

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**STEATOHEPATİT TAVŞAN MODELİNDE**  
**NARIN (*PUNICA GRANATUM L.*) KARACİĞER KORUYUCU ETKİSİ**

**DURMUŞ FATİH BAŞER**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. TURAN CİVELEK**

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
Tarafından 12.sag.1.20 Proje Numarası ile Desteklenmiştir.

**Tez No: 2014-012**

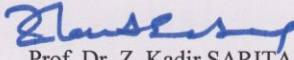
**2014 / Afyonkarahisar**

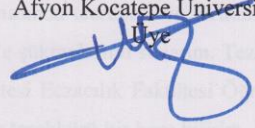
**KABUL VE ONAY**

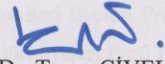
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

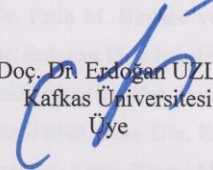
Tez Savunma Tarihi: 17/11/2014

Prof. Dr. Hasan GÜZELBERKEŞ  
Selçuk Üniversitesi  
Jüri Başkanı

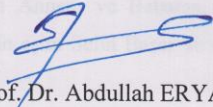
  
Prof. Dr. Z. Kadir SARITAŞ  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

  
Doç. Dr. Fatih M. BİRDANE  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

  
Doç. Dr. Turan CİVELEK  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

  
Doç. Dr. Erdoğan UZLU  
Kafkas Üniversitesi  
Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Durmuş Fatih BAŞER'in  
"Steatohepatit tavşan modelinde narın (*Punica Granatum L.*) karaciğer koruyucu  
etkisi" başlıklı tezi 19/11/2014 günü saat 16:00 Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve  
Sınav Yönetmeliğini'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

İnsan sağlığı açısından, nonalkolik steatohepatit ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı dünya genelinde ve Türkiye’de gün geçtikte daha önemli hale gelmektedir. Hayvan sağlığı yönüyle değerlendirildiğinde ise karaciğer yağlanması önemli verim kayıplarına yol açtığı ve yanı sıra yaşamı tehdit eden bir unsur olduğu dikkat çekmektedir. Hastalığın sağaltımında farklı preparatlar kullanılsa da, bu ilaçların etkileri kısıtlıdır. Bu anlamda günümüzde, hastalıktan korunma/profilaktik uygulamalar önem kazanmıştır.

Tez çalışmamın ve akademik gelişiminin her aşamasında tecrübesi ve birikimi ile yolumu aan danışman hocam Doç. Dr. Turan Civelek’e şükranlarımı sunarım. Tezimin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ğretim yesi Prof. Dr. Esra Akkol hocam ve Dr. İpek Sntar’a teşekkürü bir borç bilirim. Doç. Dr. Abuzer Acar ve Doç. Dr. ağrı Cıngı hocalarıma ise katkıları için minnettarım. Tez izleme komitesi yeleri Prof. Dr. Z. Kadir Saritaş, Doç. Dr. Fatih M. Birdane ve tez savunma jüri yeleri Prof. Dr. Hasan Gzembekteş ve Doç. Dr. Erdoğan Uzlu hocalarıma da teşekkürlerimi ayrıca belirtmek isterim. Yanı sıra, destekleri nedeni ile; Yrd. Doç. Dr. Cangir Uyarlar, Araş. Gör. Eyüp Eren Gltepe, Doç. Dr. Aziz Bülbül, Araş. Gör. Elmas Ulutaş, Yrd. Doç. Dr. Fatih Bozkurt, Vet. Hek. İhsan Tezgiden, Emre Kaya, Ahmet Kahraman, Prof. Dr. İsmet Doğan, Doç. Dr. Nurhan Doğan, Araş. Gör. İlkay Doğan, Vet. Hek. Mehmet Ali Erfidan, Vet. Hek. Engin Göksel, Akın Saraçoğlu ve Hakan Ağca’ya da teşekkürü bir borç bilirim.

Maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim Annem ve Babama, tezim boyunca sonsuz sabır gösteren ve her zaman yanımda olan eşim Selin Başer ve oğlum Aybars Başer’e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
Kabul Onay	
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Şekiller	vi
Çizelgeler	vii
Resimler	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Nonalkolik Steatohepatit (NASH) ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	2
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. Etiyoloji	3
1.1.3. Patogenez	5
1.1.3.1. İnsülin Direnci	5
1.1.3.2. Oksidatif Stres	6
1.1.3.3. Mitokondriyal Disfonksiyon	8
1.1.4. Tanı	8
1.1.4.1. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	8
1.1.4.2. Radyografik Tanı	9
1.1.4.3. Histopatolojik Bulgular	9
1.1.5. Sağaltım	10
1.1.5.1. Sağaltımda Kullanılan İlaçlar	11
1.1.5.2. Cerrahi Yaklaşımlar	14
1.2. Hayvan Türlerine Göre NASH	14
1.3. Nar	18
1.3.1. Nar Meyvesinin İçeriği	19
1.3.2. Narın Biyokimyasal Özellikleri ve Farmakokinetiği	20
1.3.3. Narın Terapötik Etkileri	21
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>27</b>
2.1. Bitki Materyali	27
2.2. Ekstrelerin Hazırlanması	27
2.3. Test Numunelerinin Hazırlanması	28
2.4. Hayvan Materyali	28
2.5. Hayvan Deneyleri	28
2.6. Örnekleme ve Analizler	30
2.6.1 Biyokimyasal Ölçümler	31

2.6.2. Hematolojik Ölçümler	31
2.6.3. Oksidan ve Antioksidan Ölçümler	31
2.6.4. Patolojik Muayene	32
2.7. İstatistiksel Analiz	32
<b>3. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>61</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>72</b>
<b>ÖZET</b>	<b>74</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>76</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>77</b>

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
<b>Şekil 1.1.</b> NASH Patogenezi	7
<b>Şekil 3.1.</b> Grup1 ve Grup 2 ALB analiz sonuçları	51
<b>Şekil 3.2.</b> Grup1 ve Grup 2 AST analiz sonuçları	51
<b>Şekil 3.3.</b> Grup1 ve Grup 2 ALT analiz sonuçları	51
<b>Şekil 3.4.</b> Grup1 ve Grup 2 GGT analiz sonuçları	52
<b>Şekil 3.5.</b> Grup1 ve Grup 2 TBİL analiz sonuçları	52
<b>Şekil 3.6.</b> Grup1 ve Grup 2 TP analiz sonuçları	52
<b>Şekil 3.7.</b> Grup1 ve Grup 2 TG analiz sonuçları	53
<b>Şekil 3.8.</b> Grup1 ve Grup 2 TC analiz sonuçları	53
<b>Şekil 3.9.</b> Grup1 ve Grup 2 HDL analiz sonuçları	53
<b>Şekil 3.10.</b> Grup1 ve Grup 2 LDL analiz sonuçları	54
<b>Şekil 3.11.</b> Grup1 ve Grup 2 VLDL analiz sonuçları	54
<b>Şekil 3.12.</b> Grup1 ve Grup 2 NEFA analiz sonuçları	54
<b>Şekil 3.13.</b> Grup1 ve Grup 2 GLU analiz sonuçları	55
<b>Şekil 3.14.</b> Grup1 ve Grup 2 İnsülin analiz sonuçları	55
<b>Şekil 3.15.</b> Grup1 ve Grup 2 Karaciğer (%) analiz sonuçları	55
<b>Şekil 3.16.</b> Grup1 ve Grup 2 %KY sonuçları	56
<b>Şekil 3.17.</b> Grup1 ve Grup 2 Yem tüketimleri	56
<b>Şekil 3.18.</b> Grup1 ve Grup 2 Canlı ağırlık kazanımları	56
<b>Şekil 3.19.</b> Grup1 ve Grup 2 WBC analiz sonuçları	57
<b>Şekil 3.20.</b> Grup1 ve Grup 2 LENF analiz sonuçları	57
<b>Şekil 3.21.</b> Grup1 ve Grup 2 %LENF analiz sonuçları	57
<b>Şekil 3.22.</b> Grup1 ve Grup 2 %MON analiz sonuçları	58
<b>Şekil 3.23.</b> Grup1 ve Grup 2 GRAN analiz sonuçları	58
<b>Şekil 3.24.</b> Grup1 ve Grup 2 MDA analiz sonuçları	58
<b>Şekil 3.25.</b> Grup1 ve Grup 2 dMDA analiz sonuçları	59
<b>Şekil 3.26.</b> Grup1 ve Grup 2 NO analiz sonuçları	59
<b>Şekil 3.27.</b> Grup1 ve Grup 2 dNO analiz sonuçları	59
<b>Şekil 3.28.</b> Grup1 ve Grup 2 GSH analiz sonuçları	60
<b>Şekil 3.29.</b> Grup1 ve Grup 2 AoA analiz sonuçları	60

## ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 1.1. NASH Etiyolojisi	4
Çizelge 1.2. NASH'in histopatolojik bulguları	10
Çizelge 1.3. Nar meyvesinin içeriği	20
Çizelge 2.1. Deneme ve Kontrol grupları	30
Çizelge 3.1. Biyokimya ölçüm sonuçları (Grup 1)	43
Çizelge 3.2. Biyokimya ölçüm sonuçları (Grup 1)	43
Çizelge 3.3. Biyokimya ölçüm sonuçları (Grup 1)	43
Çizelge 3.4. Karaciğer yüzde ağırlığı, histopatolojisi, yem tüketimi ve canlı ağırlık artışı sonuçları (Grup 1)	44
Çizelge 3.5. Hematoloji sonuçları (Grup 1)	44
Çizelge 3.6. Hematoloji sonuçları (Grup 1)	44
Çizelge 3.7. Hematoloji sonuçları (Grup 1)	45
Çizelge 3.8. Oksidan ve Antioksidan düzeyleri (Grup 1)	45
Çizelge 3.9. Biyokimya sonuçları (Grup 2)	45
Çizelge 3.10. Biyokimya sonuçları (Grup 2)	46
Çizelge 3.11. Biyokimya sonuçları (Grup 2)	46
Çizelge 3.12. Karaciğer yüzde ağırlığı, histopatolojisi, yem tüketimi ve canlı ağırlık artışı sonuçları (Grup 2)	46
Çizelge 3.13. Hematoloji sonuçları (Grup 2)	47
Çizelge 3.14. Hematoloji sonuçları (Grup 2)	47
Çizelge 3.15. Hematoloji sonuçları (Grup 2)	47
Çizelge 3.16. Oksidan ve Antioksidan sonuçları (Grup 2)	48
Çizelge 3.17. Kontrol grupları biyokimya analiz sonuçları karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	48
Çizelge 3.18. Kontrol grupları biyokimya analiz sonuçları karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	48
Çizelge 3.19. Kontrol grupları biyokimya analiz sonuçları karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	48
Çizelge 3.20. Kontrol grupları Karaciğer yüzde ağırlığı, Histopatolojisi, Yem Tüketimi ve Canlı ağırlık artışı ölçümleri karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	49
Çizelge 3.21. Kontrol grupları hematoloji analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	49
Çizelge 3.22. Kontrol grupları hematoloji analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	49
Çizelge 3.23. Kontrol grupları hematoloji analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	49
Çizelge 3.24. Kontrol gruplarının oksidan ve antioksidan düzeyleri analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).	49

**RESİMLER**

	Sayfa
<b>Resim 3.1.</b> Grup 1.1. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları (Normal karaciğer)	36
<b>Resim 3.2.</b> Grup 2.1. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları (Yağlı Karaciğer)	36
<b>Resim 3.3.</b> Grup 2.2. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları	37
<b>Resim 3.4.</b> Grup 2.3. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları	37
<b>Resim 3.5.</b> Grup 2.4. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları	38
<b>Resim 3.6.</b> Grup 1.1. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları (Normal karaciğer)	38
<b>Resim 3.7.</b> Grup 2.1. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları (Yağlı karaciğer)	39
<b>Resim 3.8.</b> Grup 2.2. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları	39
<b>Resim 3.9.</b> Grup 2.3. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları	40
<b>Resim 3.10.</b> Grup 2.4. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları	40



## SİMGELER VE KISALTMALAR

%KY	Yüzde karaciğer yağlanması
%LENF	Yüzde lenfosit
%MON	Yüzde monosit
ALB	Albümin
ALT	Alanin aminotransferaz
AoA	Antioksidan aktivite
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
AST	Aspartat aminotransferaz
BHBA	Beta hidroksibütirik asid
BT	Bilgisayarlı tomografi
CAA	Canlı ağırlık artışı
CMC	Karboksimetil selüloz
DM	Diyabetes mellitus
dMDA	Doku metilendioksiamfetamin
dNO	Doku nitrik oksit
e-NOS	Nitrik oksit sentetaz
EP	Eşleşmemiş protein
GGT	Gama glutamil transferaz
GLU	Glikoz
GRAN	Granülosit
GSH	Glutasyon
HCT	Hematokrit
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HGB	Hemaoglobin
HL	Hepatik lipidozis
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
İD	İnsülin direnci
KYT	Karaciğer yaş tartısı
LDL	Düşük dansiteli lipoprtein
LENF	Lenfosit
MCH	Ortalama Hemoglobin konsantrasyonu
MCHC	Ortalama hücre Hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama hücre volümü
MDA	Metilendioksiamfetamin
MMP	Mitochondriyal membran permabilitesi
MPV	Mean platelet volume
MR	Manyetik rezonans
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NAYKH	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NEFA	Esterleşmemiş yağ asitleri
NO	Nitrik oksit
PCT	Platelet oranı
PDW	Platelet dağılım genişliği
PLT	Platelet
RBC	Eritrosit
RDW	Eritrosit dağılım konsantrasyonu
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Standart diyet
TAG	Triasetigliserol
TBİL	Total bilirubin
TC	Total kolesterol
TGF- $\beta$	Transforming growth faktör beta
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
TP	Total protein
TZD	Tiazolidinedionlar
USG	Ultrasonografi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WBC	Lökosit
YKS	Yağlı karaciğer hastalığı
YYD	Yüksek yağlı diyet

## 1. GİRİŞ

Nonalkolik steatohepatit (NASH); alkol kullanımı olmaksızın karaciğer fonksiyonlarının bozulması ve histopatolojik olarak alkole bağılı gelişen karaciğer bozukluğunda görülen bulguları içeren hastalık durumunu tanımlar (Ludwig ve ark., 1980). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak da adlandırılabilir (Adinolfi ve ark., 2005; Oh ve ark., 2008). Bununla birlikte, gerçek anlamda NAYKH; alkol dışı nedenlere bağılı meydana gelen karaciğer yağlanmalarının tamamını kapsarken, NASH; karaciğer yağlanması ile birlikte alkolik karaciğer hastalığı bulgularını içeren (hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, megamitokondria ve fibrozis) hastalık kompleksini ifade eder.

Nar (*Punica granatum*), Orta Doğuda halk hekimliğinde hastalıklardan korunmak amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır (Gurib-Fakim ve ark., 2006). Nar suyu; C vitamini, antosiyaninler, punikalajin, ellajik ve gallik asit gibi bileşikler yönünden zengindir (El-Nemr 1990). Narın, kansere karşı koruyucu (Afaq 2005 ve ark.; Lasky ve ark., 2005), kardiyoprotektif (Sumner ve ark., 2005), antihiperlipidemik (Furhman ve ark., 2005) ve hepatoprotektif (Osman ve ark., 2011) rollerinin olduğu bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Narın antihiperlipidemik etkisinden dolayı NASH'da etkili olduğu düşünülmektedir (Gören ve Fen 2005; Çolak ve Tuncer 2010; Sonsuz ve Baysal 2011).

