir. Enerji fazlalığı durumunda salgılanan Leptin salgısı insülin düzeylerinden önemli ölçüde etkilenir ve doyma hissi oluşturarak besin alımını kısıtlar (Ahima 2006).

Leptin üretemeyen bireylerin aşırı şişman, az miktarda üretenlerin ise kilolu olması, leptinin iştahı azalttığı ve vücut yağ miktarını regüle ettiğini açıkça ortaya koymuştur (Farrell 2006). Düzenleyici bu mekanizmaların yanında, glukoz ile SSS arasında olan doğrudan ilişkinin SSS ile fruktoz arasında olmaması diğer önemli bir metabolik farktır. Sinir hücreleri fruktoz ve yağ asitleri gibi enerji kaynaklarını kullanamadıkları için glukoz, tüm sinir hücreleri için nihai enerji kaynağıdır. Glukoz kan beyin bariyerlerinde bulunan GLUT-1 ve GLUT-3'ler ile beyin omurilik sıvısına

taşınarak sinir hücrelerinin kullanımına hazırlar. Bu taşınma insülinden bağımsızdır fakat güçlü ve doğrudan bir doyma hissi oluşturur (Marty 2007).

Bu meydana gelen doyma hissi herhangi bir besin tüketilirken ortaya çıkan ilk doyma sinyallerinden bir tanesidir. Yavaş yemek yenmesi ve besinlerin çok çiğnenmesinin şişmanlığın önlenmesinde önemli olmasının altında yatan birkaç nedenlerden bir tanesi de yukarıda açıklanan, glukozun SSS'de direkt oluşturduğu doyma hissidir. Diğer nedenler arasında ise gastrointestinal sistemden (GİS) kaynaklanan nöronal (vagal afferentler) ve hormonal sinyaller sayılabilir yine aynı benzer şekilde, GİS kaynaklı ve hormonal doyma sinyalleri de gıdalarla alınan insülin ve glukoz ile yakından ilişkilidir ancak fruktozdan ise bağımsızdır (Wren ve Bloom 2007). Glukoz ile aynı enerji potansiyeline sahip olmasına rağmen, fruktoz ile etkilenmeyen bu düzenleyici mekanizmalar, fruktoz tüketimi ile kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardio-vasküler hastalıklar, şişmanlık ve metabolik sentrom) arasında bir ilişki olabileceği ihtimali düşündürücüdür. Kadınlar üzerinde yapılan ilk klinik çalışmalar, fruktoz içeriği zengin gıda tüketiminin plazma leptin ve insülin düzeylerini aşağı çektiği ancak besin alımını önemli derecede arttırdığı (Huda ve vd. 2006), açlık TG ve potprandial düzeylerini yükselttiğini göstermiştir (Teef ve vd. 2004).

Yüksek oranda fruktoz tüketiminin olumsuz akut etkileri uzun dönmede yağ dokusunun artmasında ve daha fazla enerji alımına neden olup bireylerde insülin direnci gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir (Elliott 2002). İnsülin direnci başta tip 2 diyabet ve metabolik sentrom olmak üzere yukarıda sözü geçen tüm kronik hastalıkların patogenezinde ortak fizyopatolojik süreç olduğu yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur (Reaven 2005a, Reaven 2005b, Isomaa 2003).

2.9. *Achillea biebersteinii* Afan. Türleri (*Achillea* sp.)

Bitki kaynaklı maddelere ya da ilaçlara çok yönlü kullanımlarından ötürü ilgi artmaktadır. Bitkisel ilaçların insan tarihinde ayrı bir yeri vardır ve kullanımı bir okadar da eski tarihlere dayanmaktadır. *Asteraceae* familyasına ait olan *Achillea* cinsi bitkiler de tarih boyunca iyileştirici amaç için kullanılmıştır. *Achillea* türü bitkiler adını Yunan mitolojisinin en önemli kahramanlarından biri olan Achilles'den almıştır. Truva savaşı sırasında *Achillea* yaralı askerlerini iyileştirmek için *Achillea* sp. Bitkisinikullandığı ileri sürülmüştür (Barış ve vd. 2006).

Achillea L. cinsinin (*Asteraceae*), yaklaşık olarak 115 türü olduğu, merkezinin ise Güneybatı Asya ve Güneydoğu Avrupa'dadır ve Kuzey Amerika'ya Avrasya boyunca uzadığı bilinmektedir. Bu türler ekolojiye fazlaca uyum sağlamışlardır. Türkiye Florasında 5 seksiyonda toplanmış 52 takson ile temsil edilen 46 türü bulunmaktadır. Bunların 23'ü Anadolu'ya endemik bitkilerdir (Arabacı ve Budak 2009).

Achillea türleri; beyaz, beyaz-sarı, beyaz-mor renkte çiçeklere sahip çok yıllık bitkilerdir. Boyu 80 cm' ye kadar uzayabilir (Kiumarsi ve vd. 2009). Akbaşlı, civanperçemi, barsama otu, akyavşan, baytaran, baytıran, Kâbe süpürgesi, bin bir yaprak otu, marsama otu, kandil çiçeği gibi isimlerle de anıldığı bilinmektedir. Doğal olarak ve yüksek rakımlı yerlerdeyetişen bu bitkiler, Mayıs – Ekim ayları arasında çiçek açar (Karadağ 2007). İçerdiği flavonoidlerden dolayı doğal boyar madde olarak kullanılmışlardır (Kiumarsi ve vd. 2009).

Bu bitki türleri, antipiretik, kolagog analjezik, antienflamatuvar ve hemostatik etkilerinden ötürü daha çok Avrupa'da bazı tıbbı çay karışımları ve farmasötik preparatların bileşiminde bulunmaktadır (Karamenderes 2003).

Achillea ile üretilen ilaçların genelinde %0,2 ile %1 arasında uçucu yağa sahip olduğu belirtilmiştir. *Achillea* cinsi infragenerik sınıflamalarında bir takım zorlukların olduğu, uçucu yağ karakterlerin türlerin ayrılmasında önemli bir karakter olarak kemotaksonomik amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir. Uçucu yağlardaki, alfa-pinen, sabinen, beta-pinen, kamfor, 1,8-sineol, karyofillen miktarlarının bu ayırıcı kriterleri oluşturdu belirtilmiştir. *Achillea* türlerinin bazıları kozmetik, farmasotik ve koku sanayisinde kullanılmaktadır. Bu türlerin uçucu yağları birçok çalışmaya veya araştırmaya konusu olmuştur. Örneğin *Achillea millefolium* L. tedavi edici ve ekonomik önemi olan özelliklerinden dolayı çok geniş çapta incelenmiştir. *Achillea* türlerinin uçucu yağları, iltihap giderici, anti bakteriyel, sitotoksik ve kanamayı durdurucu olarak kullanılmaktadır. *Achillea millefolium*, iltihap giderici, sinir yatıştırıcı, solucan düşürücü, terletici, idrar söktürücü, ateş düşürücü, kadınlarda adet düzenleyici, uyarıcı, bağırsak fonksiyonlarını düzeltici, panik atakta, baş ve boyun ağrılarında, romatizma ve mide ülserlerinde tedavi amaçlı kullanılmıştır. *Achillea argentum*'un çiçeklerinin gastrotestinal hastalıklarda kullanıldığı ve toprak üstü kısmalarının da sitotoksik aktiviteye sahip olduğu, *Achillea ptarmica* rizomlarının, romatizmanın, boşaltım

sistemlerinin enfeksiyonlarının, gaz giderici olarak mide hastalıklarının tedavisinde ve baş ağrılarının tedavisinde kullanılmıştır. *Achillea chrysocoma'*nın antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve yine *Achillea pannonica*'dan elde edilen germakrem türevi olan bir maddenin iltihap giderici etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Bağcı ve vd. 2008).

Bu türün seskiterpen laktonlar, alkamidler, 3 veya 7 glikozillenmis flavonoidleri içermesinin yanında yaprak ve gövdenin her ikisinde diğer yağ tutan maddelerle birlikte falvonoid aglikonlarını serbest halde içerdiği de yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Saeidnia ve vd. 2009). Flavonoidlerin C-glikozil ve bunların 7-metilenmis türevlerinin de bu bitki türünde olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Ahmet ve vd. 1988).
Ayrıca bu bitki dijestif ve insektisit gibi pek çok biyolojik aktiviteye sahip seskiterpen lakton metabolitlerini içermekte olduğu bilinmektedir (Bağcı ve vd. 2008).

2.9.1. *Achillea biebersteinii* Afan.

Achillea biebersteinii Afan. Bitkisinin Türkçe adı sarı civanperçemi olarak anılmaktadır (Böhmer 2008). Yüksekliği 10–100 cm arasında, gövdesi düz ve yuvarlak, yaprakları gevsek ya da yoğun tüylüdür. Salkımları 2–10 cm, çiçek sapı 0,5-4 mm, çiçeği altın sarısı renkte olup, 1–2 mm boyundadır Türkiye'de Anadolu'nun birçok yerinde bulunmaktadır (Grierson 1975).

Şekil 2.2. *Achillea biebersteinii* Afan. bitkisinin genel görünümü

Yapılan çalışmalarda bu türün içerdiği monoterpenlerden 1,8-sineol, kamfor ve piperiton miktarlarının oldukça yüksek olduğu çalışmalardan rapor edilmiştir (Baser ve Buchbauer 2009).

Bu bitkide 2-trikosan, patulitrin, kersetagitrin, jaceidin, kersimeritrin, 1-heksakosanol ve n-pentakosan bulunmuştur. Bitkinin içerdiği flavonoidler elementel analiz ve spektral metotlar yardımıyla bulunup rapor edilmiştir (Oskay ve Yesillada 1984).

Başka bir çalışmada da kersimeritrin, kersetin ve luteolin (Shmatova ve vd. 1987), isoramnetin bulunduğu saptanmış (Böhmer 2008). Bir başkaçalışmada ise beta-sitosterol ve stigmasterol, biri guaianolid diğeri germakronolid olmak üzere iki seskiterpen lakton ve flavonoidlerden ise jaceidin ile 3,6-dimetoksi-5.7.4'trihidroksi flavon bulunmuştur (Badahdah 2004).

Baytop (1999), *Achillea biebersteinii* Afan. Bitkisinin yöresel olarak; sarıçiçek ve kılıç otu olarak adlandırmakta ve genel adının ise Sarı civanperçemi olduğunu belirtmektedir. Halk tarafından bu bitkinin çiçek ve yaprakları çay olarak kaynatılıp içilmektedir. Tıbbı amaçla kullanımı ise iştah açıcı, astım ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanında yaprakları kanayan bölgedeki kanın durdurulması için de kullanıldığı belirtilmiştir (Baytop 1999).

Barış ve vd. (2006)'nin yaptığı bir çalışmada, *Achillea biebersteinii* Afan. bitkisinin methanol ve uçucu yağ ekstraktının laboratuvar ortamında antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan bu çalışmaya göre uçucu yağ 14 fungus, 8 bakteri ve *Candida Albicans* mayasına karşı antimikrobiyal aktivite göstermesine karşın, methanol ekstraktının antimikrobiyal aktivite göstermediği gözlenmiştir. Örneklerdeki antioksidan kapasitesi DPPH (2,2 diphenyl-1-picryhydrazyl) ve β-karoten/lineleik asit yöntemleri kullanarak değerlendirilmiş ve bu iki yöntemde de ekstrakt, uçucu yağdan daha yüksek antioksidatif kapasite gösterdiği tespit edilmiştir. Ekstırakt serbest DPPH radikallerini uçucu yağdan (8900µg/ml) daha düşük IC50 seviyesi (89,90µg/ml), β-karoten/linoleik asit yönteminde örnekler, linoleik oksidiyonunu etkili bir şekilde engelleyememiş ve 2 mg/ml'de BHT (%97)'ın çok daha altında kalarak, sırasıyla; sadece % 22,7 (ekstrakt) ve %16 (uçucu yağ)'lık inhibisyon gösterdi. Ekstraktının toplam fenolik ögeleri, gallik asit eşdeğeri 51 µg/ml (%5,1 w/w) olarak bulunmuştur.

Achillea biebersteinii Afan. Bitkisi, çiçek durumunda % 0.45 uçucu yağ bulundurmaktadır (Baytop 1999).

2014'de yapılan bir çalışmada farklı bir *Achillea* türü olan *Achillea millefolium* İle çalışılmış bitkinin sahip olduğu toplam flavonoid ve fenol içeriği ile doğru orantılı olarak antioksidan etki gösterdiği rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra bitki temelli diyet, bitkilerde bulunan doğal bileşikler sayesinde kanser veya kalp rahatsızlığı gibi birçok hastalıkların gelişme riskini azalttığı rapor edilmiştir. Konyalıoğlu ve Karamenderes'in (2004) bildirdiğine göre farklı bir *Achillea* türü olan *Achillea millefolium* ile yapmış oldukları çalışmada bu bitkinin sahip olduğu toplam flavonoid ve fenol içeriği ile doğru orantılı olarak antioksidan etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Buda bize *Achillea* türlerinin antioksidan kapasitesinin varlığı hakkında önemli bir fikir vermektedir (Lekli ve vd. 2010).

2.10. Serbest Radikaller

Hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılan oksijen tüm canlılar için çok önemli olan bir moleküldür. Enerji üretim süreçlerinde doğal bir yan ürün olan serbest oksijen radikalleri (ROS), yüksek seviyede reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdendir (Janos ve Krishnamurti 2005). Serbest bir radikalin atomik veya moleküler yörüngesinde bulunan genellikle çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran kimyasal bir üründür (Akkuş 1995). Serbest radikal reaksiyonları bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil ve makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizmaları için gerekli olsa da serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmıştır (Halliwell ve vd. 1992). Doğal morfolojik yollarla vücutta oluşmuş serbest radikaller, radikal parçalayan antioksidan sistemlerle nötralize edilir. Sağlıklı kişilerde serbest radikaller/antioksidanlar dengededir (Atmaca ve Aksoy 2009).

2.10.1.Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikaller, genellikle iç ve dış etkilere bağlı olarak üretimdeki artışların ardından en başta zar fosfolipidleri olmak üzere hücresel bileşiklerin tümüne (lipid, karbonhidrat, DNA, protein) zarar verir, membranlar depolarize olur, detoksifikasyon

enzimlerin aktivitesi artar, hücre zarının geçirgenliği ve elektriksel yük dengesi değişir (Sinclair ve vd. 1990, Kavas 1989).

Hücrede başta mitokondri olmak üzere hücre zarı, lizozomlar, çekirdek, peroksizomlar ve endoplazmik retikulumda lokalize olur (Bendich vd. 1986).

2.10.1.1. Menbran lipitlerine etkileri (lipit peroksidasyonu)

Biyolojik ve karmaşık bir süreç olan lipid peroksidasyonu, Poliansatüre (doymamış) yağ asitleri serbest radikal hasarına karşı hassastırlar ve bu oksidatif hasara "Lipid Peroksidasyonu" denir. Oksidasyon yağ asitlerinde reaktif olan bir radikal tarafından metilen grubundan bir hidrojen atomunun koparılmasıyla başlar. Karbon merkezli radikal oluşması daha sonra moleküler oksijenin bağlanmasıyla lipit hidroperoksitleri meydana gelir. Lipit peroksidasyonun erken aşamasının oluşturan lipit hidroperoksitleri çok uzun ömürlüdür. Böylelikle zincirleme reaksiyon başlar ve lipit hidroperoksitleri'nin yıkımı ile de biyoaktif aldehitler meydana gelir ki bunlarında en önemlisi MDA (malondialdehit)'dir. Bu bileşik maddelerin metabolize edilmesi ya hücre düzeyinde ya da diffüze olarak diğer hücrelerde hasar meydana getirir. Serbest radikaller metabolizma reaksiyonları sırasında ve dış etkenlere bağlı olarak meydana gelen serbest radikaller hücre zarlarında bulunan lipit ve lipoproteinlerde oksidasyona sebep olur. Lipit peroksidasyonun indeksi olarak, lipit hidroperoksitleri ile son yıkım ürünü olan düşük molekül ağırlıklı MDA kabul edilir. Konsantrasyonları artıkça lipit peroksitlerinin membalarının akışkanlıkları azalır ve kalsiyum gibi iyonlarının hücre içine girişi kolaylaşır ve nihayetinde hücre fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Sonuçta membran akışkanlığında azalma ve permeabilite değişiklikleri meydana gelir (Kavas 1989).