## **1.1. Nonalkolik Steatohepatit (NASH) ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)**

Karaciğer yağlanması ile ilgili ilk bilgilere 1800'lü yıllarda rastlanılmakta olup, (Blanchard and Lea, 1857) ülkemize dair ilk veriler 1939 yılına aittir (Güçhan, 1939; Sonsuz ve Baysal, 2001). Yıllar içerisinde, nonalkolik bireylerde görülen karaciğer hastalığının histopatolojik olarak alkolik karaciğer hastalığına benzerliği dikkati çekmiş ve NASH terimi ilk olarak Ludwig tarafından 1980 yılında tanımlanmıştır (Ludwig ve ark., 1980). NASH teriminin kullanılmasından sonra, zaman içerisinde, klinik olarak benzer bulgular gösteren fakat karakteristik histopatolojik bulguları benzer olmayan olgulara rastlanmış ve bu durum isimlendirmede karışıklığa neden olmuştur. Günümüzde bu olgular Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) adıyla sınıflandırılmaktadır (Adinolfi ve ark., 2005).

### **1.1.1. Epidemiyoloji**

NAYKH; Türkiye ve dünyada en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Hastalık erişkinlerde, asemptomatik olarak seyrederek ve serum transaminaz değerlerinde yükselmeye sebep olur. Olguların genellikle semptomsuz seyretmesi, hastalığın gerçek prevalansının ortaya konulamamış olmasının başlıca nedenidir (Çolak ve Tuncer, 2010). Toplumsal veriler baz alındığında; NAYKH'nin prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğu, bununla birlikte, erkeklerde ise NASH'a daha sık rastlanıldığı rapor edilmiştir (Dixon ve ark., 2002; Gören ve Fen, 2005). NAYKH'nin prevalansının, obez hastalarda %30-100, tip 2 diabetes mellituslularda (DM) %10-75, hiperlipidemililerde ise %20-95 olduğu belirtilmektedir (Chalasanı ve ark., 2012). Farklı bir çalışmada ise NAYKH sıklığı %17-33, obezite varlığında ise %75 ve NASH prevalansı ise %3 olarak

bildirilmektedir (Wigg ve ark., 2001). Obezite sağaltımı için operasyona alınan hastalarda ise, karaciğer biyopsi verileri ışığında, NAYKH'ın prevalansı %76 olarak belirlenmiştir (de Oliveira ve ark., 2007). Yaygınlık oranları çalışmalara göre değişiklik gösterse de, bu hastalıklar için toplumsal prevalansın oldukça yüksek olduğu bir gerçektir.

### **1.1.2. Etiyoloji**

NAYKH multifaktöriyel bir hastalık olmakla birlikte, oluşumunda iki ana neden ne çıkmaktadır. Bunlardan ilki metabolik bozukluklar (edinilmiş veya doğuştan) diğerisi ise ilaç ve toksinlerdir (izelge 1.2) (Gören ve Fen 2005, olak ve Tuncer 2010, Sonsuz ve Baysal 2011).

Obezite ile NASH oluşumu arasında sıkı bir ilişki vardır (Bayan ve ark., 2004; Gören ve Fen, 2005). Obez bireylerde NASH görülme sıklığı normal kilolulara göre altı kat daha fazladır (Wanless ve Lentz, 1990). Yapılan çalışmalarda, obezite sorunu olanların en az %75'inde karaciğer steatozu, %24'nde NASH, %3-11'inde siroz görüldüğü rapor edilmiştir (Luyckx ve ark., 2000; Ratzıu ve ark., 2000).

DM ve NASH arasında da önemli bir bağıntı bulunmaktadır (Musso ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada, NASH'lı hastaların %30'unda DM belirlenmiştir (James ve Day, 1998). Öte yandan, DM'li hastalarda da NASH görülebilmektedir. DM'li hastalarda NASH görülme sıklığının sağlıklılara göre 2,6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Dixon ve ark., 2002).

Etiyolojide yer alan diğer önemli bir metabolik bozukluk ise hiperlipidemi (Musso ve ark., 2013). Hiperlipideminin neden olduğu NASH olguları üzerine yapılan çalışmalarda prevalans; Ludwig ve ark. (1980) tarafından %67, Powel ve ark. (1990) tarafından %81, Matteoi ve ark. (1999) tarafından %92, Bacon ve ark. (1994) tarafından %21, Pinto ve ark. (1996) tarafından ise %23 olarak rapor edilmiştir. NASH görülen hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuk olup, hipertrigliseridemi ile NASH arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir (Fiatarone ve ark., 1991).

NASH; hiperlipidemi, glukoz intoleransı, obezite ve hipertansiyonu içeren metabolik sendromun hepatic yansıması olarak da tanımlanmaktadır. Metabolik sendrom bileşenlerindeki artış, NASH'ın risk ve şiddetini de artırmaktadır (Marchesini ve Marzocchi, 2007).

**Çizelge 1.1.** NASH'ın etiyolojisi (Gören ve Fen, 2005)

Metabolik bozukluklar	Obezite, diabetes mellitus, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, hızlı kilo kaybı, açlık, total parenteral nutrisyon.
Cerrahi girişimler	Morbit obezite tedavisinde kullanılan gastroplastisi, biliyopankreatik diversiyon, geniş ince bağırsak rezeksiyonu.
İlaç ve toksinler	Amiadoran, nifepidin ve diltiazem, östrojenler, glukokortikoidler, tamoksifen, perheksilin maleate, methotreksat, dimetilformamid toksisitesi, CCl <sub>4</sub> , DDT, sarı fosfor toksisitesi.
Şiddetli insulin rezistansı olan sendromlar	Lipodistrofi, insulin reseptör mutasyonları
Diğer faktörler	Abetalipoproteinemi, çölyak hastalığı, Wilson hastalığı

### **1.1.3. Patogenez**

Karaciğer yağlanması patogenezi, hali hazırda, net olarak aydınlatılabilmemiş değildir (Çolak ve Tuncer, 2010). Hepatositlerde trigliserid birikimi ile başlayan NASH, trigliserid sentezi ile yıkımı arasındaki dengenin bozulmasının yansıması olarak başlar (Brunt 2004).

İnsülin direnci, sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon gibi nedenler, hastalığın oluşumunda etkilidir (McClain ve ark., 2004). Çift vuruş (two hits) hipotezi, günümüzde NASH oluşumunda kabul gören en önemli teoridir (Day ve James, 1998, Day, 2002). Bu hipoteze göre; ilk vuruş steatoza, ikinci vuruş ise nekro-inflamatuvar sürecin başlamasına ve NASH gelişimine neden olmaktadır (Çolak ve Tuncer, 2010).

#### **1.1.3.1. İnsülin Direnci**

İnsülin duyarlı hücrelerin, insülin hormonuna yanıtındaki yetersizlik insülin direnci (İD) olarak tanımlanmaktadır. Bu durum yüksek kan şekeri ve yüksek insülin düzeyi ile karakterizedir (Hancock ve ark., 2008).

Hastalığı oluşturan birincil etki, hepatositlerde trigliserid birikimine neden olan insülin direncine bağlı ortaya çıkar. Ancak; hastalığın gelişimde İD dışında, fibrozis oluşumu için yağlanmış karaciğere etki eden diğer faktörler de gereklidir (Sonsuz ve Baysal, 2011). İD'nin, hastalığın gelişiminde önemli etkisi bulunmasına karşın, direnç

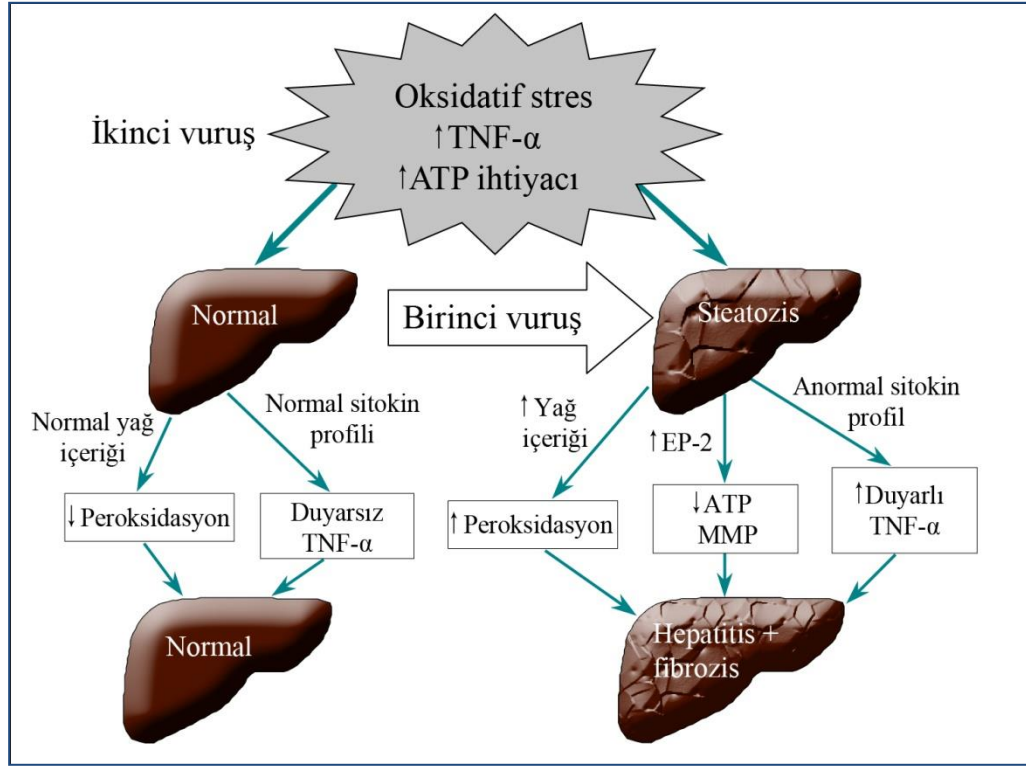
gelişmeksizin yağlanma ve steatohepatit gelişen olguların varlığı da bilinmektedir (Marchesini, 1999).

İD, “çift vuruş teorisinin” birinci basamağında anahtar rol oynar. Ortaya çıkan hiperinsülinemi sonucu pankreatik lipaz salınımı uyarılır ve periferik lipolizis artar. Periferik lipolizis ile birlikte karaciğere gelen yağ asidi miktarında artış şekillenir. Sonuç olarak, yağlar karaciğere akümüle olur. Yanı sıra, hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal  $\beta$  oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizisi uyararak da yağ sentezini artırır (Gören ve Fen, 2005). İD'nin diğeri bir etkisi de, trigliserid ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden periferik taşınmasında rol oynayan apolipoprotein B-100 sentezini baskılaması ve hepatositlerde novolipogenezisi artırmasıdır (Marchesini, 1999; Kim ve ark., 2003).

### **1.1.3.2. Oksidatif Stres**

Hepatik steatozisin oluşumunu takiben karaciğer, ikinci etkiyi oluşturan oksidatif strese duyarlı hale gelir. Oksidatif stres, steatozisten, steatohepatitise gelişimine neden olur. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu esnasında, mitokondrielerde büyük çoğunluğu hidrojen peroksit formunda reaktif oksijen türleri (ROT) birikir. Oksidatif stres sebebi ile ROT ve karaciğerdeki antioksidanlar arasında bir denge söz konusudur. Bu denge bozulduğunda, ROT lipid peroksidasyon yoluyla steatohepatit oluşumunu tetikler. Lipid peroksidasyonu, karaciğerde hücre nekrozuna ve kollajen sentezinde artışa sebep olur (Gören ve Fen, 2005).





**Şekil 1.1.** NASH patogenezi. MMP, mitokondriyal membran permabilitesi, EP, eşleşmemiş protein, TNF- $\alpha$ , (Day, 2002).

Yanı sıra ROT; tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinlerin sekresyonunu da artırır. TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  ise hepatositlerin ölümüne neden olan önemli etkenlerdir (Pessayre ve ark., 2001). NASH olgularında TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin normalden yüksek olduğu, ancak bu artışın alkolik steatohepatitdeki kadar fazla olmadığı bildirilmiştir (Choi ve Diehl, 2005). Karaciğer yağlanması ilerleyici hastalık formuna dönüşmesinde belirleyici olan ikinci darbeyi TNF- $\alpha$ 'nın oluşturduğu düşünülmektedir (Day, 2002).

### **1.1.3.3. Mitokondriyal Disfonksiyon**

Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stresi oluşturan ROT gruplarının temel kaynaklarından biridir. Serbest yağ asidi metabolizmasındaki bozukluk, serbest yağ asidi sentezindeki artış ve hepatositlerde serbest yağ asidi esterleşmesindeki artış mitokondriyal disfonksiyonla ilişkilidir (Zou ve ark., 2014).

### **1.1.4. Tanı**

#### **1.1.4.1. Klinik ve Laboratuvar Bulgular**

NASH genellikle asemptomatik seyredir. Bu nedenle hastalığın tanısı sıklıkla laboratuvar bulgulara dayanarak konur (Torres ve Harrison 2008). Obezite ve hepatomegali en sık rastlanılan fiziksel muayene bulgularıdır. Hastaların yaklaşık %25'inde splenomegali görülür (Powell ve ark., 1990). Karaciğer yağlanması görülen birçok hastada karaciğer fonksiyonları tamamen normal olmasına karşın, hastalığın en sık görülen laboratuvar bulguları, serum ALT ve AST düzeylerindeki 1-3 kat yükselmedir. Nadiren olmakla birlikte, bazı olgularda, serum ALT ve AST seviyelerindeki artış çok yüksek seviyede olabilir. Bu durum genellikle geçici ve kısa sürelidir (Harrison 2004; Adams ve ark., 2005). AST/ALT oranı sirotik hastalar dışında birden küçüktür. Bu oran alkolik karaciğer hastalığının ayırımında öneme sahiptir. Alkolik karaciğer hastalarında AST daha fazla artar. Bazı hastalarda serum GGT değerleri de yüksek olabilmektedir. Karaciğer yağlanması tanısında kullanılan özel biyokimyasal bir parametre bulunmamaktadır (Yalçın ve ark., 2014).

#### **1.1.4.2.Radyografik Tanı**

Ultrasonografi (USG) NASH'ın tanısında en çok kullanılan non-invaziv yöntemdir (Williams ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada USG'nin spesifitesi %97, sensitivitesi %64 olarak bildirilmiştir. Steatoz oranı >%30 ise; spesifite %100 ve sensitivite ise %90 olarak rapor edilmiştir (Palmentieri ve ark., 2006). USG'de; karaciğer ekojenitesinde artma, posterior akustik zayıflama, intrahepatik laküner yapıların sınırlarında bulanıklaşma, karaciğerin sağ lob ve diafram sınırının net ayırt edilememesi en sık rastlanan bulgulardır. Bazı hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinden de faydaniılmaktadır (Torres ve Harrison, 2008). Son yıllarda, tanısal anlamda yeni yöntem denemeleri devam etmekte olup, özellikle kontrastlı USG üzerine yapılan bir çalışmada, 54 hastada basit steatozla NASH ayrımı %100 olarak yapılmıştır (İijima ve ark., 2007).

#### **1.1.4.3.Histopatolojik Bulgular**

NASH'ın tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir (Çolak ve Tuncer, 2010). NASH'de başlıca görülen histopatolojik bulgular; yağlanma, yangısel infiltrasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibrozistir (Brunt, 2002; Sonsuz ve Baysal, 2011).

**Çizelge1.2.** NASH'ın histopatolojik bulguları (Sonsuz ve Baysal 2011).

<b>NASH tanısı için gerekli</b>	<b>Tanı için zorunlu değil ancak sıklıkla mevcut</b>	<b>Tanı için zorunlu değil bazen görülebilir</b>	<b>NASH ile uyumsuz diğer tanıları düşündürür</b>
1-Stetoz (makroveziküler)	1-Zon 3 perisinüzoidal fibrosis	1-Mallory cisimcikleri	1-Mikroveziküler yağlanmanın belirgin olması
2-Lobul içi iltihabi infiltrasyon (Mikst tip)	2-Glikojenlenmiş nukleus	2-Peri portal hepatositlerde demir birikimi	2-Venookluziv lezyonlar
3-Hepatositlerde balonlaşma	3-Lipogranülomlar	3-Hepatositlerde4-Megamitokondria	3-Portal inflamasyonun labul içi infiltrasyondan fazla olması
	4-Yağ kistleri		4-Safra yolu hasarı
			5-Epiteloid granülomlar

### 1.1.5. Sağaltım

NASH sağaltımında asıl hedef metabolik bozuklukları düzeltmektir. Sağaltımda kullanılan etkili bir ilaç henüz bulunmamaktadır (Sonsuz ve Baysal, 2011). Tedavinin ilk aşaması; insülin rezistansı, obezite, tip-2 DM ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerini ortadan kaldırmaktır. Beslenme ve yaşam tarzı değişikliği ise sağaltımın en önemli basamağıdır (Torres ve Harrison, 2008). Yapılan çalışmalarda diyet ve egzersiz ile orta derecede kilo kaybının, biyokimyasal değerler ve steatoz üzerine olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (Palmer ve Schaffner, 1990; Wanless ve Lentz, 1990; Ueno ve ark., 2004). Bununla birlikte, hızlı kilo kaybı durumlarında karaciğere gelen yağ miktarında artışa bağlı olarak hastalığın ilerlemesi de söz konusu olabilir (Anderson ve ark., 1991; Luyckx ve ark., 1998; Kral ve ark., 2004).

### 1.1.5.1. Sağaltımda Kullanılan İlaçlar

#### a) Metformin

Metformin, hücrelerin insüline duyarlılığını artıran bir ilaçtır. Wang ve ark., (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, NASH'lı hastalarda 24 hafta boyunca 850 mg dozunda metforminin günde iki kez kullanılmış, hücre insulin duyarlılığında artış ve serum ALT ve AST değerlerinde ise iyileşme belirlenmiştir. Bununla birlikte; nekro-inflamatuar aktivite ve fibrosis skorlarında ise gerileme görülmemiştir. NASH'lı hastalarda yapılan diğer bir çalışmada, metformin verilen grupta, altıncı ay sonunda karaciğer transaminaz değerlerinde gerileme tespit edilse de, birinci yıl sonunda biyokimyasal sonuçlarda ve nekro-inflamatuar aktivite ve fibrosizde önemli farklar olmadığı ortaya konmuştur (Nair ve ark., 2002; Nair ve ark., 2004).

#### b) Pentoksifilin

Pentoksifilin, TNF- $\alpha$ 'yı baskılayarak etki gösteren hücre koruyucu bir ilaçtır. İlacın kullanıldığı çalışmalarda, serum transaminaz değerlerinde, steatozda ve fibrozisde azalma olduğu bildirilmiştir (Satapathy ve ark., 2007; Adams ve ark., 2010). Ancak ilacın bulantı ve kusma gibi yan etkilerinin olması dezavantajdır. Bu nedenle klinik kullanım alanı kısıtlıdır (Çolak ve Tuncer, 2010).

**c) Antioksidanlar**

Güçlü bir antioksidan olan E vitamini, NASH'lı hastalarda oksidatif stres, karaciğer hasarı (Gören ve Fen, 2005) ve insülin direncini düzeltmede etkilidir (Federico ve ark., 2006; Yakaryılmaz ve ark., 2007). NASH'lı obez çocuklarda yapılan bir çalışmada, E vitamin sağaltımı sonucunda serum ALT ve AST değerlerinde düşüş belirlenmiştir (Lavine, 2000).

Diğer bir antioksidan olan N-Asetil sistein ise glutasyon seviyesini yükselterek karaciğeri oksidatif stresten korur (Gören ve Fen, 2005). N-Asetil sistein verilen hastalarda serum ALT ve GGT düzeylerinde önemli oranda düşüşler gözlenmiştir (Ferrel, 1994).

**d) Tiazolidinedionlar (TZD)**

Pioglitazon ve roziglitazon gibi TZD'ler, plazma adinopektin düzeyini artırıp yağ asidi sentezini azaltır (Çolak ve Tuncer, 2010). Yapılan bir çalışmada NASH'lı 22 hastaya 48 hafta süresince roziglitazon verilmiş, serum transaminaz değerlerinde ve insülin direncinde önemli düzelmeler tespit edilmiştir (Neuschwander-Tetri ve ark., 2003). Pioglitazon ile yapılan bir çalışmada ise; serum biyokimya değerlerinde düzelmeler ve histolojik iyileşme görülmüştür (Promrat ve ark., 2004). Rozigitazonun diyabetli erkek hastalarda kardiyovasküler problemlere yol açtığı bildirilmektedir (Nissen ve Wolski, 2007). Diğer bir çalışmada ise pioglitazonun, roziglitazonun neden olduğu kardiyovasküler problem riskini %20 oranında azalttığı ortaya konulmuştur (Lincoff ve ark., 2007).

**e) Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB)**

ARB kullanılan obez farelerde aminotransferaz düzeyinde azalma ve fibrozisde düzelme olduğu bildirilmektedir (Hirose ve ark., 2007). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da farelerdekine benzer sonuçlar bulunmuştur (Yokohama ve ark., 2004; Yokohama ve ark., 2006).

**f) Orsistat**

Orsistat, gastrik ve pankreatik lipazın dönüşümlü inhibitörüdür. NASH'lı hastalarda orsistat kullanımının serum biyokimyasal değerlerde ve steatoz ve nekro-inflamasyonda düzelmeye yol açtığı, ancak orsistat kullanımına bağlı fibrozisde bir gerileme olmadığı rapor edilmiştir (Zelber-Sagi ve ark., 2006; Harrison ve ark., 2009; Tamaki ve ark., 2012).

**g) İnkretinler**

Son yıllarda tip 2 DM sağaltımında ön plana çıkmaya başlayan ilaç, gastrik boşalmada yavaşlama, tokluk hissi yaratma, ılımlı kilo kaybı sağlama, insülin salınımını artırma ve glukagon salınımı azaltma gibi etkilere sahiptir (Çolak ve Tuncer, 2010). İlacın kullanıldığı NASH'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum biyokimyasal değerlerde ve steatozda düzelme olduğu rapor edilmiştir (Tushuizen ve ark., 2006).

### **1.1.5.2. Cerrahi yaklaşımlar**

Gastrik band ve gastrik bypass yöntemleri ile yapılan cerrahi müdahalelerde önemli düzeyde kilo kaybı sağlandığı ve beraberinde steatoz ve fibrozisde anlamlı düzelmeler kaydedildiği bildirilmektedir (Marubbio ve ark., 1976; Campbell ve ark., 1977; Huang ve ark., 2005a; Dixon ve ark., 2006).

#### **a) Karaciğer Transplantasyonu**

Karaciğer nakli yapılan hastalarda yaşam tarzını düzenlemeye yönelik olarak kilo verme, hipergliseminin ve hiperlipideminin düzeltilmesi önemlidir (Ong ve ark., 2000; Gören ve Fen, 2005). Karaciğer transplantasyonunda nedenler arasında NASH üçüncü sırada yer almaktadır (Charlton ve ark., 2011).

## **1.2. Hayvan Türlerine Göre NASH**

Kedi ve köpeklerde NASH/NAYKH, trigliserid metabolizmasındaki bozukluklara bağlı karaciğerde aşırı lipid birikimi olarak tanımlanır ve hepatik lipidozis (HL) olarak adlandırılır. HL çoğunlukla kedilerde görülmektedir (Barsanti ve ark., 1977; Biourge ve ark., 1994; Dimski ve Taboada 1995; Szabo ve ark., 2000).



Hepatik lipidozis, kedi ve köpeklerde, karaciğer hastalıklarının yaklaşık %50'sini oluşturur. Hastalığın insidansının kedilerde %11, köpeklerde ise %3,9 olduğu rapor edilmiştir (İmren, 1998). Karaciğer ağırlığının %5'inden daha fazla trigiliserid birikimi hepatik lipidozis olarak tanımlanmaktadır (Pazak ve ark., 1998).

Kedi ve köpeklerde hepatik lipidozisin gelişim nedenleri arasında; obeziteyi takiben açlık, protein kalori dengesizliği, DM, ilaç ve toksinler sayılabilir (Brown ve ark., 2000; Nelson ve Couto, 2008). Kedilerde en çok idiopatik hepatik lipidozis görülmektedir. Patogenezinde açlık/anoreksi önemli yer tutar. Köpeklerde ise hepatik lipidozisin en önemli nedeni DM'dir. Bunun yanında; gastrointestinal sistem hastalıkları, pankreatitis, neoplastik hastalıklar, pasif konjesyon ve anemi hastalığının oluşumunda rol oynamaktadır (İmren, 1998).

Hepatik lipidozisli kedilerde en yaygın olarak anoreksi görülmekle beraber, kusma ve ishal de gözlenen primer bulgular arasındadır. Olgularda kilo kaybı, şiddetli depresyon, aşırı salivasyon ve hepatik ensefalopati de gözlenebilir. HL'li kedilerin hematoloji bulguları nonspesifik olup, non-rejeneratif normositik normokromik anemi ve stress lökositoz tespit edilir (Nelson ve Couto, 2008). Deneysel HL oluşturulan bir çalışmada, WBC, MCHC ve PLT değerlerinde yükselmeler görülürken, RBC, HTC ve MCV değerlerinin ise düştüğü rapor edilmiştir (Atalay ve Vural, 2004). Biyokimya sonuçlarında ise en spesifik yükselme ALP ve ALT değerlerinde olur. Bunun yanı sıra; direkt bilirubin, kolestrol ve trigliserid düzeylerinde de artışlar gözlenir. Karaciğerin makroskobik olarak; sarımsı, flajil ve yağlı bir hal alması tipiktir. Kenarları yuvarlaklaşır. Mikroskobik bakıda hepatositlerde şiddetli yağ birikimi dikkati çeker (Gül ve ark., 2006).

Hastalık; sığırlarda yağlı karaciğer sendromu (YKS) olarak adlandırılır. YYS, süt sığırların önemli hastalıklarından biridir (Gruffat ve ark.,1996; Goffve Horst,1997, Aiello, 1998; Civelek ve ark., 2013). Yüksek verimli sığırlarda, kuru dönemde aşırı beslenme ya da laktasyonun ilk dönemlerindeki negatif enerji ihtiyacının vücudun yağ rezervlerinden karşılanması sonucu aşırı miktarda depo yağın serbest hale geçerek karaciğer parankim hücrelerinde yaygın olarak birikmesi hastalığa yol açar. Karaciğer trigiliserid miktarının 30mg/g'dan yüksek olması sığırlarda karaciğer yağlanması olarak tanımlanır (Grum ve ark., 1996; Van den Top, 2005). Hastalık genellikle perpartum dönem süt sığırlarında görülür (Bobe ve ark., 2004). Kuru dönemde yeterli miktarda kaba yem verilmemesi hububat ve yağlı tohum küspeleri bakımından zengin rasyon ile besleme karaciğeri yağ dejenarasyonuna hazır hale getirir. Yine bu dönemde, yüksek enerjili yemlerle beslenerek yağlandırılan ineklerde, karaciğerdeki geniş yağ metamorfozoiden dolayı postpartuient hastalıklar daha sık görülür. YYS'nin en önemli nedenlerinden biri laktasyon döneminde gerekli olan ihtiyacın gıdalarla karşılanamamasıdır (Goff ve Horst, 1997; Herdt, 2001). Doğumu takip eden günlerde hayvanının enerji ihtiyacının artması, NEFA mobilizasyonunun artmasına, yağ asitlerinin hepatic oksidasyonunun azalmasına ve trigiliserid sekresyon mekanizmasının bozulmasına sebep olarak karaciğer yağlanmasına neden olur (Aielle, 1998; Başoğlu ve Sevinç, 2004; Civelek ve ark., 2011). Karaciğer yağlanmasına neden olan diğeri bir faktör de karaciğer triasilgliserol (TAG) çıkışının (VLDL partükülleri şeklinde) kronik olarak yavaşlamasıdır (Grummer, 1993; Drackley, 1999; Başoğlu ve Sevinç, 2004). Kolin ya da orotik asit eksikliğinin de karaciğer yağlanmasına neden olabileceği bildirilmektedir (Erdman ve Sharma, 1991; Cooke ve ark., 2007). Diğeri yandan yüksek verimli süt sığırlarının uzun süre dengesiz beslenmesi veya aç bırakılması sonucu da karaciğer yağlanması gelişebilir. Steroid hormonlar da YYS gelişiminde önemli bir faktördür (Başoğlu ve Sevinç, 2004). YYS peripartuient dönem hastalıklarla yakın ilişkilidir (Civelek ve ark., 2006b).

Hafif ve orta derece YKS'li hayvanlarda genellikle klinik bulgu gözlenmez (Aiello, 1998). Bu sendromu akla getirecek en önemli veri; doğumdan önce aşırı yağlı ve obez olan hayvanların doğumdan sonra ileri düzeyde kilo kaybetmesidir. YKS klinik olarak; depresyon, anoreksi, ketonüri, süt üretiminin belirgin oranda azalması, progresif düşgünlük, zayıflık ve enfeksiyöz hastalıklarda artış ile karakterizedir. Karaciğer yağlanmasında, nadiren de olsa, sinirsel belirtiler görülebilir. YKS'de genellikle kan glukoz seviyesi 40mg/dl'nin altındadır. Hastaların çoğunda ketonemi ve ketonüri mevcuttur (Başoğlu ve Sevinç, 2004). Karaciğer TAG düzeyi yükselirken, serbest kolestrol, kolestrol esterleri ve fosfolipidler, enerji prekürsörleri, sitrat ve glikojen düzeyleri düşer (Saarinen ve Shaw,1950; Brumby ve ark., 1975; Mills ve ark.,1986; Van den Top, 1996). Serum AST değerinde yükselme olurken, ALT değerinde değişiklik gözlenmez. Plazma safra bileşenleri (bilirubin, safra asitleri ve kolik asit) düzeylerinin yükseldiği de bildirilmektedir (Bobe ve ark., 2004; Füll,1993). YKS'de NEFA, BHBA ve asetoasetat değerleri de yükselir. Yapılan çalışmalarda, serum apolipoprotein B düzeyinin düştüğü rapor edilmektedir (Mills ve ark., 1986; Van den Top, 1996; Civelek ark., 2006a-b).

Sığırlarda karaciğer biyopsi örneklerinde yağ yüzdesinin belirlenmesi tanıda önemli yer tutar. %40'ın üzerinde olan yağlanmalar şiddetli, %20-40 arası orta şiddetli ve %20'nin altında olan yağlanmalar ise hafif şiddetli yağlanma olarak sınıflandırılır (Başoğlu ve Sevinç 2004). Karaciğer TAG düzeyine göre ise karaciğer yağlanması; TAG miktarı karaciğer ağırlığının <%1 ise normal, %1-5 arasında ise hafif, %5-10 arasında ise orta şiddette, >%10 ise şiddetli olarak sınıflandırılır (Bobe ve ark., 2004).