2.10.1.2. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit oluşur. Diyabet gibi patolojik proseslerde önemli rol oynamasının yanı sıra bağ dokusunun önemli bir mukopolisakkariti olan hyalüronik asit, sinoviyal sıvıda çok miktarda bulunur. Bazı eklem hastalıklarında sinovyal sıvıda çok sayıda hücreler göç eder ve ekstraselüler sıvıya H_2O_2 ve O_2 salgılanır ekstraselüler sıvıya H_2O_2 ve O_2 salgılarlar (Kavas 1989).

2.10.1.3. Proteinlere etkileri

Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarlardan proteinlerin ne derece etkileneceği aminoasit kompozisyonuna bağlıdır (Kavas 1989). Doymamış yağlar ve -SH içeren moleküller ile triptofan, histidin, trozin, sistein, fenil alanin ve metiyonin gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolayca etkilenir. İmmünoglobulinler gibi çok sayıda disülfit bağı oksidasyon sonucunda radikaller meydana gelir ve proteinlerin üç boyutlu yapısı bozulur. Polipeptit yapısında yer alan bazı aminoasitlerin karbon atomlarından, reaktif oksijen molekülleri, özelliklede hidroksil radikalinin etkisiyle hidrojen atomunun koparılması sonucu radikaller oluşur (Kavas 1989).

2.10.1.4. Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri

Hidroksil radikali bazlarla ve deoksirüboz kolayca etkileşime girer ve bazı değişikliklere yol acar. Sitotoksisite nükleik asitbaz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine ve ya DNA'daki diğer bazı bozukluklara bağlıdır ve radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı olumsuz bir şekilde etkilemiş ve hücrede tamir edilemeyen mutasyonlara ve ölüme yol açarlar (Kavas 1989).

2.11. Antioksidanlar

Eksojen ve endojen kaynaklı yapılar olan antioksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre dışı hemde hücre içi savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma, transferin, bilirubin, albümin, ürik asit ve seruloplazmin, asıl olarak anti oksidan savunmayı sağlayan hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimlerdir. Bu enzimler glutatyon-S-transferaz, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), sitokrom oksidaz, katalaz (CAT) olup çinko, bakır ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzim fonksiyonları için gereklidir (Altan ve vd. 2006). Metalloprotein olan SOD süperoksit molekülünü hidrojen perokside (H_2O_2) indirgerken diğer süperoksit molekülünü oksijene (O_2) yükseltger. Bu dismutasyon reaksiyonu süper oksit radikallerinin katyon ve anyon formlarının aynı oranda bulunduğu pH 4,8'de kendiliğinden cereyan eder, fizyolojik şartlarda pH' nın 7.35-7.45 arasındayken bu reaksiyon daha yavaş olur (Cherubini ve vd. 2005, Young ve Woodside 2001).

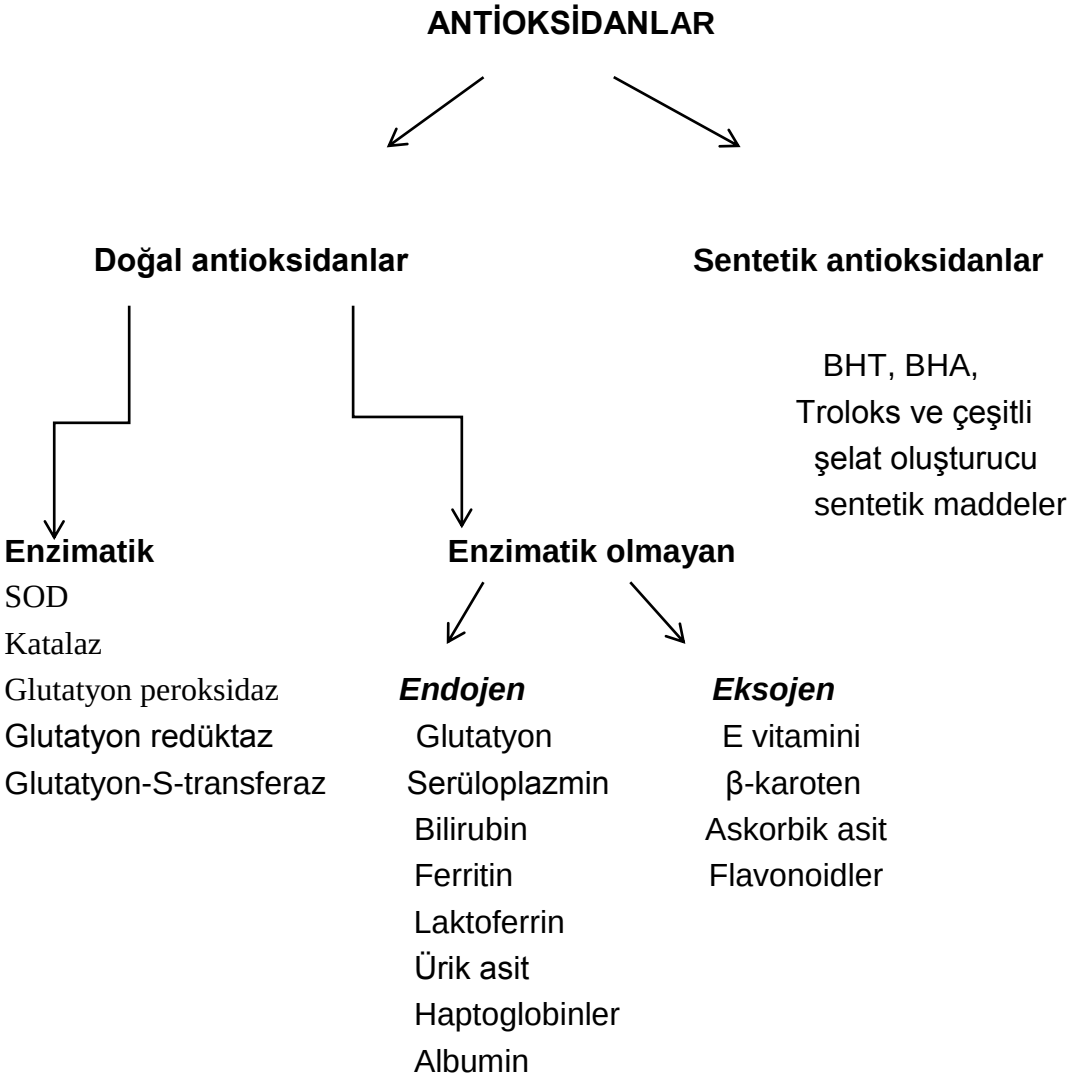
Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanların zararlarını önlerler

1. Baskılama etkisi: Vitaminler ve flavonoidler tarafından oksidanlara bir hidrojen atomu eklenerek hidroksil radikalinin yapısında yer alan hidrojen atomları ile bağ oluşturabilecek yapıdaki ürünleri temizleyip peroksidasyonun başlamasını önlerler.

2. Temizleme etkisi: Enzimler tarafından oksidan molekülleri zayıf hale getirilip oksijen ile reaksiyona girip oksijen konsantrasyonunu azaltırlar.

3. Onarma etkisi: Oluşan serbest radikal hasarlarını onarırlar.

4. Zincir koparma etkisi: Oksidanlarını bağlayarak fonksiyonlarını engelleyebilirler. Zincir kıran antioksidanlar arasında aromatik aminler, fenoller ve yaygın en yaygın olan α-tokoferoller yer alır (Meyer ve vd. 1998).



Şekil 2.3. Antioksidanlar (Ricr-Evans ve vd. 1997)

2.11.1. Doğal antioksidanlar:

2.11.1.1. Enzimatik antioksidanlar: Hücre içerisinde çeşitli mekanizmalarla oluşan radikaller bazı enzimler tarafından etkisiz hale getirilir. Birçok enzim doğrudan veya dolaylı olarak serbest radikalleri giderme mekanizmasına katkıda bulunsa da bunlar içindekilerin en önemlileri şunlardır:

2.11.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD):

Süperoksit dismutaz, süperoksitin hidrojen peroksit ve oksijene tek elektronlu dismutasyonunu katalizler (Keleştemur ve vd. 2011).

$$2O_2^{\cdot -} + 2H^{+} \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$$

İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren Cu-Zn-SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial Mn-SOD olmak üzere SOD'un iki izoenzimi bulunur.

2.11.1.1.2. Katalaz (CAT):

Dounce ve Sumer tarafından 1937'de kristalize halinde saflaştırılmış ve her biri ayrı ayrı bir prostetik grup olan ve ayrıca yapısında Fe^{+3} bulunduran 4 hem grubundan oluşmuş hemoproteindir. Peroksizomlarda lokalizedir SOD'un oluşturduğu H_2O_2'li katalaz peroksidazlarla birlikte su ve oksijene parçalanırlar. Glutatyon peroksidazın H_2O_2'ye karşı Km'yi (Michaelis sabiti) katalaza göre daha düşüktür, yani düşük konsantrasyonlarda H_2O_2'i glutatyon peroksidaz parçalar, yüksek konsantrasyonlarda katalaz aktivite kazanır ve katalaz aktivitesi karaciğer, böbrek, eritrositlerde yoğundur (Cherubini ve vd. 2005, Young ve Woodside 2001).

2.11.1.1.3. Glutatyon peroksidaz (GPx):

Glutatyon peroksidaz 4 alt birimden oluşur. Grupların hepsinde selenosistein içerir ve redükte glutatyonu yükseltgenirken H_2O_2'di H_2O'ya çevirir böylece hemoglobini ve membran lipitlerini oksidan strese karşı korur (Akkuş ve vd. 1996).

E vitaminin yetersiz olduğu durumlarda membranı peroksidasyona karşı korur. GPx yetersizliği, selenyum eksikliği sonucu olabilir. Çünkü bu enzimin integral bir parçası selenyumdur (Chao ve vd. 2002, Steinberg ve Chait 1998, Jialal ve Grundy 1993).

2.11.1.1.4. Glutatyon redüktaz:

Yükseltgenmiş glutatyonu indirgeyen 2 subünitten oluşan bir dimerdir. Her subünit, NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere 3 tane yapısal alanlar içerir. Okside glutatyon FAD alanı ve diğer subünitin ara yüz alanında oluşan bir bağlanma bölgesi vardır. İndirgenme reaksiyonu sırasında glutatyon sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilirler. Sonra subünitlerdeki iki sistein arasında bulunan disülfit köprüsüne transfer etmek amacıyla glutatyona aktarılmış olur (Cherubini ve vd. 2005).

2.11.1.1.5. Glutatyon S-Transferaz (GST):

Toksit metabolitlerle glutatyonun konjugasyonunu katalizleyen GST enziminde toksit metabolitten detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimidir (Van ve vd. 2001).

2.11.1.2. Non- enzimatik (Enzimatik olmayan) antioksidanlar

Enzim olmayan doğal antioksidanlar, hayvan veya bitki dokularında bulunan ya da hayvansal veya bitkisel kaynaklı bileşiklerin işlem görmesi sonucu oluşan maddelerdir. Neredeyse tüm bitkilerde, mikroorganizmalarda ve bazı hayvansal dokularda bulunurlar (Görünmezoğlu 2008). Doğal antioksidanların birçoğu fenolik bileşiklerdir ve en önemlileri askorbik asit, tokoferoller, karotenoidler ve flavonoidler dir.

2.11.1.2.1. Askorbik asit (C vitamini):

Suda çözünebilen ve molekül ağırlığı düşük olan antioksidan kollojen sentezi, hücrenin indirgenmiş durumunun korunmasında ve demir absorpsiyonunda gereklidir

(Antmen 2005). Askorbik asit suda çözünen bir vitamindir, bu nedenle idrarla atılır ve vücutta depolanamaz bundan dolayı her gün dışarıdan alınması gereken bir vitamindir.

2.11.1.2.2. Tokoferoller (E vitamini):

Doğada 4 farklı formda bulunur bunlar α, β, γ, δ. Biyolojik olarak en aktif ve en yaygın olan E vitamini şekli d-α-tokoferoldür. Suda çözünmeyen fakat yağda çözünen bu bileşikler oksijenin olmadığı ortamlarda sıcaklık ve aside dayanıklıdır. İndirgeyebilen hidroksil grubu içerir ve eşleşmemiş elektronlarla reaksiyona girerler. Radikal reaksiyonları sırasında zincir kırıcı etkiye sahiptir (Antmen 2005).

2.11.1.2.3. Karotenoidler:

Hayvansal dokularda ve bitkilerde bulunan sarı-kırmızı pigmentlerdir. Karotenoidlerin bitkilerde çiçek ve meyvelere rengini verme ve fotosenteze yardımcı pigment olmak üzere iki ana işlevi vardır. Karotenoidler oldukça kompleks yapılı moleküllerdir, sekiz tane beş karbonlu izoprenoid biriminin bir araya gelmesiyle oluşan 40 C'lu polienlerdir. Doğada karotenoidlerin çoğu antioksidan aktivite göstermektedir (Çöllü 2007).

2.11.1.2.4. Polifenoller:

Bitkiler aleminde ve insan beslenmesinin tamamında yer alan en geniş fitokimyasal kategorileri arasında yer alır. Diyetle alınan fenolik bileşikler fenolik asitler, fenolik polimerler (genelde taninler olarak bilinir).

2.11.1.2.5. Glutatyon

Redükte glutatyon (GSH) vücudun en önemli non- enzimatik antioksidan moleküllerinden biridir ve GSH, serbest oksijen radikallerini (SOR) non-enzimatik yolla detoksifiye ederek dokuları oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktadır. Önemli olan diğer bir görevi ise dokuların en önemli enzimatik antioksidanlarından olan

glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi için ihtiyaç duyulan bir koenzim olmasıdır.

Fizyolojik şartlarda tüm dokularda oksidanlarla antioksidanlar arasında denge söz konusudur vücut da doğal olarak üretilen SOR'ların etkisiz hale getirilmesinin ve dokuların radikallere bağlı hasarlanmalardan korunmasını sağlamaktadır (Erdemli 2011).

Glutatyon (GSH); glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşan, intraselüler konsantrasyonu fazla olan bir tripeptittir. Önemli bir antioksidan ve indirgeyici ajan olan glutatyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korur (Mitchel ve Russol 1987, Compoti 1987).

Glutatyon non protein tiyol olup hücrelerin antioksidan savunmasında görev yapar. Aktif grubu sistein kalıntısındaki tiyol (-SH) grubudur, tüm organlarda bilhassada karaciğerde sentezlenir ve ayrıca tüm memeli dokularında da bulunur (Meister ve Larsson 1989).

Kanda redükte glutatyonun hemen hepsi eritrositler içinde bulunmaktadır ve ilaçların hemolitik etkilerine duyarlı kişilerde GSH miktarının az olduğu gösterilmiştir (Beutler ve vd. 1963).

Yüksek miktarda oksidana maruz kalan hücre, okside glutatyon (GSSG) miktarı oksidatif stres oluşturacak miktara ulaşmaktadır ve dokudaki antioksidan sistemdeki değişikliklerin en duyarlı göstergesi olarak eritrositlerdeki GSH miktarının incelenmesi önemlidir (Toleikis ve Godin 1995).