Başoğlu ve Sevinç (2004) tanı amaçlı alınan karaciğer biyopsisinin güvenli olduğunu, hayvanda sadece birkaç gün hafif derecede abdominal ağrı olabileceğini, bununla beraber serum biyokimya ölçümleri için alınacak kan örneklerinin biyopsiden önce alınması gerektiğini bildirmişlerdir.

YKS’de günümüzde kesin bir sağaltım yöntemi uygulanmamaktadır. Karaciğer yağlanması, en sık olarak negatif enerji balansı şekillenen sığırlarda meydana gelmekte ve bu hayvanlarda pozitif enerji balansı sağlandığında ise 12 haftada kendiliğinden iyileşme gözlenmektedir. Bu nedenle, sağaltım programlarının adipoz dokudan yağ mobilizasyonunu azaltmaya yönelik olması gerekmektedir. İntravenöz glukoz enjeksiyonları ile birlikte glukoz prekürsörlerinin oral olarak verilmesi, insülin ve niasin uygulamaları adipoz dokudan NEFA’nın salınımı azaltabilir (Aiello, 1998; Başoğlu ve Sevinç, 2004). Başoğlu ve ark (2002) sodyum boratın, süt sığırlarında erken laktasyon döneminde gelişen karaciğer yağlanma derecesini azalttığını bildirmişlerdir. Civelek ve ark., (2012) ise periparturent dönem süt sığırlarında, rasyona ilave edilen methionin ve lizinin, özellikle, serum kolestrol ve NEFA konsantrasyonlarında önemli düşüşe neden olduğunu rapor etmiştir.

### 1.3. Nar

Nar, Punicaceae ailesinin önemli bir üyesidir. Diğer birçok meyveden farklı olarak antik çağlardan beri tanınır. Dini kitaplarda ise bolluk, üretkenlik ve şansın simgesi olduğu vurgulanmıştır. Narın latince adı olan *Punica granatum*; Pomum (elma) ve Granatus (çekirdekli)’dan türetilmiştir. Eski dönemlerde aft, diyare, parazit, ülser sağaltımında ve kuvvet verici olarak kullanılmıştır (Yılmaz ve Usta, 2010).

Narın ana vatanının Orta Asya olduğuna inanılır (Simmonds, 1976; Harlan, 1992; Levin, 1994, Verma ve ark., 2010). Nar, tarihsel süreçte antik Mısır’da, eski Yunanistan, İtalya ve bugün ki Irak topraklarında yetiştirilmiştir. Asya ülkeleri (Türkmenistan, Afganistan, İran, Hindistan, Çin), kuzey Afrika ve Akdeniz ülkerine yayılmıştır

(Malgarejo ve Martinez, 1992). Günümüzde nar, subtropik ve tropik bütün bölgelerde yetiştirilmektedir (da Silva ve ark., 2013).

### **1.3.1. Nar Meyvesinin İçeriği**

Nar meyvesi, tohum (%3), su (%30) ve kabuk olmak üzere üç kısımdan oluşur. Narın bu kısımlarının terapötik özellikleri farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Son yıllarda nar bileşenlerinin ve farmakolojik etki mekanizmalarının tanımlanmasında önemli adımlar atılmış ve ilerleme sağlanmıştır (Lansky ve Newman, 2007). Nar fenolik bileşikler açısından oldukça zengin olup, flavonoid (antosiyantinler, kateşinler ve diğer kompleks flavoidler) ve tanin (punikalın, punisik asid, punikalajın, gallik asit,elajik asit) içerir (Afaq ve ark., 2005). Nar ekirdeği ise şeker, doymamış çoklu yağ asitleri, vitamin, polisakkarid, polifenoller ve mineraller açısından zengindir. Narın ekirdek yağında %80 oranında punisik asid, fitoöstrojen ve östron bulunur. Nar suyu antioksidan polifenolleri bol miktarda ihtiva eder (Julie, 2008; Yılmaz ve Usta 2010; da Silva ve ark., 2013). Nar yaprağı ise önemli oranda yararlı bioaktif bileşikleri içerir (Mirdehghan ve Rahami, 2007; Zhang ve ark., 2010).

**Çizelge 1.3.** Nar meyvesinin içeriği

<b>Meyvenin Kısımları</b>	<b>İçerik</b>
Su	Antisiyanin, glukoz, sukroz, fruktoz, askorbik asit, ellagic asit, gallic asit, caffeic asit <sup>10</sup> , rutin, suksinik asit, fumarik asit, tartarik asit, malik asit, sitrik asit, proline, valin, methionin, tripitamin, serotonin, melatonin, mineraller.
Çekirdek yağı	%95 oranında punisik asit, elajik asit, fosfor, kalsiyum, magnezyum, potasyum, sodyum, demir, çinko, bakır, mangan, palmitik asit, sterik asit, oleik asit, linoleikasit, punikik asit, araşidik asit.
Pericarp (meyve zarı)	Fenolik punikalajinler, gallik asit, kateşin, rutin, flavonlar, flavononeler ve antisiyanidinler.
Yaprak	Brevifolin karboksilik asit 10-monopotasyum sülfat, apigenin, luteolinler, punikalalin, punikalajin, korigalajin, punikafolin.
Çiçek	Gallik asit, ursolik asit, triterpenoidler, maslinik asit, asiatic asit.
Kök ve Kabuk	Ellajitaninler, punikalalin, punikalajin, yüksek oranda piperidin alkaloidleri.

Çizelge 1.3. Lansky ve Newman, 2007'den derlenmiştir.

### 1.3.2. Narın Biyokimyasal Özellikleri ve Farmakokinetiği

Yapılan çalışmalarda nar suyundaki fenolik bileşiklerin vücutta hemen emilerek diğer bileşenlere metabolize olduğu saptanmıştır (Perez-Icente ve ark., 2002). Narın antioksidan özelliği suyundaki polifenol ve punikalajinlerden kaynaklanır (Gil ve ark., 2000).

Deneklere verilen 180 ml. taze nar suyunu takiben, plazma ellagik asid düzeyi 31.9 ng/ml olarak ölçülmüş ve plazma ksilensisi ise dört saat olarak belirlenmiştir (Seeram ve Heber, 2004). Yapılan diğeri bir çalışmada ise altı sağlıklı bireye, beş gün boyunca, nar suyu içirildikten sonra plazma ve idrarda üç farklı metabolit tespit edilmiştir. Plazmada bulunan bu üç metabolitin uzun süreli antioksidan özelliğe sahip oldukları rapor edilmiştir (Cerda ve ark., 2004).

### **1.3.3. Narın Terapötik Etkileri**

Nar, terapötik yararını değişik mekanizmalarla sağlamasına karşın birçok araştırmacı antioksidan, antineoplastik ve antienflamatuvar özellikleri üzerinde durmuştur (Yılmaz ve Usta, 2010). Narın farmasötik ve medikal biyoaktivitesini sağlayan maddeler (taninler, flavonoidler, alkaloidler, organik asitler vb.) meyvenin farklı kısımlarında değişen oranlarda bulunmaktadır. Bu maddeler narın hipolidemik, antioksidan, antiviral, antineoplastik, antibakteriyel, antidiyabetik, antidiyaretik, antihelmintik, damar ve sindirim sistemi koruyucu ve immunmodülatör etkilerini sağlar (Syed ve ark., 2007; Borochoy-Neori ve ark., 2009; Chandra ve ark., 2010; Miguel ve ark., 2010; Tehranifar ve ark., 2010; Wang ve ark., 2010). Yanı sıra, nar; koroner kalp hastalıkları, neoplaziler (deri, meme, prostat ve kolon), hiperlipidemi, diyabet, kardiyak hastalıklar, hipoksi, iskemi, yaşlılığa bağlı beyin hastalıkları, karaciğer hasarları, yangı ve AIDS üzerine sağaltıcı etkileri yönünden de araştırılmıştır (Pantuck ve ark., 2006; Rahman ve Megeid, 2006; Seeram ve ark., 2006; Jyotsana ve Maity, 2010; Adhami ve ark., 2012). Narın menopozal dönem kemik hastalıkları ve depresyonun klinik sağaltımında da son derece etkili olduğu rapor edilmektedir (Mori-Okamoto ve ark.,2004).

Nar kabuğu yüksek oranda doğal fenolik bileşik içerir (Seeram ve ark., 2006; Cristofori ve ark., 2011; Saad ve ark., 2012). Nar çekirdeği ekstresi ise antimikrobiyal, prezervatif ve antioksidan özellikte olup, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını artırır (İbrahim, 2010; Hayrapetyan ve ark., 2012). Nar kabuğu ekstraktı narın diğer bölümlerinin ekstraktları ile karşılaştırıldığında, yüksek oranda antimikrobiyal özelliğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda, nar kabuğu ekstraktının *Staphylococcus aureus* ve *Aspergillus niger* üzerinde yüksek oranda mikrobiyal etkisi kanıtlanmıştır (Dahham ve ark., 2010; Tehranifar ve ark., 2011).

Nar suyundaki başlıca antioksidanlar; polifenoller, ellagitaninler ve antosiyaninlerdir (Gil ve ark., 2000). Ellagitaninler, antioksidan olarak narda %92 oranında bulunur ve meyvenin kabuk özüne lokalizedir. Punikalagin meyvedeki temel ellagitanindir. İn vivo olarak ellagik asid ve diğer küçük polifenollere parçalanır (Seeram ve ark., 2004a). Sıkılarak elde edilen nar suyu, yüksek oranda suda çözünebilen punikalagin barındırır ve saklama koşullarına bağlı olarak bu düzeyi uzun süre korur (Gil ve ark., 2000; Seeram ve ark., 2004b). Nar meyvesinin demir indirgeme kapasitesi ve serbest radikal temizleme etkinliği, antioksidan olarak kullanılan kırmızı şarap ve yeşil çaya göre üç kat daha yüksektir (Aviram ve ark., 2000). Bunun yanında nar; üzüm, yaban mersini, greyfurt ve portakal suyuna göre de yüksek oranda antioksidan içerir (Azadzo ve ark., 2005; Rosenblat ve Aviram, 2006).

Ratlarda yapılan bir çalışmada nar suyunun, aort düz kas hücrelerinde, nitrik oksit sentetaz (e-NOS) yapımını etkilemeksizin, nitrik oksidin antiproliferatif etkisini artırdığı ve nitrik oksidi serbest radikallerin yıkıcı etkisinden koruduğu bildirilmiştir (Julie, 2008).



Aviram ve ark., (2000), apolipoprotein-E geni silinmiş arterosklerotik farelerde nar ekstresinin arterogenezisi baskılamada olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacının başka bir çalışmasında ise arterosklerozlu fare modelinde nar suyunun olumlu etkisi rapor edilmiştir.

Nar çiçeği ekstresinin, lif oranının yüksek olması nedeniyle, arteroskleroz ve yanı sıra serum kolestrol ve glukoz düzeyinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Aviram ve ark., 2008). Nar suyu ve ekstraktlarının arteriosklerozu azalttığı birçok araştırma ile ortaya konmuştur (Kaplan ve ark., 2001; Aviram 2002; Aviram ve ark., 2008).

Nar, DM'nin sağaltımında da kullanılmaktadır (Das ve ark., 2001). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, nar kabuk ekstraktının, kan glukoz ve lipid peroksidaz değerini düşürdüğü ortaya konmuştur (Parmar ve Kar, 2008). Diyabetli ratlara 10 gün boyunca 200 mg/kg dozunda verilen nar kabuğu ekstresinin kan glukoz değerinde düşmeye ve insülin ve antilidip peroksidasyon etkide artışa yol açtığı rapor edilmiştir (Parmar ve Kar, 2007).

Nar çiçeği ekstresinin, 400 mg/kg dozda, hipoglisemik etkinliği bildirilmiştir (Jafri ve ark., 2000). Obez ve diyabetik ratlarda uzun dönem 500 mg/kg dozunda verilen oral nar çiçeği ekstresinin kardiyak trigiliserid, plasma trigiliserid, total kolestrol ve yağ asidlerini düşürdüğü bildirilmiştir (Huang ve ark., 2005b).

Das ve ark (2001), oral olarak 300 ve 600 mg/kg dozlarında verilen nar çekirdeği metanol ekstresinin 12 saat sonunda kan şekerini önemli oranda düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Bunun aksine; Jelodar ve ark. (2007), DM'li ratlarda nar çekirdeği ekstresini 60 mg/kg dozunda 15 gün süresince kullanmışlar ve kan şekerinde önemli bir düşüş

tespit edememişlerdir. Bu çalışmalar ışığında hipoglisemiye neden olan etkenlerin nar çekirdeğinin metanol ekstresinde bulunabileceği bildirilmektedir (Das ve ark., 2001; Jelodar ve ark., 2007).

Narın erkeklerde görülen prostat kanserinde de etkinliği vurgulanmaktadır (Yılmaz ve Usta, 2010). Yapılan invitro çalışmalarda narın farklı ekstrelerinin değişik prostat kanseri türlerinde kanser hücrelerinin invazyon yeteneğini ve proliferasyonunu azalttığı, apoptozisi indüklediği ve tümörün gelişimini baskıladığı bildirilmektedir (Albrecht ve ark., 2004; Lansky ve ark., 2005). Prostat kanserli farelerde nar meyve ekstresinin kanser hücresinin büyümesini engellediği ve apoptozisi indüklediği rapor edilmiştir (Malik ve ark., 2005; Malik ve Mukhtar, 2006).

Punikalagin, ellagik asit, nar taninleri ve nar suyunun çeşitli hücre kültürlerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, hücre sayılarının azaldığı saptanmıştır (Seeram ve ark., 2007). Ellagik asid bu polifenoller içerisinde en stabil olanıdır ve biomarker olarak da kabul edilir (Basu ve Penugonda, 2009). Meme kanseri hücre kültürlerinde narın farklı bileşenlerinin damarlaşmayı, tümör büyümesini, hücre çoğalmasını ve invazyon yeteneğini baskıladığı, apoptozisi ise indüklediği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2002; Toi ve ark., 2003; Mehta ve Lansky, 2004; Jeune ve ark., 2005). Nardaki polifenollerin, aromataz enzimini baskılayarak, aktif östrojen biyosentezini bloke ettiği, bazı meme kanseri hücre soylarında yararlı etkileri olduğu ortaya konmuştur (Toi ve ark., 2003). Mayalanmış nar suyunun ise meme kanserinde, taze nar suyuna oranla, daha etkili olduğu bildirilmiştir. Nar yağının ise, mayalanmış nar suyuna göre, daha etkili olduğu rapor edilmektedir (Kim ve ark., 2002; Jeune ve ark., 2005).

İnsan akciğer karsinomunda narın kanser hücresi yaşam süresini kısalttığı ortaya konmuştur (Khan ve ark., 2007a). Yapılan başka bir çalışmada ise içme suyuna nar suyu

katılan farelerde akciğer kanserinin daha ılımlı seyrettiği bildirilmiştir (Khan ve ark., 2007b).

Çekirdek yağında bulunan punisik asit ve trienolik asit, çok düşük dozlarda bile, antineoplastik etkiye sahiptir (Yılmaz ve Usta, 2013). Narın neoplazi oluşumunu indükleyen güneş ışınlarındaki morötesi A ve B'nin zararlı etkilerine karşı koruyucu etkisini gösteren çalışmalar da vardır (Afaq ve ark., 2005; Syed ve ark., 2006). Deri kanseri oluşturulmuş farelerde topikal nar ekstresi uygulamasının deri tümörü ve deri kanseri üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu bildirilmektedir (Hora ve ark., 2003; Afaq ve ark., 2005; Aslam ve ark., 2006).