2.11.2. Sentetik antioksidanlar

Biyomolekülleri oksidatif hasardan koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Birçok araştırmacı antioksidan aktivitesi yüksek ve organizmaya zararı olmayan sentetik bileşiklerin arayışı içerisindedir. Oksidasyonu önlemek amacıyla antioksidan üretimi hakkında pek çok çalışma gerçekleştirilmesinde yağların oksidasyon mekanizmalarının anlaşılmasının önemi büyüktür. Askorbik asit ve ya tokoferollerin dogala özdeş formları ve ya türevleri laboratuvarlarda sentezlendiği gibi doğal yapı ile alakası olmayan yapay antioksidanlarda üretilmiştir. 1940'lı yıllardan bu

yana yüzlerce üretilen yapay antioksidan maddelerin ancak az bir kısmı günümüzde kullanılmaktadır (Eken 2007). Sentetik antioksidanlar doğal antioksidanların sadece bir analoğunu (tipini) oluştururlar ve doğal antioksidanın en etkin analoğunu taklit edecek şekilde geliştirilirler. Örneğin E vitamininin doğada 4 adet analoğunun bulunduğu bilinmektedir. Bunlar α, β, γ ve δ formlarıdır. Tüm izomerlerin birlikte bulunması E vitamininin çözünürlüğünü artırır ve daha fazla antioksidan aktivitenin gerçekleşmesini sağlar. Bu olaya "sinerjizm" adı verilmektedir. Bu yüzden doğal antioksidanlar analog ya da izomerler grubu olarak bulunmaktadırlar.

2.12. A Vitamini (Retinol)

Yağda veya organik çözücüde eriyen bir vitamindir ve büyük bir kısmı karaciğerde depolanır (Köksal ve vd. 2007). Sebzelerde β-karoten halinde bulunan ve karaciğerde retinol esteri olarak depolanır. A vitamininin işlevleri, retinal ve steroid hormonlarına etki eden retinoik asit ve retinol tarafından yapılmaktadır (İkizlioğlu ve vd. 2005).

2.13. D Vitamini

Yapısal olarak steroid hormonlarına benzeyen vitamin D'nin hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (vit D_3) ve bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (vit D_2) olmak üzere iki farklı yapısı bulunmaktadır (Ataş ve vd. 2008). D_2 vitamininin provitamini ergesterol, vitamin D_3'ün ise 7-dehidrokolesterol'dür. Hayvanlarda sentezlenen 7-dehidrokolesterol'ün D_3 haline dönüştürülmesi hayvanlarda ultroviyole ışığının etkisiyle deri altından olmaktadır (Kalaycıoğlu ve vd. 2016).

2.14. K Vitamini

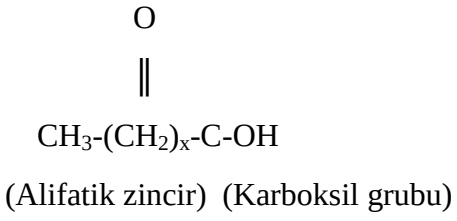
Doğada K_1 ve K_2 olarak bulunur, K_1 bitkilerde değişik formlarda bulunurken, K_2 ise bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilmektedir (Artık ve vd. 2011). K vitamininin, kan pıhtılaşmasında ve kemik metabolizmasında öenmli görevlerinin bulunduğu aktarılmıştır (Bayram ve vd. 2009).

2.15. Malondialdehit (MDA)

Malondialdehit (MDA), oksidasyona uğramış lipitlerin oluşturduğu bileşiktir (Özkaya 2007). Hücre zarına etki eden serbest radikaller oksidatif stres oluştururlar, lipit oksidasyonu sonucu oluşan MDA oksidatif stresin göstergesi olarak kullanılır (De Zwart ve vd. 1999).

2.16. Yağ Asitleri

Zamanla köklü değişikliğe uğrayan insanoğlunun beslenme alışkanlıkları, yapılan araştırmalara göre beslenme alışkanlıklarının hastalıklarla arasında büyük bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle gelişmiş ülkelerde sağlıklı yaşamak isteyen insanlar bu yüzden beslenmelerine büyük bir özen göstermeleri gerekmektedir. Genel olarak yağ asitlerinin formülleri ($CH_3(CH_2)_n COOH$ olarak gösterilir.



Şekil 2.4. Bir yağ asitinin genel formülü

Organizmanın varlığını sürdürebilmesi için en önemli enerji kaynakları ve yapı taşları olan karbonhitrat, protein ve yağlardır. İnsan ve hayvan diyetinde yağlar önemli yer tutan temel bileşenlerdir, birim ağırlıkta en yüksek enerjiyi verir, ayrıca enerji depolamak için de uygundur. Yağların fiziksel ve kimyasal özelliklerini içerdikleri yağ asitlerinin kompozisyonu belirler (Bahsi 2002)

Kırktan fazla doğada yağ asiti bulunmaktadır ve yağ asitleri çift bağ içerip içermemelerine göre doymuş ve doymamış yağ asitleri, insan vücudunda sentezlenip sentezlenmemesine göre elzem (esansiyel) ve elzem olmayan yağ asitlri olarak sınıflandırılır (Gözükara 2001).

Genellikle yağ asitleri kısa sembollerle ifade edilmektedir, bu sembollerde yağ asitlerinin sahip olduğu karbon sayısı belirtilir ayrıca barındırdığı çift bağın sayısı ve

konfigürasyonu ifade edilir. Örnek verilecek olunursa onaltı karbonlu palmitik asit, 16:0 ve onsekiz karbon atomuna sahip olan oleik asit, 18:1, n-9 şeklinde gösterilir. Birinci rakam yağ asitlerinde bulunan karbon sayısını, ikinci rakam çift bağ olup olmadığını ve bu bağın hangi karbon atomları arasında bulunduğunu göstermektedir (Gözükara 2001).

Çift bag trans ise bu ayrıca gösterilmiştir. Elaidik asit 18 karbonlu ve trans pozisyonunda tek çift bağ bulunduran yag asitidir ve elaidik asit 18:1 n-9 trans şeklinde ifade edilmiştir. Yüksek organizasyonlu hayvan ve bitkilerde bulunan en sık rastladığımız yag asitleri çift karbonlu olup 14 ve 22 karbon atomuna sahip olanlardır, bunların içinde çoğunlukla 16 ve 18 karbonlu yağ asitleri yer almıştır. 16 karbonlu palmitik asit, 18 karbonlu stearik asit ve 18 karbonlu olan, doymamış yağ asitlerinin üyesi olan oleik asit doymuş yağ asitleri içinde en genel olanlarıdır.

Genellikle bitki ve düşük sıcaklıkta yaşayan hayvanlarda, doymamış yağ asitlerinin miktari, doymuş yağ asitlerine oranla daha fazladır. Monoansature (monoenoik) yağ asitlerinin çift bağı genellikle 9 ve 10 numaralı karbonlar arasında yer almaktadır, poliansature (polienoik) yağ asitlerindeki çift bağlardan bir tanesi 9 ve 10 numaralı karbonlar arasında yer almakta diğerleri ise 9 ve 10 numaralı karbonlar ile metil ucu arasında yer almaktadır (Tvrzicka ve vd. 2002).

Tekli doymamış yağ asitlerin-9 pozisyonunda çift bağdan oluşmuş yağ asitleridir, örnek verilecek olunursa palmitoleik asit (16:1, n-7) ve oleik asit (18:1, n-9)'dur. N-9 grubunda bulunan 20-24 karbon numaralı tekli doymamış yağ asiti 18:1, n-9 reaksiyonlarının uzama reaksiyon ürünleri dir ve ayrıca n-11 grubundaki yağ asitleri araşidik asit (20:0) yağ asitlerinin uzama reaksiyonunun ve desaturasyon ürünüdür (Tvrzicka ve vd. 2002).

Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri, insan vücudunda üretilmeyip dışarıdan alınması gereken yağ asitleridir, 18:1, n-9 yağ asitlerinin desatürasyonu ($\Delta 6$, $\Delta 5$) ve uzama reaksiyonları ile 20:3, n-9 yağ asitleri üretilir. PUFA'nın iki temel öncüsü vardır bunlardan ilki n-6 için linoleik asit (18:2, n-6) ve n-3 için α-linolenik asit (18:3, n-3) tür (Tvrzicka ve vd. 2002).

Tüm biyolojik süreçlerde yağ asitleri enerjinin aktarılması ve depolama, yalıtım ve mekanik koruma gibi görevleri vardır. Biyolojik membrandaki yağ asitlerinin içeriği membran kalınlığı, akışkanlık, membranla ilişkili proteinlerin fonksiyonu gibi membran özelliklerini de etkilemektedir.

Eikosatrienoik asit (20:3, n-6) araşidonik asit (20:4, n-6) eikosapentaenoik asit (20:5, n-3) gibi yağ asitleri eikosanoid in sentezi için substrat oluşturmaktadırlar. Plazma lipoproteinlerinin başlıca lipid sınıflandırılması, diyetle alınan yağ asitleri, yağ asiti sentezinin oranı, metabolik organizmanın talepleri ve bir dizi enzimatik olmayan takımların sayısı gibi çeşitli metabolik işlemlerden etkilenmektedir (Tvrzicka ve vd. 2002).

Yağ asitleri vücuttaki birçok dokular için başlıca enerji kaynağı olup bunlar; karaciğer, böbrek korteksi, miyokart, dinlenme sırasındaki iskelet kasları gibi (Barnett ve vd. 2013).

Çizelge 2.4. Bazı önemli doymuş ve doymamış yağ asitleri (Karakuş 2004)

YAĞ ASİTLERİ		
1. <u>Doymuş yağ asitleri:</u>		
Asetik asit	2 karbonlu	$CH_3.COOH$
Propiyonik asit	3 karbonlu	$CH_3.CH_2.COOH$
Bütirik asit	4 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_2.COOH$
Kaproik asit	6 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_4.COOH$
Kaprilik asit	8 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_6.COOH$
Kaprik asit	10 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_8.COOH$
Laurik asit	12 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{10}.COOH$
Miristik asit	14 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{12}.COOH$
Palmitik asit	16 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{14}.COOH$
Stearik asit	18 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{16}.COOH$
Arahidik asit	20 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{18}.COOH$
Behenik asit	22 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{20}.COOH$
Lignoserik asit	24 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{22}.COOH$
Serotik asit	26 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{24}.COOH$
Montanik asit	28 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_{26}.COOH$
2. <u>Doymamış yağ asitleri</u>		
Palmitoleik asit	16 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_5.\mathbf{CH=CH}(CH_2)_7.COOH$
Oleik asit	18 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_7.\mathbf{CH=CH}(CH_2)_7.COOH$
Vaksenik asit	18 karbonlu	$CH_3.(CH2)_5.\mathbf{CH=CH}(CH_2)_9.COOH$
Linoleik asit (iki çift bağ)	18 karbonlu	$CH_3.(CH_2)_4.\mathbf{CH=CH}.CH_2.\mathbf{CH=CH}.(CH_2)_7.COOH$
Linolenik asit (üç çift bağ)	18 karbonlu	$CH_3.CH_2.\mathbf{CH=CH}.CH_2.\mathbf{CH=CH}.CH_2.$ $\mathbf{CH=CH}.(CH_2)_7.COOH$
Arahidonik asit (dört çift bağ)	20 karbonlu	$CH_3.CH_2.\mathbf{CH=CH}.CH_2.\mathbf{CH=CH}.CH_2.$ $\mathbf{CH=CH}.CH_2.\mathbf{CH=CH}.(CH_2)_3.COOH$

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Bu deneysel çalışmamızda kullandığımız erkek Wistar albino türü sıçanlar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜTDAM)'den temin edildi ve aynı yerde de deneysel uygulamalar gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar havalandırma sisteminin bulunduğu ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslenmiştir. Yemler özel çelik kaplarda ve verilen su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu verilmiştir. Deney Hayvanları Elâzığ yem fabrikasında özel olarak hazırlanmış pelletler halindeki sıçan yemleri ile beslenmiştir. Sıçanlar deneysel uygulama yapılacak safhaya gelinceye kadar bakımlarına bu şekilde devam edilmiştir. Deneysel çalışmalara başlamadan önce ön çalışma yapılmıştır. Deney hayvanlarının bulunduğu ortamın sıcaklığı 22-25 ^{o}C arasında sabit tutulmuştur. Hayvanlar 12 saat ışık altında, 12 saat karanlıkta takip edilmiştir. Deneysel çalışmada kullanılan Wistar albino türü erkek sıçanların ortalama ağırlıkları 200-250 gr (40±40 gr) olan toplam 28 adet 4 aylık sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı, bu gruplar ve gruplara verilen maddelerin konsantrasyonu aşağıda verilmiştir.

Çalışmada dört grup oluşturuldu:

1. Kontrol grubu (K)
2. Fruktoz grubu (F)
3. *Achillea biebersteinii* grubu (AB)
4. Fruktoz + *Achillea biebersteinii* grubu (F+AB) (konbinasyon)

Kontrol grubu standart diyetle beslenecek.

Achillea biebersteinii bitkisinin ekstraktı Pandanaboina ve vd. (2012) belirttiği metoda benzer şekilde hazırlanmıştır. Bu bitki ülkemizde *Achillea biebersteinii* (sarıçiçek) olarak bilinmekte olup yerel halk tarafından çay olarak da tüketilmektedir. Bu nedenle sıcak suda (100 ml), kurutulmuş 15 gr *Achillea biebersteinii* bitkisi yaprağı demlemeye bırakılmıştır.

Karışım soğuduktan sonra süzülerek elde edilen ekstraktı 4 ^{o}C'de kapalı kaplarda saklanarak 4 ml/kg olarak oragastrik yolu ile *Achillea biebersteinii* ve konbinasyon grubuna (F+AB) verilmiştir.

Fruktoz uygulaması Wagner Berger ve arkadaşlarının (2012) yaptığı metoda göre yapılmıştır. Buna göre, uygulama grubuna % 50'luk (v/w) fruktoz suda hazırlanarak içme suyu olarak 6 hafta boyunca Fruktoz ve konbinasyon grubuna verilmiştir. 6. haftanın sonunda hayvanlar dekapite edilmiş ve karaciğer doku örnekleri alüminyum folyo içerisine alınarak etiketlenip ve analize kadar – 80 ^{o}C'de saklanmıştır.

3.2. Deney Hayvanlarının Beslenmesi

Deney hayvanlarının beslenmesinde kullanılan yem, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'n den temin edilmiştir. Satın alınan yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Çizelge 3.1. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi

YEM MADDELERİ	**YÜZDESİ (%)**
Buğday	10
Mısır	22
Arpa	15
Kepek	8
Soya küspesi	26
Balık unu	8
Et-Kemik unu	5
Melas	5
Tuz	5
*Vitamin karması	1,25
**Mineral karması	1,25

*Vitamin Karması: A, D nikotinamid, folik asit, biotin ve kolin klorit'ten oluşmuştur.

**Mineral Karması: mangan, demir, bakır, iyot, çinko, kobalt, selenyum, antioksidan ve kalsiyumdan oluşmuştur.

3.3. Kolesterol ve ADEK Vitaminlerinin Analiz Metodu

Kolesterol ve ADEK vitaminlerinin analizleri için 1 g karaciğer dokusu tartılıp üzerine 3/2 (60/40, v/v) oranında hazırlanan hekzan/izopropanol çözeltisinden 5 ml eklenip homojenizatör cihazında homojenize edilmiştir.

Homojenize edilen dokular 15 ml'lik tüplere alınarak 4 ^{o}C'de 6000 rpm 10 dk santifüj edilerek doku pelletinden ayrılmıştır. Süpernatant kısmındaki çözücü 45 ^{o}C' de santifüj edilerek uçuruldu ve 1 ml asetonitril/metanol karışımı (50/50) ile çözülerek otosampler viallerine alınarak HPLC cihazında analiz edilmiştir.

Kolesterol ve ADEK vitaminlerinin analizleri için kolon sıcaklığı 40 ^{o}C de sabit tutulmuştur. 3/2 (60/40) oranında asetonitril/metanol çözeltisi mobil faz olarak hazırlanmıştır. Mobil fazın 1 dk akış miktarı 1 ml/dk olarak belirlenmiştir (Bragagnolo ve vd. 2003).

Analiz için supelcosil LC 18_(150 x 4. 6 mm, 5 μm) kolon kullanılmıştır. Analiz UV dedektörle yapıldı ve dalga boyu; vitamin E ve kolesterol için 202 nm, retinol (vitamin A için) 326 nm olarak ayarlanmıştır (Katsanidis ve vd. 1999). Analiz sonucunda bulunan ADEK vitaminleri ve kolesterol miktarı μg/g olarak hesaplanmıştır.

Cihazda pompa olarak LC-10ADVP, UV dedektör olarak SPD-10AVP, kolon fırını olarak CTO-10ASVP, otosampler olarak SIL-10ADVP, degasser olarak DGU-14AVP üniteleri (Shimadzu, Kyoto Japan) kullanılmıştır. Analiz sonucunda bulunan moleküllerin miktarı μg/g olarak hesaplanmıştır.

3.4. Lipidlerin Ekstraksiyonu

Karaciğer dokudundaki litpitin ekstraksiyonu Hara ve Radin metoduna göre yapılmıştır (Hara 1978). 1 g karaciğer dokusu 3/2 (v/v) oranında 5 ml hekzan izopropanol çözeltisi içinde 30 sn homojenizatörde homojenize edilmiştir. Her örnek homojenize edileceği zaman homojenizasyonda kullanılan kap ve homojenizatör 2 ml hekzan izopropanol çözeltisi ile yıkanarak temizlenmiştir.

Daha sonra 5000 rpm'de 10 dk santifüj edilerek doku örneklerinin supernatant kısmı alınarak ağzı kapalı deney tüplerine konulmuştur.

3.5. Yağ asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Lipitlerin yapısında bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizlerinin yapılabilmesi için kararlı yapıya sahip olan metil esterleri türevlerine dönüştürülmesi için Christine medtodu uygulanmıştır (Christine 1992). Metil esteri türevlerini hazırlamak için hekzan/izopropanol fazı içindeki lipit ekstrakı 20 ml'lik deney tüplerine alınıp, üzerine %2'lik metanolik sülfürik asit ilave edilip vorteksle karıştırılmıştır.

Karışım 55 ^{o}C'lik etüv'de 15 saat uçmaya bırakıldı. Sonra tüpler etüvden alınarak oda sıcaklığında gelinceye kadar soğutuldu ve 5 ml % 5'lik NaCl (sodyum klorür) ilave edilerek vorteksle karıştırılmıştır.

Oluşan yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzanla ekstrakte edilip hekzan fazı pipetle alınarak 5 ml % 2'lik $KHCO_3$ ile muamele edilmiştir. Fazların ayrılması için 10 saat bekletilmiştir.

Bekleme süresi tamamlandıktan sonra metil esterlerini içeren karışımın, 45 ^{o}C'de azot akımı altında çözücüsü uçurulmuş, daha sonra 1 ml hekzan ile çözülerek 2 ml'lik ağzı kapalı autosamplar içine alınarak gaz kromatografisinde analiz edilmiştir.

3.6. Yağ Asiti Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC-2010 Plus Serisi (Serial number:C11805006853A) gaz kromatografisi ile ile analiz edilmiştir. Analiz için 25 metre uzunluğunda 0,25 μm iç çapında ve PERMABOND 25 mikron film kalınlığına sahip Machery-Nagel (Germany) kapiller kolon kullanılmıştır. Analiz esnasında kolon sıcaklığı 120-220 ^{o}C arasında olacak şekilde ayarlanmıştır. Enjeksiyon sıcaklığı 240 ^{o}C ve dedektör sıcaklığı 280 ^{o}C olarak tutulmuştur. Kolondaki sıcaklık programı 120 ^{o}C'den 220 ^{o}C'ye kadar ayarlanmıştır. Sıcaklık artışı 200^{o}C'den 220 ^{o}C'ye kadar 4 ^{o}C/dk olarak belirlenmiştir. 220 ^{o}C' de 8 dk tutulmuş ve toplam süre 35 dk olarak belirlenmiştir. Taşıtıcı gaz olarak azot gazı kullanılmıştır.

Analiz esnasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlenmiştir. Bu aşamadan sonra gerekli programlama yapılarak

örneklere ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizleri yapılmıştır. Sonuçlar toplamdaki yağ asitleri içerisinde her bir yağ asidi için % miktar olarak belirlenmiş ve hesaplamalar GC Solution 2.3 programı kullanılarak hesaplanmıştır.

3.7. Glutatyon Tayini

Glutatyon tayini Sadlak ve Lindsay metodundan modifiye edilerek UV spektofotometrede 412 nm dalga boyunda saf suya karşı analiz edilmiştir (Sedlak ve Lindsay 1968). Analizi yapılacak örnekler % 50 TCA ile çöktürülüp, +4 ^{o}C, 1000 rpm ve 5 dk. santifüj edilerek 0,5 ml supernatant kısmından alınarak üzerine Tris-EDTA tamponu (0.2 M, ph=8.9) ve 0.1 ml 0.01 M 5.5'–ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit eklenmiştir. Bu karışım daha sonra oda sıcaklığında 5 dk bekletilip spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda saf suya karşı ölçülmüş, sonuçlar µmol/g olarak hesaplanmıştır.

3.8. MDA (Malondialdehit) Tayini

Oluşan lipit peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehit (MDA), karaciğer dokularından HPLC ile analizi yapılmıştır. Analiz için supelcosil LC 18_(150 x 4. 6 mm, 5 µm) kolon kullanılmıştır (Karatepe 2004).

HPLC analizi için:

1. 0,5 gram karaciğer dokusu üzerine 1 ml saf su, 1 ml % 10'luk perchloric asit saf su çözeltisi ilave edilerek homojenizatörde homoje edilmişitir.
2. Homojenize edilmiş örnek santifüj tüplerine (Isolab Germany) alınarak 10000 rpm'de 5 dakika 4 ^{o}C'de santifüj edilip, süpernatantı alınarak analiz için viallere konulmuştur.
3. MDA mobil faz çözeltisi hazırlamak için 0,05 gram dihidrojen fosfat, 110 ml metanol ve 500 ml safsu karıştırılarak çözelti hazırlanmıştır. MDA mobil faz çözeltisinin pH'ını 3,50 olarak düzenlemek için fosforik asit eklenmiş ve pH metre ile ölçülmüştür.

3.9.İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme SPSS 16.0 programı ile yapılmıştır. Guruplar arasındaki karşılaştırma Varyans analizi (ANOVA) yapılarak ve gruplar arasındaki farklılıklar LSD testinin uygulanması ile bulunmuştur.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Karaciğer dokusunun yağ asidi kompozisyonu (%)

Yağ asitleri	K	F	F+AB	AB
15:0	0,58±0,03	0,37±0,01^{d}	0,40±0,05^{c}	0,43±0,01^{c}
16:0	20,69±034	28,31±0,67^{d}	28,82±1,85^{d}	20,73±0,51^{a}
16:1, n-9	1,32±0,07	6,60±0,2^{d}	6,22±0,74^{d}	1,25±0,19^{a}
17:0	1,33±0,07	0,43±0,02^{d}	0,48±0,03^{d}	1,14±0,04^{b}
17:1	0,71±0,03	0,71±0,03^{a}	0,66±0,04^{a}	0,64±0,03^{a}
18:0	15,83±0,23	12,41±0,70^{c}	12,42±0,56^{c}	16,97±0,80^{a}
18:1, n-9t	0,61±0,02	0,61±0,02^{a}	0,58±0,03^{a}	0,81±0,04^{d}
18:1, n-9c	9,07±0,41	16,49±1,58^{d}	17,98±1,77^{d}	9,15±0,90^{a}
18:2, n-6t	0,16±0,00	0,07±0,00^{d}	0,07±0,00^{d}	0,15±0,00^{a}
18:2 ,n-6c	18,71±0,44	10,26±0,40^{d}	10,90±0,75^{d}	19,10±0,20^{a}
18:3, n-6	0,33±0,04	0,16±0,02^{d}	0,11±0,01^{d}	0,22±0,01^{c}
20:0	0,08±0,00	0,05±0,00^{d}	0,05±0,00^{d}	0,08±0,00^{a}
18:3, n-3	0,32±0,00	0,32±0,00^{a}	0,32±0,00^{a}	0,32±0,00^{a}
21:0	0,02±0,00	0,04±0,01^{b}	0,03±0,00^{a}	0,01±0,00^{a}
20:2	0,40±0,01	0,13±0,00^{d}	0,11±0,01^{d}	0,37±0,04^{a}
20:3, n-3	0,70±0,07	1,11±0,05^{c}	0,89±0,09^{a}	0,55±0,09^{a}
20:3, n-6	0,68±0,13	0,97±0,07^{a}	1,14±0,09^{b}	0,88±0,14^{a}
20:4, n-6	22,46±0,46	15,24±1,17^{d}	14,98±0,98^{d}	21,63±0,79^{a}
23:0	0,15±0,00	0,08±0,00^{d}	0,07±0,00^{d}	0,13±0,00^{a}
22:2	0,20±0,01	0,14±0,01^{a}	0,12±0,01^{b}	0,17±0,03^{a}
20:5, n-3	0,10±0,07	0,04±0,00^{a}	0,02±0,00^{a}	0,04±0,00^{a}

a: $p > 0.05$; b: $p < 0.05$; c: $p < 0.01$; d: $p < 0.001$

Çizelge 4.1. Karaciğer dokusunun yağ asidi kompozisyonu (%) (devam)

Yağ asitleri	K	F	F+AB	AB
24:0	0,49±0,02	0,38±0,01^{c}	0,36±0,02^{d}	0,46±0,01^{a}
24:1, n-9	0,19±0,00	0,25±0,01^{c}	0,25±0,01^{c}	0,20±0,01^{a}
22:6, n-3	4,38±0,30	3,79±0,15^{a}	3,14±0,24^{c}	3,99±0,27^{a}
Monosat	11,96±0,43	24,70±1,49^{d}	26,34±1,93^{d}	12,08±1,04^{a}
polisat	48,55±0,43	32,22±1,39^{d}	31,75±1,74^{d}	47,50±1,00^{a}
Omega-3	0,32±0,00	0,32±0,00^{a}	0,32±0,00^{a}	0,32±0,00^{a}
Omeg-6	22,46±0,46	15,24±1,17^{d}	14,88±1,06^{d}	21,63±0,74^{a}
n-3÷n-6	0,01±0,00	0,02±0,00^{c}	0,02±0,00^{d}	0,01±0,00^{a}
Σn-3	4,00±0,31	1,97±0,54^{d}	0,24±0,09^{d}	0,92±0,09^{d}
Σn-6	23,49±0,52	16,39±1,19^{d}	16,13±1,13^{d}	22,74±0,86^{a}
Σn-3÷Σn-6	0,17±0,01	0,11±0,02^{b}	0,07±0,00^{d}	0,04±0,00^{d}
16:1÷16:0	0,06±0,00	0,17±0,42^{c}	0,22±0,02^{d}	0,05±0,00^{a}
20:4, n-6÷20:3,n-6	56,84±25,04	15,78±1,14^{b}	13,26±0,76^{b}	29,94±6,51^{a}

a: $p > 0.05$; b: $p < 0.05$; c: $p < 0.01$; d: $p < 0.001$

Karaciğer dokusu yağ asitleri düzeyleri incelendiğinde; K grubu, pentadekanoik asit (15:0) yağ asit düzeyine göre tüm gruplarda azalma gözlenmiştir ($p<0.001$; $p<0.01$).

K grubu, palmitik asit (16:0) yağ asit düzeyine göre F ve F+AB gruplarında anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.001$).

K grubu, palmitoleik (16:1) yağ asit düzeyine göre yine F ve F+AB gruplarında artış tespit edilmiştir ($p<0.001$).

F, F+AB ve AB gruplarında heptadekanoik asit (17:0) yağ asit düzeyleri, K grubuna göre azalma görülmüştür ($p<0.001$; $p<0.05$).

Cis-10 heptadekenoik asit (17:1) yağ asit düzeyinde K grubuna göre tüm gruplarda istatiksel bir fark gözlenmemiştir.

F ve F+AB grupları stearik asit (18:0) yağ asiti düzeyi K grubuna göre azalma görülürken AB grubunda istatiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0.01$).

K grubu, elaidik asit (18:1, n-9t) yağ asit düzeyine göre F ve F+AB grubunda istatiksel bir fark görülmez iken AB grubunda ise artış gözlenmiştir ($p<0.001$).

Oleik asit (18:1, n-9c) yağ asidi düzeyi K grubuna göre F ve F+AB gruplarında artış gözlenmiştir ($p<0.001$).

K grubu, linolelaidik asit (18:2, n-6t) yağ asit düzeyine göre F ve F+AB gruplarında azalma görülmüştür ($p<0.001$).

Linoleik asit (18:2, n-6c) yağ asit düzeyinde K grubuna göre, F ve F+AB gruplarında azalma AB grubunda ise istatiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir ($p<0.001$).

K grubu, γ-linolenik asit (18:3n-6) yağ asidi düzeyine göre tüm gruplarda azalma görülmüştür ($p<0.001$; $p<0.01$).

Araşidik asit (20:0) yağ asidi düzeyi K grubuna göre kıyaslandığında F ve F+AB gruplarında azalma AB grubunda ise anlamlı bir fark görülmemiştir ($p<0.001$).

Linolenik asit (18:3, n-3) yağ asiti düzeyi K grubuna göre tüm gruplarda da belirgin bir değişiklik gözlenememiştir.

K grubu, heneikosanoik asit (21:0) yağ asit düzeyine göre F grubunda artış görülmüştür ($p<0.05$).

Eikosadienoik asit (20:2) K grubu yağ asit düzeyi F ve F+AB gruplarda azalmıştır ($p<0.001$).

F ve F+AB gruplarında, eicosatrienoik asit (20:3, n-3) yağ asit düzeyleri K grubuna göre F grubunda artış görülmüştür ($p<0.01$).

Eicosatrienoik asit (20:3, n-6) grubunda kontrole göre F+AB grubunda artış görülmüşütür ($p<0.05$).

K grubu, araşidonik asit (20:4, n-6) yağ asit düzeyine göre F ve F+AB gruplarında azalma görülmüştür ($p<0.001$).

K grubu, trikosanoik asit (23:0) yağ asit düzeyine göre F ve F+AB gruplarında azalma görülmüştür ($p<0.001$).

K grubuna göre dokosadienoik asit (22:2) yağ asit düzeyi F+AB grubuda azalmıştır ($p<0.05$).

K grubu, eikosapentaenoik asit (20:5, n-3) yağ asit düzeyine göre tüm gruplarda istatiksel olarak anlamlılık arz eden değerlere rastlanmamıştır.

Lignocerik asit (24:0) yağ asit düzeyleri K grubuna göre F ve F+AB gruplarında istatiksel olarak azalma görülmüştür ($p<0.01$; $p<0.001$).

24:1, n-9 yağ asidinin K grubuna göre F ve F+AB gruplarda artış gözlenmiştir ($p<0.01$).

F+AB gruplarında dokosahekzaenoic asit (22:6, n-3) yağ asit düzeyleri K grubuna göre azalma görülmüştür ($p<0.01$).

MUFA düzeyinin kontrole göre F ve F+AB gruplarda artış gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Kontrole göre PUFA düzeylerinde ise F ve F+AB gruplarında istatiksel olarak azalma görülmüştür ($p<0.001$).

N-3 yağ asit düzeyleri kontrole göre tüm gruplarda anlamlı bir fark görülmemiştir.

N-6 yağ asit düzeyinde F ve F+AB gruplarda K'ya göre anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.001$).

N-3 yağ asit düzeyini n-6 yağ asit düzeyine oranının kontrol grubuna göre değerlendirdiğimizde F ve F+AB gruplarında artış görülürken AB grubunda istatiksel bir farka rastlanmamıştır ($p<0.001$).

Toplamdaki n-3 değeri kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında tüm gruplarda azalma görülmüştür ($p<0.001$).

Kontrol grubuna göre toplam n-6 değerleri karşılaştırıldığında F ve F+AB gruplarda azalma görülmüştür ($p<0.001$).

Toplam n-3 değerinin n-6 oranı kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında F ve F+AB gruplarda azalma görülmüştür ($p<0.05$; $p<0.001$).

Palmiteolik (16:1) asidin palmitik asit'e (16:0) oranı kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde F ve F+AB gruplarında artış görülmüştür ($p<0.01$; $p<0.001$).