Arao ve ark., (2004) obez hiperlipidemik ratlarda yapmış olduğu çalışmada, nar çekirdek yağının TAG birikimini azalttığını bildirmiştir. Bunun yanında, narın pankreatik lipazı düşürerek yağ emilimini azalttığı ve özellikle TG düzeyini düşürdüğü bildirilmektedir (Zou ve ark., 2014).

Yukarda belirtilen hastalıkların dışında narın; hipertansiyon (Aviram ve Dornfeld, 2001), A. carotis communis stenozu (Aviram ve ark., 2000; Aviram ve ark., 2004), miyokardiyal hastalıklar (Sumner ve ark., 2005), periodontal hastalıklar (Sastravaha ve ark. 2003; Sastravaha ve ark., 2005), bakteriyel enfeksiyonlar (Vasconcelos ve ark., 2003; Voravuthikunchi ve Limsuwan, 2006; Menezes ve ark., 2006) neonatal hipoksik beyin hasarı (Loren ve ark., 2005; West ve ark., 2007) ve alzheimer da da (Hartmn ve ark 2006) tedavi edici etkinliği rapor edilmiştir. Narın hepatoprotektif etkinliği üzerine yürütülmüş araştırma sayısı ise oldukça sınırlıdır (Web of Science).

Sunulan çalışmada, yüksek yağlı diyet ile beslenen tavşanlarda, taze nardan elde edilen ‘‘liyofilize nar suyu ekstresi’’ nin, steatohepatit (NASH) tavşan modelinde karaciğer üzerine etkileri ve karaciğer koruyucu aktivitesi/etkinliği araştırılmış ve antioksidan özelliği ve olası yan etkileri ortaya konmuştur.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1.Bitki Materyali

Deneme hayvanlarına uygulanan ekstrelerin hazırlanmasında taze tam nar meyvesi (*Punica Granatum L.*) kullanıldı. Bitki materyalini Akdeniz, Türkiye bölgesinde yetiştirilen nar oluşturdu. Aktivite çalışmaları için gerekli olan ekstre, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilim Dalı tarafından hazırlanmıştır.

### 2.2. Ekstrelerin hazırlanması

Taze meyveler meyve sıkma robotundan geçirilerek sıkıldı. Elde edilen nar suyu -80 °C'de donduruldu ve liyofilizatörde kurutularak toz haline getirildi (Liyofilize nar suyu ekstresi). Elde edilen bu ekstre deney hayvanlarına üç farklı dozda uygulandı.

Uygulama dozları:

- **Doz 1:** 1 ml. %0.5'lik karboksimetil selüloz (CMC) içerisinde 25 mg/kg
- **Doz 2:** 1 ml. %0.5'lik karboksimetil selüloz (CMC) içerisinde 50 mg/kg
- **Doz 3:** 1 ml. %0.5'lik karboksimetil selüloz (CMC) içerisinde 100 mg/kg

### **2.3. Test Numunelerinin Hazırlanması**

Kullanılan test numuneleri, deneylere başlamadan hemen önce, %0.5'lik CMC çözeltisi içerisinde süspanse edilmiş ve deney hayvanlarına mide sondası vasıtasıyla per os yolla verilmiştir.

### **2.4. Hayvan Materyali**

Çalışmanın hayvan materyalini; erkek, 5 ay yaşlı, canlı ağırlıkları 2-4 kg arasında değişen, non patojen 48 Yeni Zelanda ırkı tavşan oluşturdu. Hayvanlar; Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış özel bir çiftlikten (Ankara) temin edildi. Her bir grup, konvansiyonel kafeste ve her kafeste bir tavşan olmak üzere, standart deney hayvanı bakım koşullarında barındırılmıştır. Kontrol grubu tavşanlar standart diyetle (SD) ve deneme grubu tavşanlar ise yüksek yağlı diyet (YYD) (%20 mısır yağı ve %1.25 (w/w) kolesterol ilavesi yapılmış standart diyet) ile 8 hafta süresince ad libitum olarak beslendi. Tüm gruplarda suya ulaşım serbest bırakılmıştır. Sağlık değişikliklerini saptamak için günde iki defa gözlem yapıldı.

### **2.5. Hayvan Deneyleri**

Çalışma başlıca; bir ana kontrol (Grup 1) ve bir deneme (Grup 2), toplam iki grup üzerinde yürütüldü. Her bir grup dört alt gruptan oluşturuldu. Alt gruplar için; n=6 olarak belirlendi.

Tüm gruplarda denemeler tavşanların aklimatizasyon (bir hafta) süreci sonrası başlatılmıştır. Aklimatizasyon sürecinde, her iki gruptaki tavşanlar standart diyet ile beslenmiş, yem ve su erişimleri serbest bırakılmıştır.

Ana kontrol grubu (Grup 1); biri standart kontrol (1 ml. %0.5 CMC/gün) ve diğerleri ise üç farklı dozda [Doz 1; 25 mg/kg/gün, Doz 2; 50 mg/kg/gün, Doz 3; 100 mg/kg/gün] liyofilize nar suyu ekstresi verilen gruplar olmak üzere, toplam dört gruptan oluşturuldu. Standart kontrol grubunda yer alan tavşanlara (Grup 1.1.) 1 ml/gün %0.5'lik CMC ve Grup 1.2., 1.3 ve 1.4'de yer alan tavşanlara ise farklı dozlarda nar ekstreleri (Doz 1-2-3) verilmiştir (Yan etki grubu).

Deneme grubuna (Grup 2) steatohepatit modelini (Otogawa ve ark. 2007, Ogawa ve ark. 2010) oluşturmak amacıyla, yüksek yağlı diyet (standart diyete %20 mısır yağı ve %1.25 (w/w) kolesterol ilavesi yapılmıştır), sekiz hafta süreyle ve ad libitum olarak verildi. Grup 2.2, 2.3 ve 2.4'de yer alan tavşanlara, model oluşumu ile eş zamanlı olarak, sekiz hafta süreyle nar ekstreleri, üç farklı dozda, verildi (gastrik gavaj). Çeşitli dozlardaki ekstrelerin verilme döneminde de, deneme grubu tavşanların su ve yem ulaşimleri serbest bırakılmıştır.

Grup 1.1 (standart kontrol) ve Grup 2.1 (pozitif kontrol) grup içi karşılaştırmalar için oluşturulmuştur. Bu gruplarda yer alan tavşanlara nar ekstreleri yerine 1 ml/gün %0.5'lik CMC gastrik gavajla verilmiştir (plesebo). Bu hayvanların da içme suyu ve yem ulaşimleri serbest bırakılmıştır.

Deneme döneminde tüm tavşanların günlük canlı ağırlık kazanımları ve yem tüketimleri kayıt altına alındı.

**Çizelge 2.1.** Deneme ve Kontrol grupları

Deneme ve Kontrol Grupları	Grup Denek sayısı (n)	Toplam Denek sayısı (n)
<b>GRUP 1 (KONTROL GRUBU)</b>		
Grup 1.1. SD+1 ml. %0.5'lik CMC/gün = Standart Kontrol	6	
Grup 1.2. SD+Doz1 ekstre	6	24
Grup 1.2. SD+Doz2 ekstre	6	
Grup 1.2. SD+Doz3 ekstre	6	
<b>GRUP 2 (DENEME GRUBU)</b>		
Grup 2.1. YYD+1 ml. %0.5'lik CMC/gün = Pozitif Kontrol	6	
Grup2.2. YYD+Doz1 ekstre	6	24
Grup2.2. YYD+Doz2 ekstre	6	
Grup2.2. YYD+Doz3 ekstre	6	

**SD**; standart diyet, **YYD**; yüksek yağlı diyet (Model), Doz1-2-3; farklı dozlarda liyofilize nar suyu ekstraları (**Doz1**; 25mg/kg, **Doz2**; 50mg/kg, **Doz3**; 100mg/kg).

## 2.6. Örnekleme ve Analizler

Grup 1.1 (standart kontrol) ve Grup 2.1 (pozitif kontrol)'de yer alan tavşanlarda yedi günlük aklimatizasyon süreci sonrasında; **0. gün** ve **deneme sonu** (8. hafta sonu), Grup 1.2 ve ve Grup 2.2'de yer alan tavşanlarda ise **deneme sonu** (ötenazi öncesi=8. hafta sonu) biyokimya tüplerine sentral kulak arterinden 22 gauge intraketle kan örnekleri alınmış ve çıkarılan serum örnekleri ölçüm zamanına kadar -20 °C de saklanmıştır. Eş zamanlı olarak, EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneklerinde, tam kan sayımı gerçekleştirildi.



### **2.6.1. Biyokimya Ölçümleri**

Elde edilen serum örneklerinde; aspartat aminotransferaz (ALT), alanin aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), Albumin (ALB), Total Protein (TP), Total Biluribin (TBİL), Glukoz (GLU), Kolesterol (TC), Trigiserid (TG), yüksek dansiteli yağ asidi (HDL), düşük dansiteli yağ asidi (LDL) değerleri Mindray BS 120 model tam otomatik biyokimya cihazı ile ölçüldü. Çok düşük dansiteli yağ asidi (VLDL) konsantrasyonu TG/5 formülü ile hesaplandı. Esterfiye olmamış serbest yağ asidi (NEFA) (Diametra, REF: FA115, LOT:288862) ve İnsülin düzeyleri ise (Diametra, REF: DKO076, LOT:3118) ELISA yöntemi ile belirlenmiştir.

### **2.6.2. Hematoloji Ölçümleri**

Antikoagulanlı tüplere alınan kan örnekleri, bekletilmeksizin, Mindray BC 2800 Vet model tam otomatik kan sayım cihazı ile analiz edildi. Ölçümler yapılırken cihazın tavşan için geçerli sayım modunda olmasına dikkat edildi.

### **2.6.3. Antioksidan Ölçümler**

Antioksidan olarak; antioksidan aktivite (AoA), GSH, MDA, NO düzeyleri ölçüldü. Karaciğer doku örneklerinde ise MDA ve NO değerlendirilmiştir.

#### 2.6.4. Patolojik Muayene

Her iki gruptaki (Grup 1 ve 2) tavşanlar, prosedür sonrası, anestezi altında (ksilazin 5mg/kg+ketamin 35mg/kg), 150 mg/kg dozunda intraperitoneal Thiopental Sodyum verilerek ötenazi edildi. İnsani uyutma prosedürü sonrası tavşanların doku hasatı yapılmış ve karaciğerleri çıkartılarak yaş tartımı gerçekleştirilmiştir. Karaciğer tartısı üzerine vücut ağırlığının etkisi; Karaciğer ağırlığı x 100 / Canlı ağırlık formülü kullanılarak standartize edildi. Bu denklem ile, karaciğerin total canlı ağırlığın yüzde kaçını oluşturduğu hesaplanmıştır. Alınan doku örnekleri histopatolojik muayene için %10'luk Ca formaldehit içerisinde laboratuvara sevk edildi.

Karaciğerden alınan örnekler, nötral tamponlu formaldehit solüsyonunda 48 saat süreyle tespit edildi. Kriostat ile 6-8 mikron kalınlığında kesitler alındıktan sonra Oil red O boyama tekniği (Lillie ve Ashburn, 1943) ile boyandı. Preparat aköz yapıştırıcı ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda incelendi.

#### 2.7. İstatistiksel Analizler

Grup1 ve Grup 2 için; hayvanların son hafta canlı ağırlıkları kovaryete değişken olarak alınmış ve grup içindeki karşılaştırmalarda Kovaryans Analizi (ANCOVA) yönteminden yararlanılmıştır. Kontrol gruplarının (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup 1 ve Grup 2 için, alt grupların canlı ağırlık artışı ve yem tüketimi miktarları arasındaki farklar Kruskal-Wallis

H testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizler; MedCalc 14, SPSS 13 for Windows ve Microsoft Excel 2010 paket programları ile gerçekleştirildi.

### 3. BULGULAR

Biyokimyasal, hematalojik ve antioksidan parametre analiz sonuçları ve patolojik değerlendirme verileri çizelge 3.1-3.24'de verilmiştir.

Elde edilen veriler ışığında; ALB değerinde, Grup 1'de istatistiki bir fark belirlenmedi. Grup 2 gruplar arası karşılaştırma sonuçları; Grup 2.1. ile karşılaştırıldığında Grup 2.4.'de istatistiki açıdan önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) bir azalmayı ortaya koydu. Kontrol grupları (Grup 1.1. ve Grup 2.1.) arası karşılaştırılma da ise, ALB açısından, istatistiki bir fark tespit edilmedi (Çizelge 3.1., 3.9., 3.17.).

ALT, AST, GGT, TBİL ve TP parametrelerinde, Grup 1 ve Grup 2'de istatistiki fark belirlenmemiş olmasına karşın, AST değerinde Grup 2.4.'de, Grup 2.1. ve Grup 2.2.'ye göre, numerik bir düşüş belirlendi. Kontrol grupları (Grup 1.1., Grup 2.1.) açısından ilgili parametreler yönüyle yapılan karşılaştırmada ise, yalnızca GGT değerinde istatistiki açıdan önemli bir fark tespit edildi ( $p=0,006$ ) (Çizelge 3.1., 3.9., 3.17.).

Grup 1 ve Grup 2'de, TG değerlerinde istatistiksel açıdan önemli bir fark belirlenmezken, Grup 1.1. ve Grup 1.4. arasında ise numerik bir fark tespit edilmiştir. Kontrol gruplarının (Grup 1.1., Grup 2.1.) karşılaştırılmasında, Grup 2.1'deki yükselme, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Çizelge 3.2., 3.10., 3.18.).

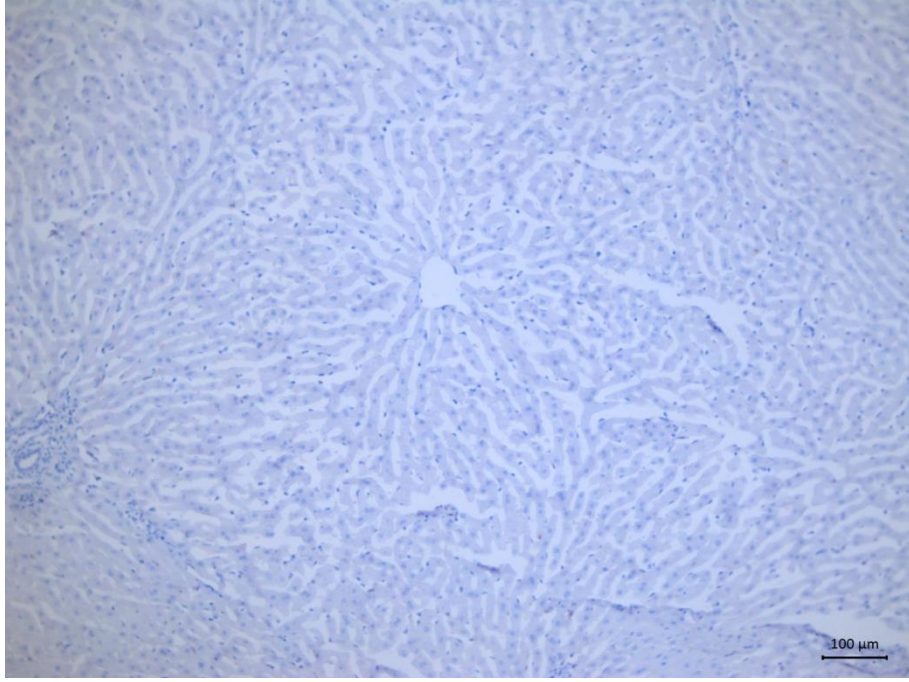
TC ölçümlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Grup 1 ve Grup 2'de istatistiki fark tespit edilmedi. Kontrol gruplarının (Grup 1.1., Grup 2.1.) karşılaştırılmasında ise Grup

2.1.'deki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Çizelge 3.2., 3.10., 3.18.).

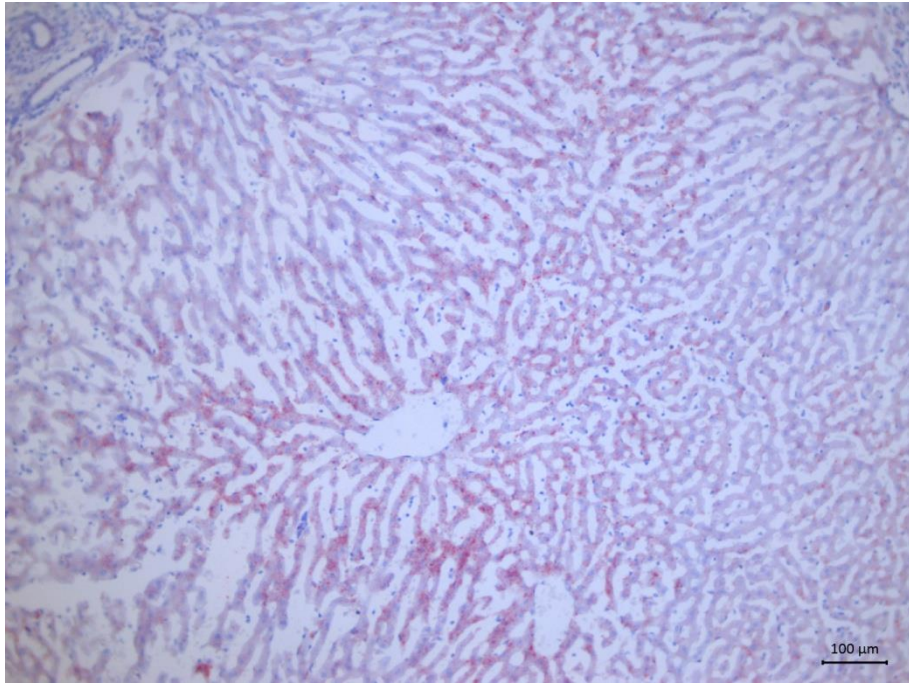
HDL, LDL, NEFA ve VLDL açısından değerlendirildiğinde, gerçekleştirilen grup içi karşılaştırmada, Grup 1 ve Grup 2'de istatistiki fark tespit edilmedi. Kontrol gruplarının (Grup 1.1., Grup 2.1.) karşılaştırılmasında ise HDL ve NEFA değerlerinde istatistiksel fark belirlenmemiş olmakla birlikte, Grup 2.1'de LDL ve VLDL değerlerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Çizelge 3.2., 3.10., 3.18.).

Grup 1 ve Grup 2'de serum GLU ve İnsülin düzeylerinde istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Buna karşın serum insülin konsantrasyonu; Grup 1.1'e göre Grup 1.2.'de ve Grup 2.1.'e göre ise Grup 2.2'de numerik olarak farklıydı. Kontrol gruplarının (Grup 1.1 ve Grup 2.1.) karşılaştırılmasında serum GLU düzeyinde fark belirlenmezken, insülin düzeyinde Grup 2.1'deki düşüş istatistiki açıdan anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Çizelge 3.3., 3.11., 3.19.).

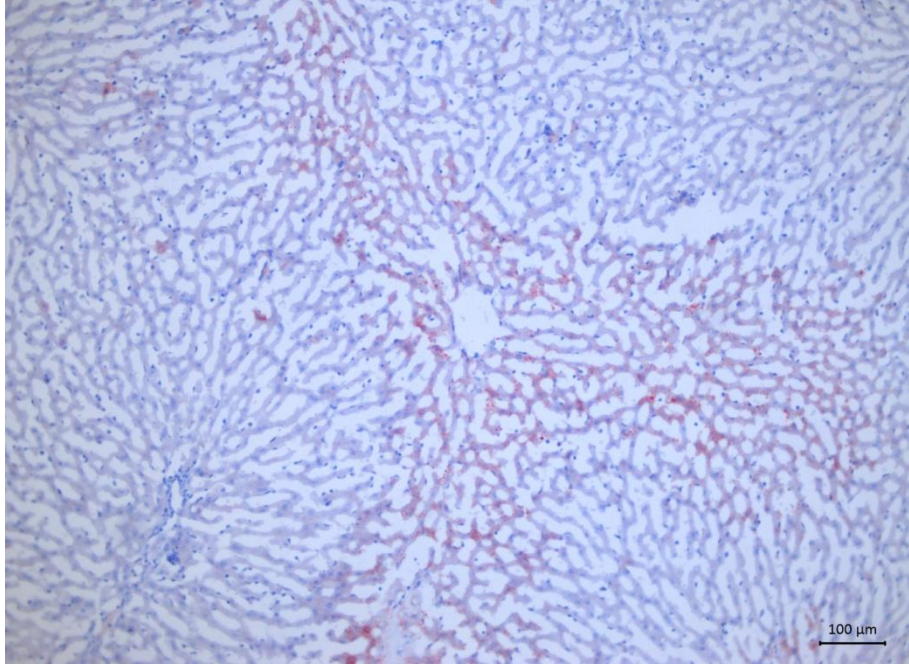
Grup 1 ve Grup 2'de karaciğer yaş tartısı (KYT) ve karaciğer yağlanma oranları (%KY) değerlendirildiğinde, her iki grup için de istatistiki fark tespit edilmedi. Ancak, Grup 2'de, %KY bakımından, istatistiksel fark olmamasına karşın; Grup 2.1.'e ( $49,50 \pm 9,51$ ) göre Grup 2.3 ( $26,49 \pm 8,64$ ) ve 2.4.'de ( $27,81 \pm 8,70$ ) numerik fark belirlendi. Kontrol gruplarının (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırılmasında ise karaciğer yağlanması yönüyle yapılan değerlendirmede istatistiksel fark belirlenirken ( $p<0,001$ ), karaciğer yaş tartısında ise önem arz eden bir fark tespit edilmedi (Resim 3.1-3.5) (Çizelge 3.4., 3.12., 3.20.).



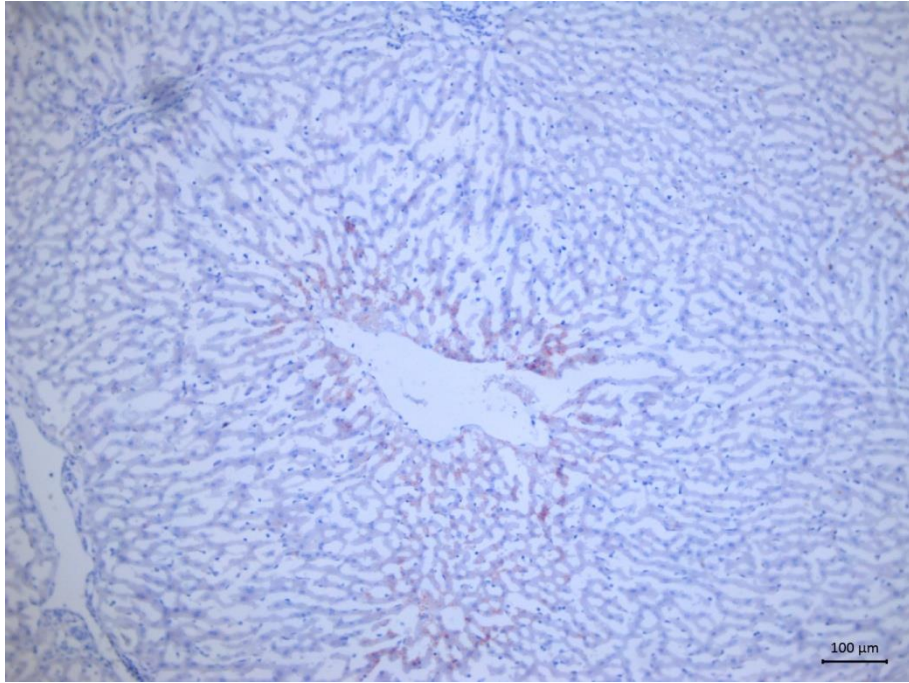
**Resim 3.1.** Grup 1.1. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları (Normal karaciğer).



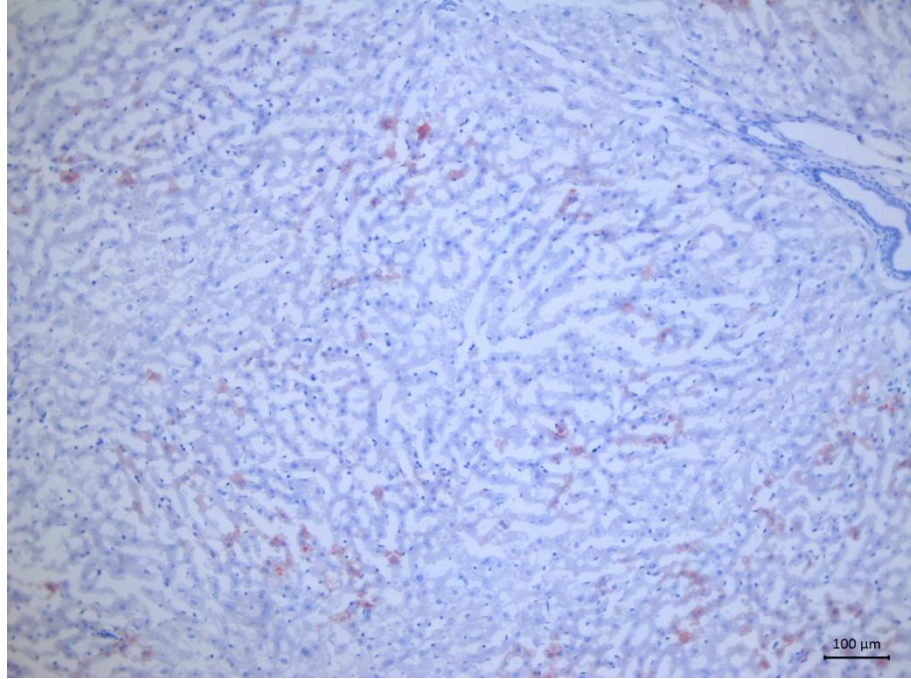
**Resim 3.2.** Grup 2.1. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları (Yağlı Karaciğer).



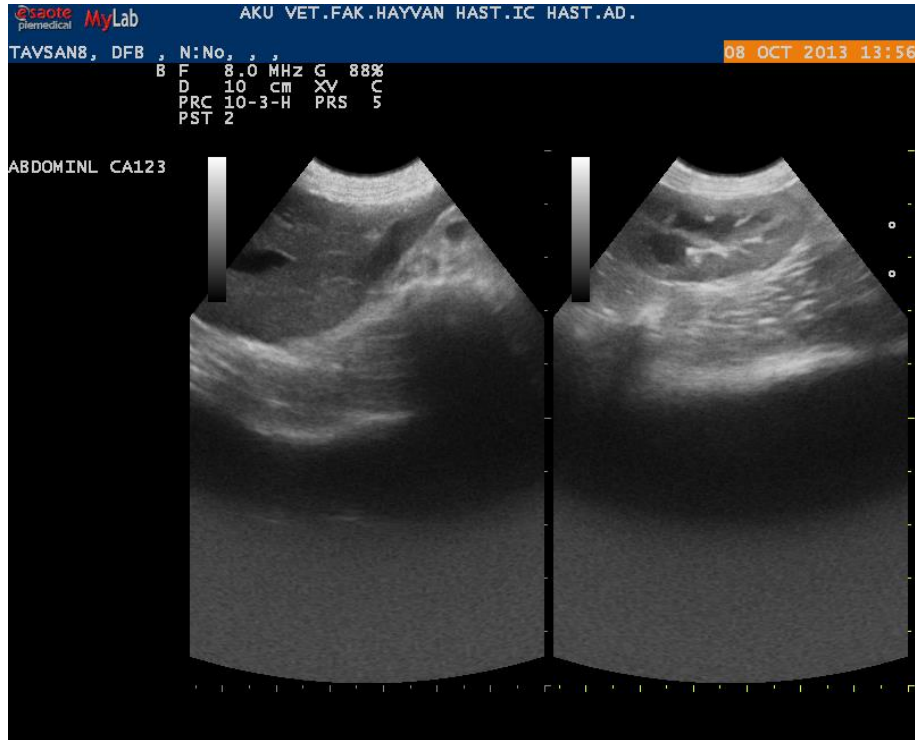
**Resim 3.3.** Grup 2.2. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları.