Araşidonik asit (20:4, n-6)'in eikosatrienoik asit (20:3, n-6)'e oranı kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde istatiksel olarak F ve F+AB gruplarda azalma görülmüştür ($p<0.05$).

Çizelge 4.2. Karaciğer dokusunda bulunan lipofilik vitaminler, GSH ve MDA düzeyleri

	Kontrol (K)	Fruktoz (F)	F+AB	AB
Retinol µg/gr	0,82±0,08	0,43±0,03^{d}	1,07±0,20^{c}	1,09±0,16^{d}
K_1 µg/gr	0,41±0,04	1,99±0,14^{d}	1,98±0,32^{d}	7,99±0,20^{d}
K_2 µg/gr	3,38±0,24	2,74±1,19^{a}	2,59±0,59^{a}	2,95±0,14^{a}
D_3 µg/gr	10,05±0,02	8,56±0,10^{d}	8,58±0,14^{d}	9,96±0,12^{a}
Alfa-tokoferol µmol/gr	43,03±0,16	40,38±0,13^{b}	35,56±1,31^{d}	43,71±0,58^{a}
Kolesterol µmol/gr	4,37±0,08	7,12±0,40^{d}	3,60±0,15^{b}	4,48±0,24^{a}
GSH µmol/gr	2,36±0,27	2,41±0,09^{a}	1,82±0,04^{d}	4,34±0,05^{d}
MDA nmol/gr	60±0,1	90±0,8^{c}	100±0,1^{d}	60±0,1^{a}

a: $p>0.05$; b: $p<0.05$; c: $p<0.01$; d: $p<0,001$

Vitamin gruplarında retinolün Kontrol grubu ile diğer gruplar değerlendirildiğinde F grubunda istatiksel olarak belirgin bir azalma görülmüş, F+AB ve AB gruplarında artış gözlenmiştir ($p<0.001$; $p<0.01$).

K_1 grubunda Kontrol'e göre tüm gruplarda anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.001$).

K_2 grubu Kontrole göre tüm gruplarında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

D_3 vitamin düzeyinde Kontrol grubuna göre F ve F+AB gruplarında anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.001$).

Alfa tokoferol Kontrol grubuna göre F ve F+AB gruplarında azalma meydana geldiği görülmüştür ($p<0.05$; $p<0.001$).

Kolesterol değerleri incelendiğinde K grubuna göre F grubunda artış gözlenirken F+AB grubunda azalma görülmüştür ($p<0.001$; $p<0.05$). Karaciğer MDA düzeyleri incelendiğinde K grubuna göre AB grubunda anlamlı bir fark görülmezken F, F+AB grubunda istatiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.01$; $p<0.001$).Karaciğer

GSH düzeyleri incelendiğinde Kontrol grubuna göre F+AB ve AB grubunda azalma gözlenmiştir ($p<0.001$).

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer dokusu üzerinde fruktoz'un yağ asit metolizmasını olumsuz yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Kontrol grubu pentadekanoik (15:0) yağ asit düzeyine göre tüm gruplarda azalma gözlenmiştir.

Palmitoleik asit (16:1)' in palmitik asit (16:0)' e oranı 18:1'in 18:0' a oranı Δ9 desaturasyon indeksi olarak kullanılmıştır (Lee ve vd. 1998). Çalışmamızda palmitoleik asitin, palmitik asite (16:1/16:0) oranının artmış olması Stearoyl-CoA desaturazlar (SCD) aktivitesinin arttığını ve yağlanmanın meydana geldiğini gösterir.

Araşidonik asit (20:4, n-6) ve dokosahekzaenoic (22:6, n-3) yağ asitleri deaseturasyonla 18:2, n-6 ve linolenik asit (18:3, n-3) yağ asitlerinden Δ6 ve Δ5 desaturaz enzimleri tarafından sentezlenir (Güvenç 2008, Doğan 2016).

Bütün 18:3, n-3 ve 18:2, n-6 karaciğerde daha uzun zincirli yağ asitlerine dönüştürülürler. 18:3, n-3 eikosapentaenoik (20:5, n-3) asite, oda dokosaheksaenoik (22:6, n-3) asite dönüşür. 18:2, n-6 araşidonik asitin öncü molekülüdür. Fruktoz verilen grupta 6-desaturaz enzimi ürünü olan aynı zamanda yağlanmanın bir işareti olan araşhidonik asit (20:4, n-6) düzeyinin azaldığı, bitki ekstraktı verilen gruplarda fruktoz grubuna göre arttığı saptandı ve 22:6, n-3 yağ asiti düzeyinin kontrole göre fruktoz ve *Achillea biebersteinii* gruplarında istatiksel olarak bir değişikliğin olmaması, konbinasyon grubunda azalmanın olması sürpriz bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Konbinasyon haricindeki sonuçlarımız Doğan (2016) yapmış olduğu çalışma ile paralellik göstermektedir.

Araşidonik asit'in (20:4 n-6) (AA) eikosapentaenoik asit'e (EPA) (20:5 n-3) oranı akut konik sentrom'da (ACS) bilinen bir risktir. Bunun yanında dokosaheksaenoik asit'in (DHA) (22:6 n-3) araşidonik aside (20:4 n-3) oranı yüksek olan insanların akut kronik sentrom (ACS) riski daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Nishizaki ve vd. 2016). Yapılan bu çalışma ile fruktoz ve konbinasyon grubumuz paralellik göstermiştir.

Araşidonik asit (20:4, n-6) değerleri, DM6 (streozotosin tedavi edilmiş ve 6 ay sonra diyabetten), DM 12 (streptozotosin, 12 aylık şeker hastalığından sonra tedavi edildi) ve DM 12 grubundaki osfolipidlerde karaciğer toplam lipidlerinde anlamlı olarak düşmüştür. Ve bu değerler bizim çalışmamızla paralellik gösterirken 20:4, n-6 DM 12 grubunda istatiksel olarak daha anlamlı bir düşüş ve 20:4, n-6 öncülleri olan 18:2, n-6

ve 20:3, n-6 birikimi tüm dokularda görülmesi kısmen bizim çalışmamızla paralellik göstermiştir. (20:4, n-6) öncülleri olan (18:2, n-6c) 'de özellikle fruktoz ve fruktoz+ *Achillea biebersteinii* grubunda anlamlı bir azalma görülmüştür. (18:2, n-6t) grubunda fruktoz ve fruktoz + *Achillea biebersteinii* grubunda kaydadeğer bir azalma görülmüştür. (20:3, n-6) fruktoz + *Achillea biebersteinii* grubunda artış görülmüşütür bu artış Maseka ve vd. (2014) yaptığı çalışmayla paralellik göstermiştir.

Dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) ve eikosapentaenoik asit (20:5 n-3) gibi n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin inme ve karditovasküler olaylarla olan ikişkisi detaylı olarak incelenmiş ve bu çalışma serebral beyaz cevher hiperintensitelerinin (WMH) şiddetlerinin çoklu doymamış yağ asitleri seviyesine ve serum EPA düzeyinin araşidonik asit (AA) seviyesine oranı (EPA/AA oranı) arasındaki ilişki analiz edilmiş, periventriküker hiperintensite derecesinin yükselmesi, ortalama EPA seviyesinin ve EPA/AA oranının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Çoklu regresyon analizinde, periventriküler hiperintensite derecesi ile serum EPA/AA oranı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (Nagai ve vd. 2015).

Araya ve vd. (2004) insanlarda yapmış olduğu çalışmada çoklu doymamış omega-3 ve omega-6 düzeylerinde azalma olduğunu, 20:4, n-6 / 18:2, n-6, (20:5, n3 + 22:6, n3) /18:3, n3 oranının karaciğer yağlanmasında düştüğünü, yağlanmanın işareti olan (18:1, n-9) düzeyinin arttığını bildirmiştir. Çalışamamızda (20:5, n3+22:6, n3)/18:3, n3 ve (18.1, n-9) düzeyleri Araya ve vd. (2004) sonuçları ile paralellik göstermiştir.

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) ölüm sebeplerinin başında kardiovasküler hastalık (KVH) ve malignitedir. Eikosapentaenoik asit (EPA)/araşidonik asit (AA) oranında KVH ile ilişkilidir. Aynı zamanda EPA/AA oranı NAFLD'de özellikle genç yaştaki NFLD hastalarında EPA/AA oranı düşüktür. Bizim sonuçlarımızda da bu oranın azaldığı görülmektedir (Ishitobi vd. 2015).

Omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 LCPUFA), yani eikosapentaenoik asit (20:5 n-3, EPA) ve lipoziz stimülasyonu ve lipogenez inhibisyonu tetikleyen dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3, DHA) içerir. Sızma zeytinyağı (EVOO) önemli antioksidan etkilere sahiptir. uzun zincirli çoklu doymamış N-3 yağ asitleri ve EVOO uygulaması anti inflamatuar yanıtları ve antioksidan cevapların gelişitirilmesiyle anti-steattotik etkileri, karaciğerin/lipojenik durumunun iyileştirilmesi, insülin

duyarlılığının iyileştirilmesi yüksek yağlı diet (HFD) ile değiştirilen potansiyel trapötik n-3 kullanımını desteklemektedir (Valenzuela ve vd. 2016).

NASH için onaylanmış bir farmokolojik terapi olmasada yüksek doz ursodeoksikolik asit ile birlikte uzun süre devam eden E vitamini uygulamasının yararlı olabileceği görülmüştür. Omega-3 çoklu doymamış yağ asit ikamesi de karaciğer yağını düşürebileceği ancak obtimal de bilinmemektedir (Par ve vd. 2013). Bir çalışmada H_2O_2 verilen kobayların 18:2 n-6, PUFA ve ΣSFA düzeylerini önemli derecede azalttığı ve lipoik asit, E vitamini ve Linanolün olumlu yönde etki ettiği bildirilmişitr (Çelik ve Özkaya 2002).

Lipofilik antioksidanların takviye edilmesi NASH'lı hastalar için rasyonel bir tedavi seçeneği olabiliir (Erhardt ve vd. 2011). Reaktif oksijen moleküllerinin in vitro koşullarda alfa-tokoferol ün güçlü bir lipofilik tutucu olduğu ve in vivo olarak da lipoproteinler ve biyolojik membranlarda zincir kırıcı antioksidan olduğu düşünülmektedir (Gohil ve vd. 2007).

En iyi bilinen E vitamini fonksiyonu, lipit peroksidasyonunun çoğalmasını önleyen zincir kırıcı bir antioksidan olmasıdır (Mustacich ve vd. 2007). Oksidatif stresle alakalı olduğu düşünülen kronik hastalıkların önlenmesinde alfa-tokoferolün olumlu yönde etkisi olduğuna dair birçok çalışmada ortaya konulmuştur (Brigelius ve vd. 1999). Poliklorlu bifeniller'den kaynaklı toksisite için alfa tokoferolün koruyucu etkisinin sıçan karaciğeri, akciğeri ve böbreğinde alfa-tokoferolün oral yoldan ilave edilmesiyle, katalaz, glutatyon, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon ve E vitamin seviyeleriyle beraber aktivitelerini devam ettirmesi ve lipit peroksit seviyelerinde aşağı regülasyon yaparak hücresel redoks durumunu sürdürdüğü tespit edilmiştir. Alfa tokoferol hidroksit radikali ve hidrojen peroksit oluşumunu inhibe ettiği görülmüştür (Banudevi ve vd. 2006).

Literatürde düşük serum 25-hidroksi-vitamin D-3 [25 (OH) D-3] seviyeleri ile karaciğer hastalığının varlığı arasındaki ilişkiyi ortaya konulmuş ve D vitamini reseptörü (VDR) yaygın olarak karaciğerde saptanmıştır. NASH hastalarında bu vitamin ile karaciğer histolojisinin şiddeti negatif ilişkili olarak bulunmuştur (Bachetta ve vd. 2012). Yapılan litaratür çalışmaları bizim yapmış olduğumuz çalışma ile paralellik göstermemiştir bizim yapmış olduğumuz çalışmada fruktoz ve konbinasyon

gruplarımızda anlamlı bir düşüş gözlenmiş *Achillea biebersteinii* grubundaki artış anlamlılık ifade etmemiştir.

Vitamin D_3'ün alkolsüz steatohepatit (NASH) progesyonunu iyileştirtiği bildirilmiştir (Han ve vd. 2015). Alkolsüz yağlı karaciğer hastalarına (NAFLD) serum 25-hidroksivitamin D-3[25(OH)D] konsantrasyonları ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişki araştırılmış. NAFLD hastaları kontrolle karşılaştırıldığında 25(OH)D konsantrasyonlarında belirgin derecede bir düşüş görülmüş ve bu da NAFLD' nın histopatotografik özellikleri ile yakından ilişkilidir (Targher ve vd. 2007). Yapılan bu çalışma bizim yapmış olduğumuz çalışma ile paralellik göstermemiş tüm gruplarımızda kontrole göre D_3 oranında azalma görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda K vitaminin karaciğerde öncelikli olarak biriktiği bildirilmiştir, oysa K_2 daha yaygın bir dağılıma sahip olmakla birlikte, burada bu farklılıkların çeşitli K vitaminlerinin farklı lipozo-çözünürlüğü test edilmiş ve farklı lipoprotein partükülleri ile birleştiği görülmüştür (Schurgers ve vd. 2002).

Karaciğer dokusunun kolesterol düzeylerini, fruktoz grubunda kontrole göre anlamlı bir artış görülürken, fruktoz + *Achillea biebersteinii* konbinasyon grubumuzda kontrole göre azalma görülmüştür, *Achillea biebersteinii* grubunda ise kontrole göre anlamlı bir fark görülmemiştir. Konbinasyon grubumuz olan fruktoz + *Achillea biebersteinii* grubunun kontrol ve fruktoz grubuna göre düşük çıkması karaciğer dokusunda *Achillea biebersteinii* bitkisinin kolesterol düşürücü etkisinin olduğunu göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Fruktoz grubunun kontrole göre yüksek çıkması kolesterolü arttırdığı kanbinasyon grubunda ise görülen azalmanın fruktoz + *Achillea biebersteinii* kolesterol düzeyini azalttığı için *Achillea biebersteinii* bitkisinin kolesterol düşürücü etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

İlhan ve vd. (2014) yüksek fruktoz diyeti ile deneysel sentrom oluşturulmuş sıçanlarda, resveratrol tedavisiyle değişen böbrek kalp ve hepatik doku malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) değerlerinin kontrol grubu ve metabolik sentromlu grup ile karşılaştırılması sonucu karaciğer ve kalp doku MDA ve karaciğer, kalp, böbrek doku NO değerlerinde metabolik sentromlu grupta kontrollere göre anlamlı artışlar ($p<0,05$), resveratrol tedavisini takiben kontrol değerine yakın olacak şekilde düşüşlerin gözlendiğini tespit edilmiştir.

Kizil ve vd. 2010'da *Achillea aleppica* D.C. subsp. Etanol özütünün koruyucu etkisi araştırılmıştır. *Alleppica* (AA), *Achillea aleppica* D.C. subsp. Zederbaueri (Hayek) Hub-Mor (AZ) ve *Achillea biebersteinii* (AB) lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve Fonton sistemi ile indüklenen DNA hasarına karşı, *Achillea* türünün etanol ekstraktı, farklı konsantrasyonlarda bitki özlerinin sıçan karaciğer homojenatlarında Fe^{+2} ile indüklenen lipid peroksidasyonunu baskılama kabiliyeti incelenmiştir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu DNA hasarını önemli ölçüde inhibe ettiği bu nedenle *Achillea aleppica* D.C. subsp. *Aleppica* (AA), *Achillea aleppica* D.C. subsp. Zederbaueri (Hayek) Hub-Mor (AZ) ve *Achillea biebersteinii* ekstraktlar gıda endüstrisinde etkili sentetik antioksidanlar olarak yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarına göre de *Achillea biebersteinii* bitkisinin etkili sentetik antioksidan olarak gıda endüstrisinde kullanılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Mansour ve vd. 2016'da yapmış olduğu çalışmada *Achillea biebersteinii* Afan.'nin başta karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıklar için bitkisel ilaç olarak kullanıldığı bildirilmiş, fakat bu bitkinin tıbbi kullanımı için bilimsel temelin bilinmediğini aktarmıştır. Mansour ve vd. yapmış olduğu çalışmada kemirgen modeline CC14 ile uyarılan hepatotoksisitenin iyileştirilmesinde *Achillea biebersteinii* Afan. uçucuyağının (ABEO) (0.2 mL /kg) etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ayrıca karaciğer dokusunda lipit profili, malondialdehit (MDA), toplam protein (TP), protein olmayan sülfhidril (NP-SH) içeriği tahmin edilmiştir ve ABEO ile bu değerlerin normale döndüğü bildirilmiştir. Histopatolojik çalışma ile bu bulgular daha da doğrulanmıştır. Bunlara ek olarak da, ABEO 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal temizleme ve beta-karoten-linoleik analizlerinde hafif antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bu yapılan çalışma bizim yapmış olduğumuz çalışma ile paralellik göstermiştir.