**Resim 3.4.** Grup 2.3. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları.

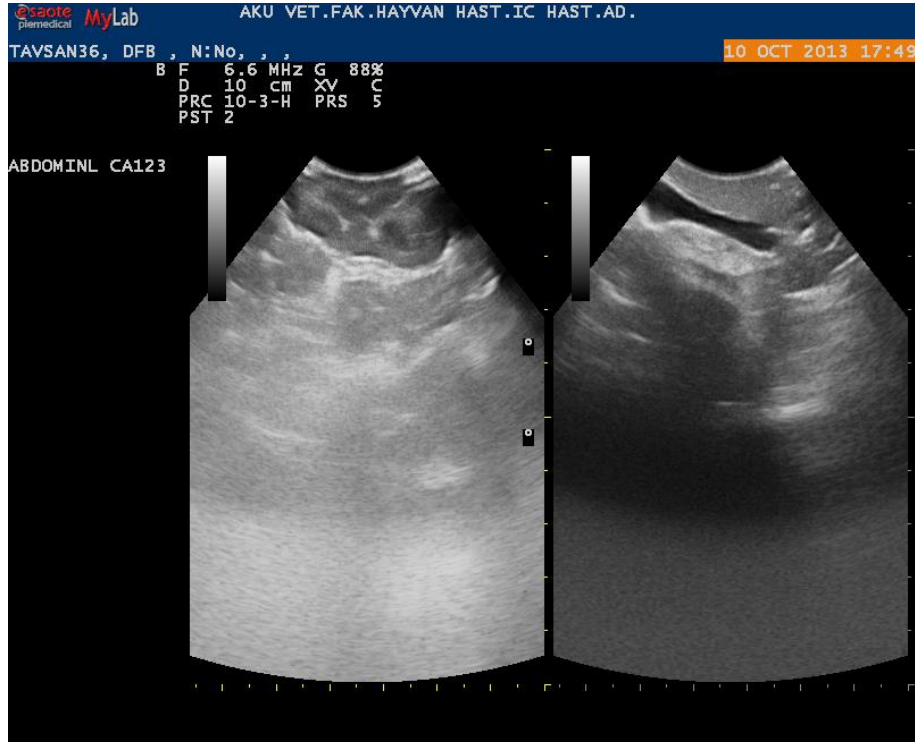


**Resim 3.5.** Grup 2.4. karaciğer dokusu histopatolojik muayene bulguları.

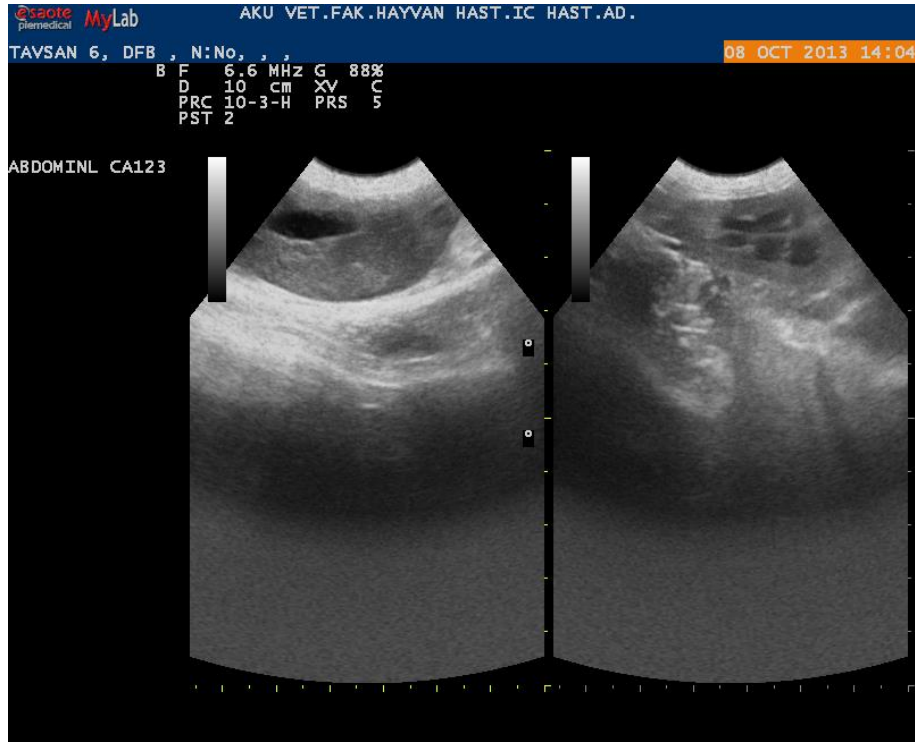


**Resim 3.6.** Grup 1.1. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları (Normal karaciğer).

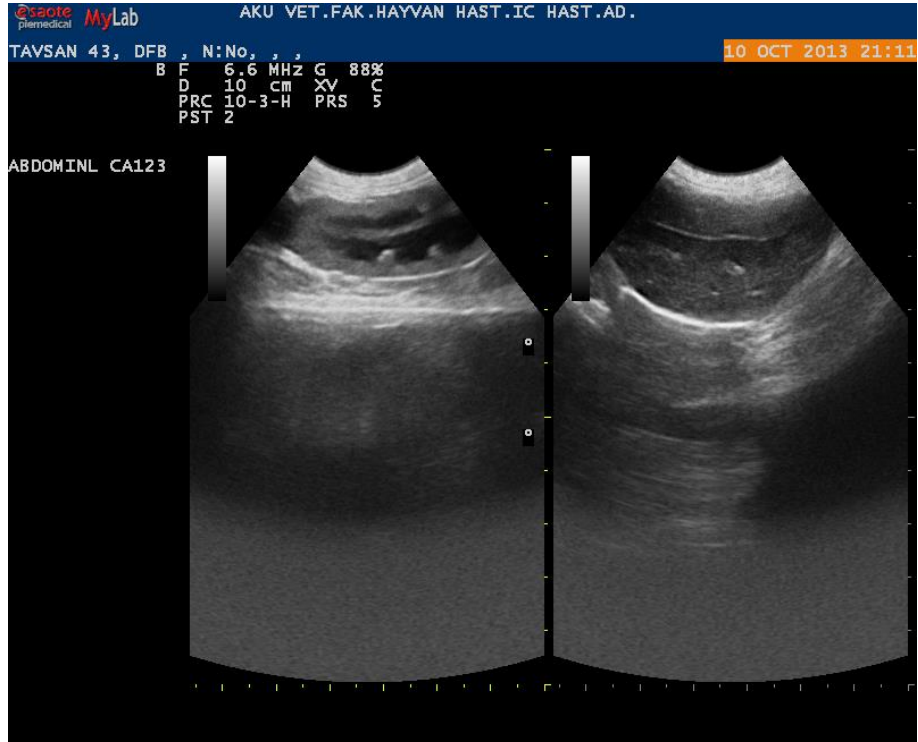




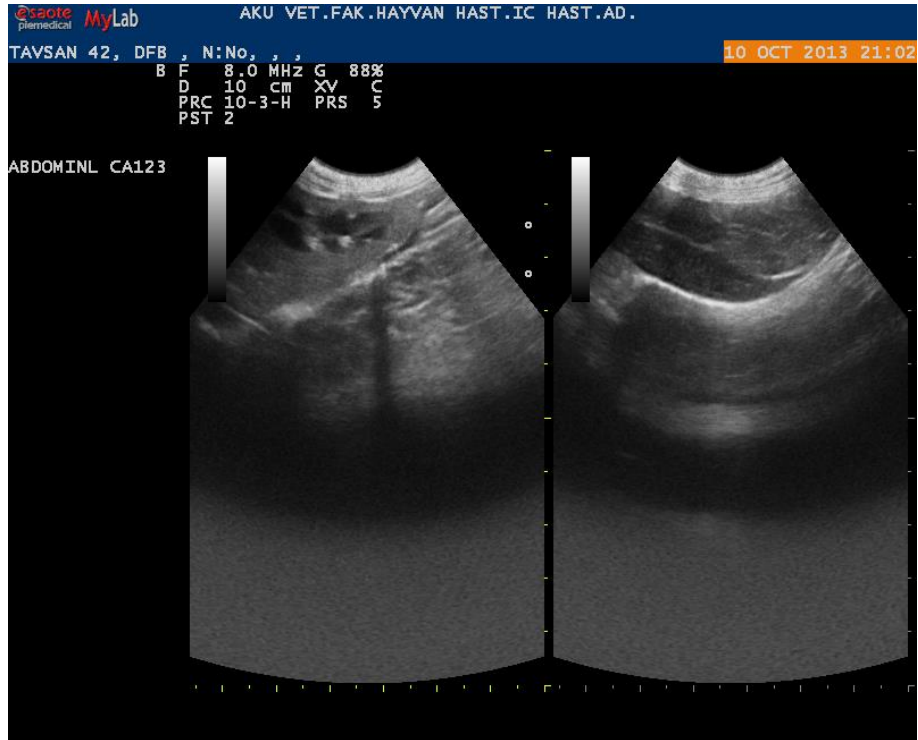
**Resim 3.7.** Grup 2.1. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları (Yağlı karaciğer).



**Resim 3.8.** Grup 2.2. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları.



Resim 3.9. Grup 2.3. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları.



Resim 3.10. Grup 2.4. karaciğer ultrasonografik muayene bulguları.

Çalışma boyunca tüketilen yem miktarları incelendiğinde, Grup 1’de; Grup 1.2 (8536,50±804,73) ile Grup 1.4 (6885,66±364,77) arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) fark tespit edildi. Kontrol gruplarının karşılaştırılmasında (Grup 1.1 ve Grup 2.1) ise Grup 2.1 yem tüketiminin Grup 1.1’e göre istatistiki açıdan önemli düzeyde düşük olduğu ( $p<0,05$ ) tespit edildi. Grup 2’de ise yem tüketimi miktarlarında bir farklılık belirlenmemiştir (Çizelge 3.4., 3.12., 3.20).

Çalışma başlangıcı ile kesim öncesi canlı ağırlık farklarının istatistiksel değerlendirilmesinde Grup 1 ve Grup 2’de istatistiki fark tespit edilmedi (Çizelge 3.4., 3.12., 3.20.).

Yapılan hematoloji ölçümlerinde, Lenf sayısında; Grup 1 değerlendirildiğinde, Grup 1.1 ve Grup 1.4. arasında istatistiksel fark olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Grup 2’de ise istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi.

Grup 2’de Lenf ve Lenf%, Grup 1’de ise Gran, Lenf% ve Mon% değerlerinde istatistiksel fark belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Grup 1 ve Grup 2’de, WBC ve diğer lökositlerde istatistiksel fark tespit edilmedi. Kontrol gruplarının (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırılmasında, Grup 2.1’de Gran sayısında istatistiksel yönden önemli düzeyde düşme ( $p<0,05$ ) tespit edilirken, Mon ve Lenf değerlerinde ise istatistiksel yükselme tespit edildi (Çizelge 3.5., 3.13., 3.21.).

RBC, HG, HCT, MCV, MHC, MCHC, RDW, PLT, MPV, MCV, PDW, PCT değerleri incelendiğinde, grup içi değerlendirmede, Grup 1 ve Grup 2’de istatistiki fark tespit edilmedi. Kontrol gruplarının (Grup 1.1 ve Grup 2.1.) karşılaştırılmasında ise

sadece PDW değerinde istatistiki fark tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ), (Çizelge 3.6., 3.7., 3.14., 3.15., 3.22., 3.23.).

Doku ve serum oksidan ve antioksidan konsantrasyonlarının karşılaştırılmasında; Grup 1'de dNO düzeyinde istatistiki fark belirlendi ( $p<0,05$ ). Diğer tüm doku ve serum oksidan ve antioksidan konsantrasyonlarında ise istatistiksel açıdan önem arz eden bir fark tespit edilmemiştir. Grup 2'de sadece NO değerinde, Grup 2.1'e göre Grup 2.4.'de, istatistiksel düzeyde anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Diğer değerlerde herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmedi (Çizelge 3.8., 3.16., 3.24.).

**Çizelge 3.1.** Biyokimya ölçüm sonuçları (Grup 1).

GRUPLAR	ALB(g/dl)	AST(U/l)	ALT(U/l)	GGT(U/l)	TBIL(mg/dl)	TP (g/dl)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	4,32 $\pm$ 0,09	41,01 $\pm$ 4,60	35,40 $\pm$ 6,73	12,76 $\pm$ 1,82	0,15 $\pm$ 0,012	6,46 $\pm$ 0,21
2 (n=6)	4,50 $\pm$ 0,08	47,22 $\pm$ 4,20	37,00 $\pm$ 6,15	11,17 $\pm$ 1,66	0,17 $\pm$ 0,011	6,67 $\pm$ 0,19
3 (n=6)	4,59 $\pm$ 0,08	51,88 $\pm$ 4,20	44,00 $\pm$ 6,15	12,19 $\pm$ 1,66	0,16 $\pm$ 0,011	6,96 $\pm$ 0,19
4 (n=6)	4,47 $\pm$ 0,08	46,72 $\pm$ 4,20	44,67 $\pm$ 6,16	12,08 $\pm$ 1,66	0,15 $\pm$ 0,011	6,58 $\pm$ 0,19
P	0,176	0,408	0,648	0,931	0,505	0,336

1; Standart kontrol, 2; SD25, 3; SD50, 4; SD100

**Çizelge 3.2.** Biyokimya ölçüm sonuçları (Grup 1).

GRUPLAR	TG(mg/dl)	TC(mg/dl)	HDL(mg/dl)	LDL(mg/dl)	NEFA(mmol/l)	VLDL(mg/dl)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	61,15 $\pm$ 11,59	59,37 $\pm$ 11,25	32,20 $\pm$ 5,18	23,21 $\pm$ 7,79	0,08 $\pm$ 0,01	12,22 $\pm$ 2,32
2 (n=6)	55,36 $\pm$ 10,58	52,13 $\pm$ 10,27	27,06 $\pm$ 4,73	23,72 $\pm$ 7,11	0,07 $\pm$ 0,01	11,07 $\pm$ 2,12
3 (n=6)	45,87 $\pm$ 10,58	60,73 $\pm$ 10,27	33,46 $\pm$ 4,73	26,19 $\pm$ 7,11	0,08 $\pm$ 0,01	9,17 $\pm$ 2,12
4 (n=6)	34,92 $\pm$ 10,60	44,14 $\pm$ 10,29	29,71 $\pm$ 4,74	15,20 $\pm$ 7,12	0,08 $\pm$ 0,01	6,98 $\pm$ 2,12
P	0,374	0,664	0,789	0,723	0,912	0,374

1; Standart kontrol, 2; SD25, 3; SD50, 4; SD100

**Çizelge 3.3.** Biyokimya ölçüm sonuçları (Grup 1).

GRUPLAR	Glu(mg/dl)	İnsülin ( $\mu$ U/ml)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	107,46 $\pm$ 7,99	0,14 $\pm$ 0,08
2 (n=6)	111,23 $\pm$ 7,30	0,31 $\pm$ 0,07
3 (n=6)	113,86 $\pm$ 7,30	0,22 $\pm$ 0,07
4 (n=6)	119,69 $\pm$ 7,30	0,17 $\pm$ 0,07
P	0,713	0,406

1; Standart kontrol, 2; SD25, 3; SD50, 4; SD100

**Çizelge 3.4.** Karaciğer yüzde ağırlığı, histopatolojisi, yem tüketimi ve canlı ağırlık artışı sonuçları (Grup 1).

GRUPLAR	Karaciğer(%)	KY(%)	Yem tüketimi(gr)	CAA(gr)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	2,51 $\pm$ 0,19	0,01 $\pm$ 3,62	7732,20 $\pm$ 1646,24 <sup>ab</sup>	780,40 $\pm$ 177,75
2 (n=6)	2,61 $\pm$ 0,18	3,38 $\pm$ 3,31	8536,50 $\pm$ 804,73 <sup>a</sup>	793,00 $\pm$ 331,22
3 (n=6)	2,88 $\pm$ 0,18	3,37 $\pm$ 3,31	7394,33 $\pm$ 969,32 <sup>ab</sup>	702,50 $\pm$ 320,13
4 (n=6)	2,35 $\pm$ 0,18	6,57 $\pm$ 3,31	6885,66 $\pm$ 364,77 <sup>b</sup>	617,50 $\pm$ 230,90
P	0,231	0,627	<b>0,047</b>	0,764

1; Standart kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100.