Yapılan histolojik inceleme ile fruktoz ile beslenen sıçanların karaciğerinde orta dereceli bir yağlanma görülmüştür (Yıldırım 2012). Yaptığımız çalışmada fruktoz ve fruktoz + *Achillea biebersteinii* gruplarında kontrole göre MDA düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı bir artış görülmesi, yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bunun nedeni olarak fruktoz verilen sıçan dokularında MDA düzeylerindeki artışlar bu maddenin oksidatif stresi arttırdığını göstermektedir. Ayrıca Fruktoz verilen ratların karaciğer dokularında genel olarak MDA düzeylerinde artış GSH düzeylerinde ise

Kontrol grubuna göre azalmalar gözlemlenmiştir ve glutatyon miktarının artması hücrenin oksidatif stresten korunduğunun göstergesidir kanbinasyon ve *Achillea biebersteinii* gruplarımızdaki anlamlı artışa delil olmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada Fruktoz verilen fare ve sıçan dokularında MDA düzeylerinde artış GSH düzeylerinde Kontrole göre azalma tespit edilmesi yaptığımız çalışama ile de paralellik göstermektedir. GSH hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur, toksinlere ve reaktif oksijen türlerine karşı koruyucudur. Hücrelerin redoks hali glutatyonun redükte halde korunmasına bağlıdır (Wu ve vd. 2004).

Literatürde ratların karaciğer ve böbrek dokularında *Thymus algeriensis* uçucu yağının (TEO) hidrojen peroksit (H_2O_2) ile oluşturulan oksidatif stres üzerine patolojik histoloji ve biyokimyasal etkilerini belirlemek amacıyla yapılmış ve H_2O_2 karaciğer ve böbrekte atrofi indüklediği ve TEO tedavisi, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon s-transferaz da belirgin ölçüde yükselme görülmüş, malondialdehit seviyesi düşmüştür. Aynı zamanda glutatyon aktivitesinde azalma sağlayarak H_2O_2 ile indüklenmiş olan karaciğer ve böbrek toksisite modelinde oksidatif stresini önemli derecede hafifletmiştir (Guesmi ve vd. 2016). Yapılan bu çalışma bizim yapmış olduğumuz çalışma ile paralellik göstermiştir, MDA seviyesi kontrole göre anlamlı bir artış görülmüştür fruktoz ve konbinasyon grubumuzda. GSH seviyeleri ise konbinasyon ve *Achillea biebersteinii* grubunda istatiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür.

2016' da (Yachana ve vd.) yapılan bu çalışmada artan oksidatif stres, hepatit C virüsü (HCV)' ne bağlı karaciğer hastalığının ilerlemesinde önemli bir faktör olarak görülmekte olduğu belirtilmiş retinoid ve karotenoid antioksidanlardaki eksiklikler hastalığın ilerlemesi için önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmişitr.

Yapılan çalışmada sistemik oksidatif stres ölçümleri ve antioksidan arasındaki ilişkiyi belirlemek, serum ve hepatik dokuda retinoid /karatenoid konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Karaciğer biyopsisi uygulanan hastalar açlık kan, taze doku, idrar sağlanmış ve bir de diyet öyküsü anketi doldurtulmuştur. Serum retinol, likopen ve fibrosis evresi ile serum retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) konsantrasyonları arasında istatiksel olarak anlamlı bir ters ilişki görülmüştür. Doku retinil palmilat, hepatik alfa smooth muscle actin (SMA) ekspresyonu ile ters anlamlı kolerasyon göstermiş ve bu hepatik stellat hücre aktivasyonu için belirteçtir ($r=-0.31$, $p<0.02$).

Yani serum retinol beta-karoten ve RBP4'te ki azalma erken evre HCV ile ilişkili olduğu gösterilmiş, karotenoid ve retinoid düzeyleri hastalık ilerledikçe azalmış, oksidatif stres ölçümleri, fibroz evresi ve eş zamanlı antioksidan tükenmesi ile alakalı olduğu vurgulanmıştır.

Gabriela ve vd. (2014)'nin yapmış olduğu çalışmada III. Sınıf obezde serum ve karaciğer retinol konsantrasyonları değerlendirilmiş ve NAFLD'nin histolojik tanısı ilişkilendirilmişitr. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) patogenezinde oksidatif stres rol oynar ve A vitamini tüketimi antioksidan amaçlarla arttırılabilir ve vitamin A konsantrasyonundaki düşmelerin karaciğer hastalığının ilerlemesine neden olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Yetersiz serum ve karaciğer retinol depolarını göstermek için kullanılan cutoff değeri sırasıyla <1.05 μmol / L ve binde bir parça sign 20 μ/ g olduğu bildirilmişitir. Antropometrik ölçümler yapılmış histolojik değerlendirme ile NAFLD tanısı konulmuştur. Bu çalışma karaciğer retinolü ile NAFLD derecesi arasındaki ilişkiyi doğrular nitelikte olup, karaciğer retinol konsantrasyonları ile hastalığın histolojik sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$).

A vitaminin (retinol) aktif bir metaboliti olan retinoik asit (RA), hepatik steatoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Dolaşımdaki RA konsantrasyonlarının NAFLD'li daha düşük olduğu ve hepatik lipit metabolizması ve insülin direnciyle ilişkili olduğunu göstermekte ve retinolün aktif bir metaboliti olan retinoik asit, hayvan modellerinde hepatik steatozun ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde etkili bir rol oynadığı bildirilmişitir (Yan ve vd. 2015).

Botella-Carretero ve vd. (2010), Villaca Chaveset ve vd. (2008), koruyucu bir antioksidan olan retinol'ün azalması ile NAFLD arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Musso vd. (2007) düşük düzeyde A vitamini beslenmenin NAFLD'nin patojenitesi arasında ilişki olduğunu göstermiştir.

Yapılan litaratür çalışmlarıyla bizim çalışmamızla paralellik göstermektte olup fruktoz ve konbinasyon gruplarımızdaki retinol değerlerimizdeki düşüşün nonalkolik karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğunu düşünmekeyiz.

Sonuç olarak sıçanlara *Achillea Biebersteinii'*in verilmesiyle incelenen karaciğer dokusunda antioksidan sisteme etkili olan GSH, ADEK vitaminleri, yağ asitleri yüzde bileşimi üzerinde değişik düzeylerde etkisi olduğu, konbinasyon grubunda kolesterol

düşürücü etkisi, konbinasyon grubunda retinol düzeyini artırıcı etkisi, K_1 vitamin düzeyini tüm gruplarda arttırdığı görülmüştür. *Achillea biebersteinii* ve NAFLD ilgili daha ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Abdelmalek, MF., Angulo, P., Jorgensem, R.A. ve vd., (2001). Betaine, apromising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of apilot study, Am J Gastroenterol, 96(9):2711-7.

Acay, A., (2015). Non alkolik hastalarda güncel medikal tedavi, Sağlık Bakanlığı Mecitözü Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çorum, Kocatepe Medical Joumal, 16:67-76.

Ackerman, Z., Herman, O.M., Rosenthal, M.G.T., Pappo, O., Lınk, G., Sela, B.A. (2005). Fructose induced fatty liver disease: Hepatic effets of blod pressure and plasma triglyceride reduction, Hypertension. 45:1012-1018.

Adams, LA., Angulo, P., (2003). Vitamins E and C fort he treatment of NASH: dupliacation of results but lack of demonstration of efficacy, Am J Gastroenterol, 98(11):2348-50.

Adams, L., Angulo, P., Petz, J., keach, J.i Lindor, K., (2010). A pilot trial of high döşe ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol Int, 28(3):628-33.

Ahima, RS., (2006). Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity (Silver Spring). Aug; 14Suppl 5:242S-9S.

Ahmet, AA., Mabry, TJ., Melek, FR., Shalaby, AM., (1988). Swertisin arabinoside, anew, C.,glycosylflavone from Achillea fragrantissima. Jonurnal of Natural Products, 51(5):971-972.

Alfin-Slater, RB., Bernick, S., (1958). Changes in tissue lipids and tissue histology resulting from essential fatty acid deficiency in rats, Am J Clin Nutr, 6(6):613-24.Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C., (2006).

Al-Said, M.S., Mothana, R.A., Al-Sohaibani, M.O., Khaled, J.M., Alatar, A., Alharbi, N.S., Kurkcuoglu, M., Baser, H.C., (2016). GC-MS Analysis: Vivo Hepatoprotective and Antioxidant Activities of the Essential Oil of Achillea biebersteinii Afan., Growingin Soudi Arabia, Evıdence-based Complementary and Alternative Medicine, 1867048.

Akcam, M., Boyaci, A., Pirgon O et al, (2011). Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolesscents with fatty liver, Int J Vitam Nutr Res, 81(6):398-406.

Akkus, İ., (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1.Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.

Akkus, I., Kalak, S., Vural, H., Çağlayan, O., Menekse, E., Can, G., Durmus, B., (1996). Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin E levels of patients with type II diabetes mellitus. Clin chim Acta, 244:221-227.

Angulo, P., (2002). Non alcoholic fatty liver disease, New England Medicine., 346:1221-1231.

Angulo, P., Lindor, KD., (2002). Non alcoholic fatty liver disease, J Gastroenterol Hepatol, 17(I):186-90.

Arabacı, T., Budak, Ü., (2009). Achillea hamzaoglu, a new species from Turkey, Annales Botanici Fennici, (46):459-463.

Araya, J., Rodrıgo, R., Videla, L.A., Theıelemann, L.,(2004). Increase in Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid n-6/n-3 Ratio in Relation to Hepatic Steatosis in

Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Departamento de Nutrici on Instituto de Ciencias Biom'edicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 106: 635-643.

Artık, N., Pozrazoğlu, E.S., Konar, N., Hakman, A.K., (2011). Gıda Bilimi ve Teknolojisi, Anadolu Üniversitesi, Web- Ofset tesisleri, Ekim, syf;12.

Arthur, J., (2002). Update on nonalcoholic fatty liver disease. Journal Of Clinical gastroenterolog, McCullough, 34(3):255-262.

Assy, N., Et Al., (2000). Fatty İnfiltration of liver in hyperlipidemic patients, Dig Dis Sci 45(10):p192-34.

Ataş, A., Çakmak, A., Soran, M., (2008). D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlıgı ve Hastalıkları, Pediatrik Endokrinoloji BD Şanlı Urfa, Bakırköy Tıp Dergisi, 4: 1-7.

Athyros, VG., Giouleme, O., Ganotakis, ES et al, (2011). Safety and impact on cardiovascular events of longtrem multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: A post analysis of the randomised attempt study, Arch Med Sci, 7(5):796-9.

Atmaca, E., Aksoy, A., (2009). Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. YYU Veteriner Fakultesi Dergisi, 20(2):79-83. Derleme. ISSN: 1017-8422; ISSN: 1308-3651.

Bacon, BR., Farahvash, MJ., Janney, JG., (1994). Neusxhwander Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis: An expanded clinical entity, Gastroenterology, 107:1103-1106.

Barchetta, I., Carotti, S., Labbadia, G., Gentilucci, U.V., Muda, A.O., Angelico, F., Silecchia, G., Leonetti, F., Frailoli, A., Picardi, A., (2012). Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: Relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virüs, Hepatology, View journal ınfprmation, volüme 56(6):2180-2187.

Bağcı E, Koçak A, Yüce E. (2008). Achillea wilhelmsii C. Koch ve Achillea schischkinii Sosn. Türlerinin Uçucu Yağ kompozisyonu. Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi, 20(2):251-255.

Bahsi, M.,(2008). 7,12-Dmba Uygulanan Yaşlı Sıçanların Doku ve Serumlarında Resveratol ve α-Lipoik Asiti'in Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri, Doktora tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Barıs, Ö., Güllüce, M., Kılıç, H., Özbek, T., Özer, H., Özkan, H., Sökmen, M., Sahin, F., (2006). Biological activities of the essential oil and methanol extract of Achilleabiebersteinii Afan. Turk J Biol, (30):65-73.

Barnett, J.P., Blindauer, C.A., Kassaar, O., Khazaipoul,S., Martim, E.M., Sadler, P.J., Stewart, A.J., (2013). Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids, Biochimicia et Biophysica açta, 1830:5456-5464.

Banudevi, S., Krishnamoorthy, G., Venkataraman, P., Arunakaran, J.,(2006). Role of Alpha-Tocopherol on Antioxidant Status in Liver, Lung and Kidney of PCB Exposed Male Albino Rats, Food and Chemıcal Toxıcology, Volume 44(12): 2040-2046.

Baser, KHC., Buchbauer, G., (Eds), (2009). Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications, 1st, p.46,59,243.

Bayrakçı, B., ve Günşar, F., (2005) Nonalkolik steatohepatite. Güncel Gastroenteroloji, 9(2):167-175.

Bayram, Y., Türkay, C., (2009). Hepatik Osteodistrofi, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Güncel gastroenteroloji 13:3.

Baytop, T., (1999). Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.

Beşişik, F., (2001). Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit, Gastroenteroloji, Ed:Ökten A., Nobel Tıp Kitapevi, 483-485.

Bircan, F.S., (2014). Fruktoz diyeti ile metabolik sentrom oluşturulan sıçanların kalp ve karaciğer resveratrolün antioksidan etkisinin incelenmesi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, ANKARA.

Bogoch, A., et al., (1955). Studies of hepatic function in diabetes mellitus, portal cirrhosis and otherliver diseases; a correlation of clinical, biohemical and liver needle biopsy findings. Am J Med, 18(3);p.354-84.

Boettcher, E., Csako, G., Pucino., Wesley, R., Loomba, R., (2012). Meta analysis; pioglitazone improves liver histology and fibrozis in patients with non alcoholic steatohepatitis, Aliment Pharmacol Ther, 35(1):66-75.

Botella-Carretero, j.I., Balsa, J.A., Vazquez, C., Peromingo, R., Diaz-Enriquez, M., Escobar-Moreale, H.F.,(2010). Retinol and alpha-tocopherol in morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Obes. Surg. 20:69-76.

Böhmer, H., (2008). Koekboya: Natural Dyes and Textiles from Turkey to India and Beyond. P.143.

Burant, CF., Takeda, J., Brot-Laroche, E., Bell, Gl., (1992). Davidson; Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5, Chem., Jul 25;267(21):14523-6.

Beutler, E., Duron, O., Relly, B.M., (1963). Improved method for the determination of blood glutathione, J Lab Clin Med., 61; 882-888.

Bhosale, SH., Rao, Deshpande, VV., (1996). Molecular and industrial aspects of glucose isomerase, Microbiol Rev. Jun;60(2):280-300.

Bragagnolo, N., Rodriguez-Amaya, D.B., (2003). Comparison of the cgolesterol content of Brazilian chicken and guail eggs, J Food Comp anal 16(20):147-53.

Bray, GA., Nielsen, SJ., Popkin, BM.,(2004). Consumption of high fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity, Am J Clin Nutr. Apr;79(4):537-43.

Brigelius-flohe, R., Traber, MG., (1999). Vitamin E: function and metabolism, faseb Jaurnal, Volume 13(10):1145-1155.

Brunt, RM.,(2005). Patology of nonalcoholic steatohepatitis, Hepatology Research 33, 2005 68-71.

Brunt, EM., Elizabeth, M., (2001). Nonalcoholic steatohepatit: Definition and Pathology, Seminars In Liver Disease, 21:2-16.

Curry, DL., (1989). Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insülin. Pancreas, 4(1):2-9.

Curzio, M., Esterbauer, H., Dianzani, MU., (1985). Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils, Int. J. Tissue React, 7(2):137-142.

Colicchio, P., et al., (2005). Non alcoholic fatty liver disease in youmg adult severely obese non diabetic patients in South Italy. Ann Nutr metab, 49(5);p.289-95.

Compoti, M., (1987). Glutathione depleting agents and lipid peroxidation in the aging rat, com Biochem Phys, 88:177-180.

Conchai II., Velasquez, FV., Martinez, Jm., Angulo, C., Droppelmann, A., Reyes, AM., ve vd., (1997). Human eryhrocytes express GLUT5 and transport fructose, Blood, 1;89(11):4190-5.

Chao, JC., Huang, CH., Wu, SJ., Yang, SC., Chang, NC., Shieh, MJ., Lo, PN., (2002). Effects of beta carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers , J Nutr Biochem. 13:427-434.

Chatrath, H., Vuppalanchi, R., Chalasani ,N., (2012). Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis,32(1):22-9.

Chaves, G.V., Pereira, S.E., Saboya, C.J., Spitz, D., Rodrigues, C.S., Ramalho, A., (2014). Association Between Liver Vitamin A Resevers and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Class III Obese Following Bariatric Surgery. Obesity Surgery, Volume 24(2): 217-224.

Christie,W.W., (1992). Gas Chromatography and Lipids, The Oil Pres Glaskow, 302.

Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, MC., Mecocci, C., (2005): Potential markers of oxidative stress in stroke, Free Radical Biology Medicine. 39: 841–852.

Çelebi, S., Ataseven, H., Mengücük, E., Deveci, S.E., Açık, Y. ve Bahçecioğlu, İ.H. (2006).Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 8(1),41-46.

Çelik, S., Özkaya, A., (2002). Effects of Intraperitoneally Administered Lipoic Acids in Guinea Pig Brain with Oxidative Stress Induced by H2O2, Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 35: 547-552.

Day, CP., James, OF., (1998). Steatohepatitis: a tale of two hits Gastroenterology, 114:842-5.

Day, CP., Saksena, S., (2002). Non alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis, J., Gastroenterol, Hepatol, 17, (3): 377-S384.

Deleve, L., Kaplowitz, N. ve vd., (1991). Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity, Pharmacol Ther;52,287-305.

De Zwart, L.L., Meerman, J.H.N., Commandeur, J.N.M., Vermeulen, N.P.E., (1999). Biomarkers of Free Radical Damage Applications in Experimental Animals and in Humans, Free Radical Biology Medicine, 26:202-226.

Dima, A., Marinescu, A., Dima, AC. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease and the statins treatment. Rom J Intern Med, 50(1):19-25.

Doğan, İ.,(2016). Fruktoz ile nonalkolik karaciğer yağlanması oluşturulan sıçanlarda helichrysum plicatum subsp. plicatum ekstraktının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Adıyaman.

Duman, G.D. ve Tözün, N., (2004). Nonalkolik yağlı karaciğer; karaciğerin en sık görülen hastalığı. Türk Aile Hekimliği Derğisi, 8(1), 9-13.

Ehardt, A., Stahl, W., Sies, H., Lirussi, F., Donner, A., Haussinger, D., (2011). Plasma Levels With Nonalcoholic Steatohepatitis, European Fournal of Medical Research, Volume 16(2):76-78.

Elliott, SS., Keim, NL., Stern, JS., Teff, K., Havel, PJ., (2002). Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. Am J Clin Nutr, Nov; 76(5):911-22.

Erdemli, M.E., (2011). Subkronik akrilamid toksisitesi oluşturulan ratlarda kayısının, kalın bağırsak dokusu glutatyon S-transferaz-Pi (GST) gen ekspresyonu, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), redükte glutatyon (GSH) ve malondialdehit

(MDA) düzeylerine etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.

Esterbauer, H., Schaur, RJ., Zollner, H., (1991). Chemistry and biochemistry of hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehyde,. Free Radic Biol Med, 11, 81-128.

Farahwash, MJ., Janney, CG., (1994). Nonalcoholic steatohepatitis: expanded clinical entity Gastroenterology, Neuschwander Tetri BA, 107: 1103-9.

Farrell, G.C. and Lanter, C.Z., (2006). Nonalcoholic fatty liver disease; from steatosis to cirrhosis, Hepatology, 43(2supp); p.S99-S112.

Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, et al. (2001). Partial leptin deficiency and human adiposity. Nature, Nov 1;414(6859):34-5.

Fernandez Miranda ,C., Perez- Carreras, M., Colina, F et al. (2008).A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, Dig Liver Dis. Mar;40(3):200-5.

Figlewicz, DP., Ioannou, G., Jay, JB., Kittleson, S., Savard, C., Roth, CL., (2009). Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat, Physiology Behavior. Dec7; 98(5): 618-24.

Fong ,D.G., et al., (2000). Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. Hepatology., 32(1); p3-10.

Funari, VA., Crandall, JE., Tolan, DR.,(2007). Fructose metabolism in the cerebellum, Cerebellum; 6(2):130-40.

Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yesilada, E., Honda, G., Takeda, Y., Tanaka, T., Takaishi, Y., (1995). Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black Sea regions. Economic Botany 49:406–422.

Fungwe, TV., Cagen, LM., Cook, GA., Wilcox, HG., Heimberg, M., (1993). Dietary cholesterol stimulates hepatic biosynthesis of triglyceride and reduces oxidation of fatty acids in the rat, J. Lipid Res, 34, (6):933-941.

Gastaldelli, A., Harrison, S., Belfort-Aguiar R et al. (2010). Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin, Aliment Pharmacol Ther, 32(6):769-75.

Gohl, K., Oommen, S., Vasu, VT., Aung, H.H., Cross, CE., (2007). Tocapherol transfer protein deficiency modifies neclear receptor transcriptionall networks in lungs: Modulation, Volume 28(5-6):453-480.

Gonzales, GF., Villena, A., (2001). True corrected seminal fructose level: a better marker of the function of seminal vesicles in infertile men, Int J Androl. 24(5):255-60.

Gonzales, GF.,(2001). Function of seminal vesicles and their role on male fertility, Asian J Androl. Dec;3(4):251-8.

Gözükara, E., (2001). Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, 1,248-258.

Guesmi, F., Tyagi, A.K., Houda, B., Landoulsi, A., (2016). Antioxidant machinery related to decreased MDA generation by thymus algeriensis essential oil-induced liver and kidney regeneration, Biomedıcal and Envıronmental Scıences, Volume 29(9): 639.

Grattagliano, I., Portincasa, P., Palmieri, V.O. and Palascino, G., (2007). Managing nonalcoholic fatty liver diseade. Can Fam Physician, 53, 857-863.

Grant, L.M.,(2004) Nonalcoholic fatty liver disease Ann Hepatol, Jul Sep;3(3):93-9.

Grierson, AJC., (Ed), (1975). Tanacetum L. In: Flora of Turkey and East Aegean Islands, Edinburgh University Press, 5, p.250-251,256-291.

Grigoreva, I., (2011). Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease, Eksp Klin Gastroenterol, (9):125-31.

Halliwell, B., Gutteridge, JM., Cross, CE., (1992). Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 119(6), 598-620.

Hajiaghamohammadi, A., Ziaee, A., Oveisi, S., Masroor, H., (2012). Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study, Hepatitis Monthly, 12(8):1-6.

Harrison, S., Torgerson, S., Hayashi, P et al. (2003). Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis, Am Gastroenterol, 98(11):2485–90.

Harmancı, A., Gürlek, A., Eski ilaç ve yani kullanımları Metformin. 01.01.2012 http://ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2005-01/html/2005-12-1-029037.html

Han, H., Cui, M., You, X., Chen, M., Piao, X., Jin, G., (2015). A role of 1,25(OH) (2) D-3 supplementation in rats with nonalcoholic steatohepatitis induced by choline-deficient diet, Nutrition metabolism and cardiovascular diseases, volüme 25(6): 556-561.

Havel, PJ., (2005). Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism., Nutr Rev, May; 63(5):133-57.

Havel ,PJ., (2002).Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. Curr Opin Lipidol. Feb; 13(1):51-9.

Herrera, E.,Ortega- Senovilla, H., (2014). Lipid Metabolism During Pregnancy and its Implications for fetal Groeth, Current Pharmaceutical Biotechnology, Volume 15.24-31.

Honda, G., Yesilada, E., Tabata, M., Sezik, E., Fujita, T., Takeda, Y., Takaishi, Y., Tanaka, T., (1996).Traditional medicine in Turkey. Folk medicine in West Anatolia: Afyon, Kütahya, Denizli, Muğla, Aydin provinces. Journal of Ethnopharmacology 53, 75–87.

Huda, MS., Wilding, JP., Pinkney, JH., (2006). Gut peptides and the regulation of appetite, Obes Rev, May; 7(2):163-82.

Ignazio, C., Cabrasa, P., Coronac, G., Deianac, M., Dess, MA., Montorob, P., Piacenteb, S., Tuberosoa, G., Pizzab, C., (2009). Flavonoid characterization and antioxidant activity of hydroalcoholic extracts from Achillea ligustica All. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 50, (3): 440–448.

Ishitobi, T., Hyogo, H., Kan, H., Hiramatsu, A., Arihiro,K., Aikata, H., Chayama, K.,(2015). Eicosapentaenoic Acid/Arachidonic Acid Ratio as a Possible Link Between non-alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease, Hepatology Research, volüme 45(5): 533-539.

Isomaa, B., (2003). A major health hazard: the metabolic syndrome, Life Sci. Sep 26;73(19):2395-411.

Işık, T., Mas, M.R., Cömert, B. ve Ünal T.M., (2005). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı klinik tanı ve tedavisi. Güncel Gastroenteroloji, 9(1),63-69.

İlhan, N., Güngör, H., İlhan, A.Ş., (2014). Sıçan Metabolik Sentrom Modelinde Resvetarol' ün Oksidan ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkileri, Türk J Bioch, 36(4): 449-454.

İlk, B., (2006). Normal glukoz toleranslı obezlerde hepatosteatoz ve insülin direnci arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi, Taksim Eğitim ve Araştırm Hasahanesi, 42 s., İstanbul.

Janos, Z., Krishnamurti, D.,(2005). Oxidative Stres and Disease 10: Nutrients and cell signaling. Taylor Francis: Önsöz.

Jialal, I., Grundy, SM., (1993): Effect of combined supplementation with alphatocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. Circulation. 88: 2780-2786.

Johndon, R.J., Segal, M.S., Sautın,Y., Nakagawa, T., Feig, D.I., Kang, D., Gersch, M.S., Benner, S., Sanchez-Lozada, L.G., (2007). Potential role of sugar (fructose) in the epidemic hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease. American Journal of Clinical Nutrition. 86: 899-906.

Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlıoğlu, M., Başpınar, N., Tiftik, A.M., (2006). Biyokimya, Ankara, Nobel Yayın Dagıtım.

Kanuri, G., Spruss, A., Wagnerberger, S., Bischoff, SC., Bergheim, I., Et Al.(2011). Role of tumor necrosis factor α (TNF) in the onset of fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice, Journal of Nutritional Biochemistry. 22; 527–534.

Karatepe, M., (2004). Simultaneous determination of ascorbic acid and free malondialdehyde in human serum by HPLC/UV: LC-GC N AM, 22:362-365.

Karadağ, R., (2007). Doğal Boyamacılık. Geleneksel El Sanatları ve Mağazalar İsletme Müdürlüğü Yayınları, Ankara, S8, 11, 14, 40, 44, 45, 64, 82, 66, 70.

Karamenderes, C., Karabay, NÜ., Zeybek. U., (2003). Türkiye'nin farklı lokalitelerinden toplanan Achillea setacea WALDST. & KIT. Uçucu yağının bilesimi ve antimikrobiyal aktivitesi, Ankara Ecz. Fak. Derg. 32(2):113-120.

Karakuş, E., (2004). İnsülin uygulanmayan Tip-1 diabetik albino sıçanların karaciğer ve böbrek dokularındaki glutatyon ve esansiyel yağ asitleri üzerine lutein, melatonin ve Vitamin E nin etkilerinin karşılaştırılması. F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ.

Katsanidis, E., Addis, PB., (1999). Roman HPLC dokusunda tokoferoller analizi ve kolesterol, Free Radic Biol Med, 27:11-12, 1137-1140.

Kawasaki, T., Igarashi, K., Koeda, T., Sugimoto, K., Nakagawa, K., Hayashi, S., et al. (2009). Rats fed fructose enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis, J Nutr. Nov; 139(11): 2067-71.

Keleştemur, G. T., Özdemir, Y., (2011). Balıklarda antioksidan savunma ve oksidatif stres, Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi: 4(1)69-73.

Kiumarsi, A., Abomahboub, R., Parvinzadeh, PM., Rashedi, SM., (2009). Achillea Millefolium, a New Source of Natural Dye for Wool Dyeing. Prog. Color Colorants Coat. 2, 87-93.

Kizil, M., Kizil, G., Yavuz, M., Ceken, B., (2010). Protective Activity of Ethanol Extract of Theree Achillea Specıes Agaınst Lipid Proxıdatıon, Protein Oxidatıon and DNA Damage ın Vitro, Acta Alimentaria, Volume 39(4): 457-470.

Kowdley, K., (2000). Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. Am J Med,108(6):481-6.

Köksal, G., Şeber, N.G., Tutar, S., (2007). Vitaminler ve Bagışıklık Sistemi Üzerine olan etkileri, Clinic Pharmacy.

Küpeli, E., Küsmenoğlu, S., Orhan, İ, Yesilada E. (2007). Evaluation of antiinflammatory and antinocicepti activity of five Anatolian Achillea species. Turkish.

Lekli, I., Varga, E., Juhasz, B., Bak, I., (2010). Isolation and analysis of bioactive constituents of sour cherry Seed Kernel: An Emerging Functional Food, Journal of Medicinal Food, 905-910.

Lee, K.N., Pariza, M.W., Ntambi, J.M., (1998). Conjugated Linoleic Acid Decreases Hepatic Stearoly- CoA Desaturase mRNA Expression, Biochemical and Biophysical Researc Communications, 248:817-821.

Leonarduzzi, G., Scavazza, A., Biasi, F., Chiarpotto, E., Camandola, S., Vogel, S., Dargel, R., Poli, G., (1997). The lipid peroxidation end product hydroxy 2,3 nonenal upregulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. FASEB J, 11, (11):851-857.

Lıght, HR., Tsanzı, E., Gıglıottı, J., Morgan, K., And Tou JC. (2009). The type of caloric sweetener added to water influences weight gain, fat mass, and reproduction in growing Sprague Dawley female rats, The Society for Experimental Biology and Medicine (Maywood). 2009 Jun; 234(6): 651-61.

Li, Z., Yang, S., Lin, H et al.(2003). Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease, Hepatology, 37: 343-50.

Li, R., Chen, W., Li, Y., Zhang, Y., Chen, GX., (2011). Retinoids synergized with insülin to induce Srebp-1c expression and activated its promoter via the two liver x receptor binding sites that mediate insülin action, Biochemical and biophysical research communications, Volume 406(2):268-272.

Ludwing, J., (1980). Nonalcoholic Steatohepatitis, Mayo Cilin Proc, 55: 434-438. (ludwing j, viggiano tr, mcgill db, oh bj).

Ludwing, J., (1980). Nonalcoholic Steatohepatitis, Mayo Cilinc experriences with a hitherto unnamed disease, Mayo Clin Proc, 55: 434-8. (ludwing j, viggiano tr, mcgill db, oh bj).

Macdonald, I., Keyser, A., Pacy, D., (1978). Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. Am J Clin Nutr. Aug; 31(8):1305-11.

Ma, X., Li, Z., (2006). Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), Chin J., Dig., Dis., 7, (1):7-11.

Masnadi, K et al. (2010). N-acetylcysteine improves liver function in patients with non-alcoholic Fatty liver disease, Hepat Mon, 10(1):12-6.

Marchesini, G., Et Al.,(2003)., Nonalcoholic fattyliver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 37(4): p.917-23.

Marty, N., Dallaporta, M., Thorens, B., (2007). Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. Physiology (Bethesda). Aug; 22:241-51.

Maseka, t., Filipovicb, N., Hamzicb, L.F., Puljakb, L., Starcevicc, K., (2014). Long-term streptozotocin diabetes impairs and docosahexaenoic acid metabolism and Δ5 desaturation indices in aged rats, Experimental Gerontology, Volume 60: 140-146

Matteoni, CA., Younossi, ZM., Gramlich, T., Boparai, N., Liu, YC., (1999). McCullough AJ: Nonalcoholic fatty liver disease: Spectrum of clinical and pathological severity, Gastroenterology. 116(6):1413-9.

Mayes, PA.,(1993). Intermediary metabolism of fructose. Am J Clin Nutr. Nov;58(5 Suppl): 754S-65S.

Mazza, A., Fruci, B., Garinis, GA., Giuliano, S., Malaguarnera, R., Belfiore, A., (2012).The role of metformin in the management of NAFLD, Exp Diabetes Res, 2012:716404.

Medina, RA., Owen, GI., (2002). Glucose transporters: expression, regulation and cancer, Biol Res.35(1):9-26.

Mehta, K., Van Thiel, DH., Shah, N.,(2002). Mobarhan S: Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants, Nutr Rev, 60:289-93.

Meyer, A.S., Heinonen, M., Frankel, E. N., (1998). Antioxidant interactions of Catechin, Cyanidain, Caffeic acid, Quarsetin and ellagic acid on human LDL oxidation, Food Chemistry: 61, 71-75.

Meister, A., Larsson, A., (1989). Glutathione synthetase deficiency and other disorders of the γ-glutamyl cycle. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, 70 Valle D, editors, The metabolic basis of inherited disease, 6th ed., New York: Mc Graw-Hill, 855-68.

Miglio, F., Rovati, LC., Santoro, A et al., (2000). Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non alcoholic steatohepatitis, A doubleblind, randomized, parallel-group, placebo controlled prospective clinical study, Arzneimittelforschung, 50(8):722–5.

Minno, M., Russolillo, A., Lupoli, R et al., (2012). Omega-3 fatty acids for the treatment of non alcoholic fatty liver disease, World J Gastroenterol,18(41):5839–47.

Mitchel J.B., and Russol (1987). The role of glutathione in radiation and drung induced cytotoxicity, BJ Cancer, 55;96-104.

Musacco-Sebio, R.,Soparito-Magrina, C., Semprine, J., Torti, H., Farraroti, N., Costra-Parodi, M.,Damiano, A., Boveris, A., Repetto, M., (2014). Rat liver antioxidant response to iran and copper averloads, Jaurnal of Inorganic Biochemistry, Volume 137: 94-100.

Musso, G., Gambino, R., Michieli, F.C., Cassader, M., Rizzetto, M., DURAZZO, M., Faga, E., SiLLi, B., Pagano, G., (2003). Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 37: 909-916.

Mussu, G., Gambino, R., De Michieli, F., ve vd., (2007). Nitrosatives stres predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insülin residance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake, Am. J. Clin. Nutr, 86: 661-71.

Mustacich, DJ., Bruna, RS.,Traber, M., (2007). Vitamin E, Vitamin E: Vitamins and hormones advences ın research and applications, Volume 76:1-21.

Nagai, K., Koshiba, H., Shibata, S., Matsui, T., Kozaki, K.,(2015). Correlation Between the Serum Eicosapentanoic Acid to Arachidonic Acid Ratio and Severity ofCelebral White Matter Hyperintensities in Older Adults With Memory Disorder, Geriatrics & Gerontology International, Volume15: 48-52.

Nishizaki, Y., Shimada, K., Tani, S., Ogava, T., Ando, J., Takahashi, M., Yamamoto, M., Shinozaki, T., Miyazaki, T., Miyauchi, K., Nagao, K., Hirayama, A., Yoshimura, M., Komuro, I., Nagai, R., Daida, H., (2016). Association Between the Docosahexaenoic Acid Ratio and Acute Coronary Syndrome: A Multicenter Observational study, BMC Cardiovasküler Disorders BMC Series, 143: 10.1186/s12872-016-0299.

Nseir, W., Mograbi,J., Ghali, M., (2012). Lipid lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies, Dig Dis Sci, 57(7):1773-81.

Ohki, T., Isogawa, A., Iwamoto, M et al., (2012). The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic Fatty liver disease patients with type diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone, Scientific WorldJournal, 2012:496-453.

Oliveira, CP., Stefano, JT., de Siqueira ER et al., (2008).Combination of Nacetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis, Hepatol Res, 38(2):159-65.

Onat, A., Ceyhan, K., Sansoy, V ve ark., (2001). Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sentromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi; aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı, Arch Turk Soc Cardiol,29(5):274-85.

Ouayang, ., Cırıllıo, P., Sauntın, Y.(2008). Fructose consumption as a risk factor for nonalcoholic fatty liver diseade. Journal of hepatology. 48:993-999.

Oskay, E., Yesillada, A., (1984). Four flavonoids and three other constituents from Achillea biebersteinii Afa. J. Nat. Prod., 47, 742-742.

Özkaya, A., (2007). Oksidatif strese maruz kalan ratların bazı biyokimyasal parametrelerine hespertin ve ellagik asidin etkisi, Doktora tezi, Frat Üniversitesi, Elazığ.

Pagano, G., et al., (2002). Nonalcoholic steatohepatitis, insülin resistance, and metabolic syndrome; further evidence foran etilogic association. Hepatology, 35(2); p. 367-72.

Par, G., Horvath, G., Par, A., (2013). Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitia, Orvosı Hetılap, ;Volume 154(29): 1124-1134.

Pandanaboina, S.C., Kondeti, S.R., Rajbanshi, S. L., K., P. N., ext. (2012) Alterations in antioxidant enzyme activities and oxidative damage in alcoholicrat tissues: Protective role of Thespesia populnea Food Chemistry 132:150–159.

Paşaoğlu, Ö.T., (2014). Ratlarda Oluşturulan Fruktoz Aracılı Metabolik Sentrom Modelinde Melatoninin Böbrek No-Adma Yolu ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkisinin Araştırılması, T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbı Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, ANKARA.

Pennincks M. A short review on the role of glutathione in the response of yeast nutritional, environmental and oxidative stresses, Enzyme Microb. Technol 2000;26:737-742.

Pickens, MK., Ogata, H., Soon, RK., Grenert, JP. and Maher, JJ.,(2010). Dietary fructose exacerbates hepatocellular injury when incorporated into amethionine-choline-deficient diet, Liver International. Sep; 30(8): 1229-39.

Pietu, F., Guillaud, O., Walter, T et al. (2012).Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 36(2):146-55.

Reaven, G., (2005a). Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease: the end of the beginning. Circulation, Nov 15;112(20):3030-2.

Reaven, GM., (2005b). The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Annu Rev Nutr. 25:391-406.

Rice–Evans , C.A., Milles, N.J., Paganga, G., (1997). Antioxidant properties of phenolic compounds. Trends in plant science, 2:152-159.

Rolo, AP., Teodor, JS., Palmeira, CM., (2012). Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis, Free Radic.Biol.Med., 52, (1):59-69.

Rutledge, AC., Adeli, K., (2007). Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms, Nutr Rev. Jun; 65(6 Pt 2):S13-23.

Sánchez-Lozada, LG., M,u W., Roncal, C., Sautin, YY., Abdelmalek, M., Reungjui, S., Le, M., Nakagawa, T., Lan, HY., Yu, X., and Johnson, RJ., (2010). Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver, Eur J Nutr. February; 49(1):1–9.

Saeidnia, S., Gohari, AR., Malmir, M., Moradiz, AF., (2009). Cytotoxic Flavonoid from Achillea talagonica Bioss. Journal of Medicinal Plants 5, (8):52-56.

Schırgers, I.J., Schurgers, L.J., Vermeer, C., (2002). Differential Lipoprotein Transport Pathwaysof K-Vitamins in Healty subjects, Bıochımıca Acta-general Subjects, volume1570(1):27-32.

Sanyal ,AJ., Contos, MJ., Sargeant, C.,(2002). A randomized controlled pilot study of pioglitazone and vitamin E versus vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis, Hepatology,36:A-382. 44.

Sedlak, J., Lindsay, R.H.,(1968). Estimaiton of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent, Analytical Biochemistry, 25(1):192-205.

Song, M., Schuschke, DA., Zhou, Z., Chen, T., Pierce, Jr., WM, Wang, R., Johnson, WT., McClain, CJ.,(2012). High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague Dawley rats: A novel mechanism for obesity related fatty liver, J Hepatol, Feb; 56(2):433-40.

Sonsuz, A., (2007).Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması. Türkiyede sık karĢılaĢılan hastalıklar II, Sempozyum dizisi, Kasım 2007, 91-98.

Sonsuz, A., Uraz, S., (2003). Karaciğer yağlanması ve alkole bağlı olmayan steatohepatit, Göksoy E., Aktuel gastroenteroloji ve hepatoloji 2. Baskı, İstanbul, Bilimsel Medikal yayıncılık, 2003:131-46.

Süzer, Ö., (2009). Santral Sinir Sistemi Situmulanları ve Psikotomimetik İlaçlar. http://www.ctf.edu.tr/farma/onersuzer/pdf/tr/12_ SSS stimulanlari pdf Erişim 3.10.

Schwartz ,MW., Woods, SC., Porte, D., Jr., Seeley RJ, Baskin, DG., (2000). Central nervous system control of food intake. Nature. Apr 6;404(6778):661-71.

Schaffner, F.,Thaler,H., (1986). Nonalcoholic fatty liver disease, Prog Liver Dis, 8:283-98.

Sheludiakova, A., Rooney, K., Boakes, RA., (2011). Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose glucose drinks in the rat, Eur J Nutr; DOI 10,1007/s00394-011-0228.

Shyangdan, D., Clar, C., Ghouri, N., (2011). Insulin sensitisers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review, Health Technol Assess, 15(38):1-110.

Shmatova, VV., Karryev, MO., Komissarenko, NF., (1987). Flavonoids of Turkmenian species of the genus *Achillea*. Chemistry of Natural Compounds. 23(2):35-39.

Spruss, A., Bergheım, I., (2009). Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Nutritional Biochemistry. 20: 657–662.

Stanhope, KL., Havel, PJ., (2008). Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance, Curr Opin Lipidol. Feb;19(1):16-24.

Steinberg ,FM., Chait, A., (1998) : Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smokers, Am J Clin Nutr. 68:319-327.

Şentürk,Ö.,(2004). Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), Folia,1:p.12-17., R.H., (2002). Lipotoxic diseases. Annu Rev Med, 53; p.319-36.

Tappy, L., Le, K.A., (2010). "Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity", Physiol. Rev., 90(1):23-46.

Targher, G., Bertolini, L., Scala, L., Cigalini, M., Zenari, L., Falezza, G., Arcaro, G., (2007). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D-3 connentrations and liver disease, Nutrition metabolism and cardiovascular diseases, Volume 17(7): 517-524.

Toleikis, P.M., Godin, D.V., (1995). Alteration of antioxidant status in diabetic rats by chronic exposure to psychological stressors, Pharmacology Biochemistry And Behaviour, 52(2);355-366.

Trauner, M., Graziadei, I.,(1999). Rewiev article: Mechanism of action and therapeutic application of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease, Aliment Pharmacol Ther, 13:979-96.

Trappoliere, M., Tuccillo, C., Federico, A., Di Leva, A., Niosi, M.,(2005). The treatment of NAFLD, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 9(5):299-304.

Teff, KL., Elliott, SS., Tschop, M., Kieffer, TJ., Rader, D., Heiman, M., et al. (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. J Clin Endocrinol Metab, Jun;89(6):2963-72.

Tvrzicka, E., Vecka, M., Stankova,B., Zak, A., (2002). Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionization detection Quantitative aspects, Analytica Chemica Acta, 465:337-50.

Vajro, P., Lenta, S., Pignata, C et al.(2012). Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. http://www.ijponline.net/content/pdf/1824-7288- 38-55.pdf

Van, Haaften RI., Evelo, CT., Penders, J., Eijnwachter, MP., Haenen, GR., Bast, A., (2001). Inhibition of human glutathione S-transferase P1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives, Biochim Biophys Acta, 1548: 23-28.

Valenzuela, R., Espinosa, A., Llanos, P., Hermandez, MC., Barrera, C., Vergara, D., Romero, N., Perez, F., Ruz, M., Videla, LA.,(2016). Anti-steatotic effects of an n-3 LCPUFA and extra virgin olive oil mixture in the liver of mice subjected to high-fat diet, Food & Function, volüme 7(1): 140-150.

Villaca Chaves, G., Pereira, S.E., Saboya, C.J., ve vd. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. Obes Surg, 18:378-85.

Vural, Ö., (2008). Hepatosteatoz tanısı konan olgularda biyokimyasal değişiklikler ve tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi, Aile hekimliği uzmanlık tezi (basılmamış), Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Yachana, K., Ryan, J.D., Enk, E., Jin, M., Petrauskaite, M., Dong, L., Goldenberg, J.R., Cotler, S.J., Jensen, D.M., Breemen, R.B., Gann P.H., (2016). Retinoid and carotenoid status in serum and liver among patients at high-risk for liver cancer, BMC Gastroenterology BMC series, Volume 16(30): 12876-016-0432-5.

Yan, L., Hongen, C., Jingjing, W., Wenjing, Z., Ruifang, S., Min, X., (2015). Association of serum retinoic acid with hepatic steatosis and liver injury in nonalcoholic fatty liver disease, American Journal of Clinical Nutrition, Volume 102(1): 130-137.

Yıldırım, O.G., (2012).Yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda kan lipit profili ve karaciğer lipit akümülasyonu üzerine reseveratrolün etkisinin incelenmesi, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA.

Yılmaz İkizlioğlu, Ö., Kırmaz, C., Kasırga, E., Yüksel, H., (2005). Pediatride İmmünnütrisyon, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa, Astım Alerji İmmünoloji, 3(3):148-157.

Young, IS., Woodside, JV., (2001). Antioxidants in health and disease, J Clin Pathol 54:176-186.

Zatloukal, K., Bock, G., Rainer, I., Denk, H., Weber, K., (1991). High molecular weight components are main constituents of Mallory bodies isolated with a fluorescence activated cell sorter, Lab Invest, 64, (2) :200-206.

Wagnerberger, S1., Spruss, A., Kanuri, G., Volynets, V., Stahl, C., Bischoff, SC., Bergheim, I., (2012). Toll-like receptors 1-9 are elevated in livers with fructose-induced hepatic steatosis Br J Nutr, 107(12):1727-38.

Wolf ,A., Bray, GA.,(2008). Popkin BM. A short history of beverages and how our body treats them. Obes Rev. Mar;9(2):151-64.

Wu G, Fang YZ, Yang S,et al. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health, J Nutr. Mar,134(3):489-92.

Wren, A.M., Bloom, S.R., (2007). Gut hormones and appetite control, Gastroenterology, May; 132(6): 2116-30.

ÖZGEÇMİŞ:

Ad Soyadı	: TÜLAY YELTEKİN
Doğum Yeri	: ŞAHİNBEY /GAZİANTEP
Doğum Tarihi:	: 01.01.1989
Medeni Hali	: BEKAR
Yabancı Dili	: İNGİLİZCE

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise	: ŞAHİNBEY CUMHURİYET LİSESİ 2007
Lisans	: KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ /BİYOLOJİ 2013
Lisans	: ANADOLU ÜNİVERSİTESİ /İKTİSAT 2014
Yüksek Lisans	: ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ /ZOOLOJİ 2017