**Çizelge 3.5.** Hematoloji sonuçları (Grup 1).

GRUPLAR	WBC( $10^9/l$ )	Lenf( $10^9/l$ )	Mon ( $10^9/l$ )	Gran( $10^9/l$ )	Lenf(%)	Monosit(%)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	6,54 $\pm$ 0,80	1,72 $\pm$ 0,52 <sup>a</sup>	0,26 $\pm$ 0,05	4,56 $\pm$ 0,74	27,32 $\pm$ 7,32 <sup>a</sup>	4,69 $\pm$ 0,53 <sup>ab</sup>
2 (n=6)	7,01 $\pm$ 0,73	2,04 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>	0,42 $\pm$ 0,05	4,65 $\pm$ 0,68	28,02 $\pm$ 6,68 <sup>a</sup>	6,46 $\pm$ 0,49 <sup>b</sup>
3 (n=6)	6,54 $\pm$ 0,73	2,15 $\pm$ 0,48 <sup>ab</sup>	0,30 $\pm$ 0,05	4,09 $\pm$ 0,68	36,11 $\pm$ 6,68 <sup>ab</sup>	4,79 $\pm$ 0,49 <sup>ab</sup>
4 (n=6)	7,45 $\pm$ 0,73	4,11 $\pm$ 0,48 <sup>b</sup>	0,23 $\pm$ 0,05	3,11 $\pm$ 0,68	54,80 $\pm$ 6,69 <sup>b</sup>	3,28 $\pm$ 0,49 <sup>a</sup>
P	0,792	<b>0,010</b>	0,070	0,390	<b>0,035</b>	<b>0,002</b>

1; Standart kontrol, 2; SD25, 3; SD50, 4; SD100

**Çizelge 3.6.** Hematoloji sonuçları (Grup 1).

GRUPLAR	RBC ( $10^6/l$ )	HG(g/dl)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC (g/dl)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	5,94 $\pm$ 0,44	12,92 $\pm$ 0,65	37,55 $\pm$ 3,50	63,47 $\pm$ 2,55	21,77 $\pm$ 1,54	34,37 $\pm$ 4,77
2 (n=6)	5,75 $\pm$ 0,41	13,12 $\pm$ 0,59	37,58 $\pm$ 3,20	65,44 $\pm$ 2,33	22,92 $\pm$ 1,41	35,08 $\pm$ 4,35
3 (n=6)	6,1 $\pm$ 0,40	12,60 $\pm$ 0,59	38,98 $\pm$ 3,20	63,96 $\pm$ 2,33	20,71 $\pm$ 1,41	32,31 $\pm$ 4,35
4 (n=6)	5,15 $\pm$ 0,41	11,98 $\pm$ 0,59	32,04 $\pm$ 3,20	59,71 $\pm$ 2,33	24,58 $\pm$ 1,41	44,10 $\pm$ 4,36
P	0,390	0,572	0,455	0,379	0,284	0,270

1; Standart kontrol, 2; SD25, 3; SD50, 4; SD100

**Çizelge 3.7.** Hematoloji sonuçları (Grup 1).

GRUPLAR	RDW(%)	PLT (10 <sup>9</sup> /l)	MPV(fL)	PDW	PCT(%)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	14,08 $\pm$ 0,75	724,66 $\pm$ 86,24	4,74 $\pm$ 0,24	16,02 $\pm$ 0,26	0,34 $\pm$ 0,048
2 (n=6)	12,54 $\pm$ 0,68	645,37 $\pm$ 78,75	4,71 $\pm$ 0,22	16,20 $\pm$ 0,24	0,30 $\pm$ 0,044
3 (n=6)	14,27 $\pm$ 0,68	729,80 $\pm$ 78,74	4,73 $\pm$ 0,22	16,09 $\pm$ 0,24	0,34 $\pm$ 0,044
4 (n=6)	13,18 $\pm$ 0,68	849,95 $\pm$ 78,86	4,82 $\pm$ 0,22	16,34 $\pm$ 0,24	0,42 $\pm$ 0,044
P	0,287	0,359	0,986	0,802	0,364

1; Standart kontrol, 2; SD25, 3; SD50, 4; SD100

**Çizelge 3.8.** Oksidan ve antioksidan düzeyleri (Grup 1).

GRUPLAR	MDA	dMDA	NO( $\mu$ mol/l)	dNO	GSH(mmol/l)	AOA(mmol/l)
	(nmol/ml) Mean $\pm$ SE	(nmol/gr) Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	( $\mu$ mol/gr) Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	3,95 $\pm$ 0,29	2,20 $\pm$ 0,19	11,57 $\pm$ 2,01	7,53 $\pm$ 1,30 <sup>ab</sup>	26,62 $\pm$ 3,82	6,37 $\pm$ 0,24
2 (n=6)	4,05 $\pm$ 0,26	2,59 $\pm$ 0,18	14,67 $\pm$ 1,84	7,26 $\pm$ 1,19 <sup>a</sup>	26,41 $\pm$ 3,48	6,65 $\pm$ 0,22
3 (n=6)	3,48 $\pm$ 0,26	2,18 $\pm$ 0,18	14,02 $\pm$ 1,84	11,90 $\pm$ 1,19 <sup>b</sup>	19,40 $\pm$ 3,48	6,45 $\pm$ 0,22
4 (n=6)	3,22 $\pm$ 0,26	2,44 $\pm$ 0,18	16,03 $\pm$ 1,84	10,53 $\pm$ 1,19 <sup>ab</sup>	22,51 $\pm$ 3,49	6,40 $\pm$ 0,22
P	0,134	0,347	0,449	<b>0,036</b>	0,440	0,805

1; Standart kontrol, 2; SD25, 3; SD50, 4; SD100

**Çizelge 3.9.** Biyokimya sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	ALB (g/dl)	AST (U/l)	ALT(U/l)	GGT(U/l)	TBIL(mg/dl)	TP (g/dl)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	4,46 $\pm$ 0,10 <sup>b</sup>	53,28 $\pm$ 26,18	49,75 $\pm$ 11,24	32,32 $\pm$ 4,19	0,17 $\pm$ 0,016	7,04 $\pm$ 0,23
2 (n=6)	4,16 $\pm$ 0,10 <sup>ab</sup>	41,13 $\pm$ 26,96	61,00 $\pm$ 11,57	26,70 $\pm$ 4,31	0,19 $\pm$ 0,016	6,46 $\pm$ 0,24
3 (n=6)	4,39 $\pm$ 0,10 <sup>ab</sup>	69,82 $\pm$ 26,17	69,18 $\pm$ 11,23	23,49 $\pm$ 4,19	0,20 $\pm$ 0,016	6,66 $\pm$ 0,23
4 (n=6)	4,04 $\pm$ 0,10 <sup>a</sup>	96,95 $\pm$ 26,39	64,07 $\pm$ 11,33	24,99 $\pm$ 4,22	0,18 $\pm$ 0,016	6,10 $\pm$ 0,23
P	<b>0,019</b>	0,504	0,662	0,483	0,626	0,057

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100

**Çizelge 3.10.** Biyokimya sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	TG(mg/dl)	TC(mg/dl)	HDL(mg/dl)	LDL(mg/dl)	NEFA(mmol/l)	VLDL
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	(mg/dl) Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	104,66 $\pm$ 22,58	118,52 $\pm$ 12,03	43,56 $\pm$ 4,86	57,44 $\pm$ 7,86	0,11 $\pm$ 0,014	20,93 $\pm$ 4,52
2 (n=6)	162,89 $\pm$ 23,25	125,47 $\pm$ 12,39	42,21 $\pm$ 5,00	51,36 $\pm$ 8,09	0,12 $\pm$ 0,014	32,57 $\pm$ 4,65
3 (n=6)	94,37 $\pm$ 22,58	96,71 $\pm$ 12,03	44,90 $\pm$ 4,86	40,46 $\pm$ 7,85	0,07 $\pm$ 0,014	18,87 $\pm$ 4,52
4 (n=6)	92,14 $\pm$ 22,76	114,95 $\pm$ 12,13	44,53 $\pm$ 4,90	49,45 $\pm$ 7,92	0,08 $\pm$ 0,014	18,42 $\pm$ 4,55
P	0,146	0,406	0,981	0,509	0,109	0,146

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100

**Çizelge 3.11.** Biyokimya sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	Glukoz (mg/dl)	İnsülin ( $\mu$ IU/ml)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	125,86 $\pm$ 6,64	0,03 $\pm$ 0,06
2 (n=6)	132,91 $\pm$ 6,84	0,22 $\pm$ 0,07
3 (n=6)	117,24 $\pm$ 6,64	0,11 $\pm$ 0,06
4 (n=6)	109,16 $\pm$ 6,69	0,09 $\pm$ 0,06
P	0,112	0,277

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100

**Çizelge 3.12.** Karaciğer yüzde ağırlığı, histopatolojisi, yem tüketimi ve canlı ağırlık artışı sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	Karaciğer(%)	KY(%)	Yem tüketimi (gr)	CAA (gr)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	2,73 $\pm$ 0,13	49,50 $\pm$ 9,51	4720,33 $\pm$ 529,31	619,33 $\pm$ 231,69
2 (n=6)	2,46 $\pm$ 0,14	44,44 $\pm$ 8,94	4187,16 $\pm$ 402,27	508,00 $\pm$ 250,06
3 (n=6)	2,68 $\pm$ 0,13	26,49 $\pm$ 8,64	4637,50 $\pm$ 971,37	589,16 $\pm$ 275,93
4 (n=6)	2,56 $\pm$ 0,13	27,81 $\pm$ 8,70	4992,16 $\pm$ 616,94	569,66 $\pm$ 191,50
P	0,519	0,148	0,209	0,904

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100.



**Çizelge 3.13.** Hematoloji sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	WBC( $10^9/l$ )	Lenf ( $10^9/l$ )	Mon( $10^9/l$ )	Gran( $10^9/l$ )	Lenf(%)	Mon(%)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	12,74 $\pm$ 2,45	8,94 $\pm$ 2,36	0,36 $\pm$ 0,07	3,60 $\pm$ 0,73 <sup>ab</sup>	59,23 $\pm$ 7,72 <sup>ab</sup>	3,47 $\pm$ 0,40 <sup>ab</sup>
2 (n=6)	10,11 $\pm$ 2,52	3,18 $\pm$ 2,43	0,37 $\pm$ 0,07	6,74 $\pm$ 0,75 <sup>b</sup>	30,86 $\pm$ 7,95 <sup>a</sup>	3,75 $\pm$ 0,42 <sup>ab</sup>
3 (n=6)	10,19 $\pm$ 2,45	7,30 $\pm$ 2,36	0,41 $\pm$ 0,07	2,55 $\pm$ 0,73 <sup>a</sup>	63,47 $\pm$ 7,71 <sup>b</sup>	4,32 $\pm$ 0,40 <sup>b</sup>
4 (n=6)	9,48 $\pm$ 2,47	5,73 $\pm$ 2,38	0,23 $\pm$ 0,07	3,55 $\pm$ 0,73 <sup>ab</sup>	55,45 $\pm$ 7,78 <sup>ab</sup>	2,40 $\pm$ 0,41 <sup>a</sup>
P	0,792	0,398	0,345	<b>0,005</b>	<b>0,040</b>	<b>0,025</b>

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100

**Çizelge 3.14.** Hematoloji sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	RBC( $10^{12}/l$ )	HG(g/dl)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC (g/dl)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	6,06 $\pm$ 0,57	12,36 $\pm$ 0,93	38,17 $\pm$ 5,10	63,06 $\pm$ 3,73	20,70 $\pm$ 1,19	32,78 $\pm$ 2,53
2 (n=6)	5,75 $\pm$ 0,58	10,68 $\pm$ 0,95	39,85 $\pm$ 5,25	68,31 $\pm$ 3,84	18,59 $\pm$ 1,23	27,62 $\pm$ 2,60
3 (n=6)	5,62 $\pm$ 0,57	9,74 $\pm$ 0,93	38,50 $\pm$ 5,10	67,36 $\pm$ 3,73	18,29 $\pm$ 1,19	30,44 $\pm$ 2,53
4 (n=6)	6,59 $\pm$ 0,57	12,83 $\pm$ 0,93	42,75 $\pm$ 5,14	65,09 $\pm$ 3,76	19,36 $\pm$ 1,20	29,60 $\pm$ 2,55
P	0,638	0,1	0,917	0,764	0,505	0,570

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100

**Çizelge 3.15.** Hematoloji sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	RDW(%)	PLT ( $10^9/l$ )	MPV(fL)	PDW	PCT(%)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	14,60 $\pm$ 1,52	456,12 $\pm$ 169,11	4,83 $\pm$ 0,20	16,68 $\pm$ 0,19	0,23 $\pm$ 0,040
2 (n=6)	15,79 $\pm$ 1,57	668,19 $\pm$ 174,14	4,86 $\pm$ 0,21	16,50 $\pm$ 0,20	0,27 $\pm$ 0,042
3 (n=6)	18,45 $\pm$ 1,52	927,18 $\pm$ 169,08	4,50 $\pm$ 0,20	16,50 $\pm$ 0,19	0,27 $\pm$ 0,040
4 (n=6)	12,89 $\pm$ 1,53	567,17 $\pm$ 170,45	4,77 $\pm$ 0,20	16,38 $\pm$ 0,20	0,30 $\pm$ 0,041
P	0,105	0,268	0,576	0,742	0,701

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100

**Çizelge 3.16.** Oksidan ve antioksidan sonuçları (Grup 2).

GRUPLAR	MDA (nmol/ml) Mean $\pm$ SE	dMDA(nmol /gr) Mean $\pm$ SE	NO( $\mu$ mol/l) Mean $\pm$ SE	dNO( $\mu$ mol/gr) Mean $\pm$ SE	GSH(mmol/l) Mean $\pm$ SE	AOA(mmol/l) Mean $\pm$ SE
1 (n=6)	4,75 $\pm$ 0,40	2,46 $\pm$ 0,26	11,64 $\pm$ 1,57 <sup>ab</sup>	12,58 $\pm$ 1,83	13,08 $\pm$ 2,85	7,01 $\pm$ 0,15
2 (n=6)	4,90 $\pm$ 0,41	2,73 $\pm$ 0,27	9,85 $\pm$ 1,62 <sup>b</sup>	8,64 $\pm$ 1,88	19,65 $\pm$ 2,93	6,88 $\pm$ 0,16
3 (n=6)	4,95 $\pm$ 0,40	2,81 $\pm$ 0,26	10,31 $\pm$ 1,57 <sup>ab</sup>	15,82 $\pm$ 1,83	23,24 $\pm$ 2,85	6,83 $\pm$ 0,15
4 (n=6)	4,60 $\pm$ 0,40	3,16 $\pm$ 0,26	16,14 $\pm$ 1,58 <sup>a</sup>	12,05 $\pm$ 1,84	15,53 $\pm$ 2,87	7,07 $\pm$ 0,15
P	0,928	0,335	<b>0,046</b>	0,092	0,093	0,690

1; Pozitif kontrol, 2; YD25, 3; YD50, 4; YD100

**Çizelge 3.17.** Kontrol grupları biyokimya analiz sonuçları karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

GRUPLAR	ALB (g/dl) Mean $\pm$ SE	AST (U/l) Mean $\pm$ SE	ALT(U/l) Mean $\pm$ SE	GGT (U/l) Mean $\pm$ SE	TBIL(mg/dl) Mean $\pm$ SE	TP (g/dl) Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	4,32 $\pm$ 0,31	41,00 $\pm$ 8,46	35,40 $\pm$ 6,99	12,76 $\pm$ 1,99	0,15 $\pm$ 0,019	6,46 $\pm$ 0,64
2 (n=6)	4,47 $\pm$ 0,23	51,33 $\pm$ 17,35	48,67 $\pm$ 13,97	31,92 $\pm$ 13,35	0,17 $\pm$ 0,050	7,04 $\pm$ 0,76
P	0,360	0,201	0,143	0,006	0,169	0,201

1; grup1. Standart kontrol, 2; grup2. Pozitif kontrol

**Çizelge 3.18.** Kontrol grupları biyokimya analiz sonuçları karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

GRUPLAR	TG(mg/dl) Mean $\pm$ SE	TC(mg/dl) Mean $\pm$ SE	HDL(mg/dl) Mean $\pm$ SE	LDL(mg/dl) Mean $\pm$ SE	NEFA(mmol/l) Mean $\pm$ SE	VLDL(mg/dl) Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	61,10 $\pm$ 37,13	59,24 $\pm$ 28,99	32,12 $\pm$ 7,61	23,16 $\pm$ 24,86	0,084 $\pm$ 0,042	12,22 $\pm$ 7,42
2 (n=6)	104,53 $\pm$ 25,74	118,23 $\pm$ 24,64	43,12 $\pm$ 11,56	59,79 $\pm$ 17,75	0,108 $\pm$ 0,037	21,55 $\pm$ 5,47
P	<b>0,045</b>	<b>0,018</b>	0,201	<b>0,047</b>	0,709	<b>0,047</b>

1; grup1. Standart kontrol, 2; grup2. Pozitif kontrol

**Çizelge 3.19.** Kontrol grupları biyokimya analiz sonuçları karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

GRUPLAR	Glukoz (g/dl) Mean $\pm$ SE	İnsülin ( $\mu$ U/ml) Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	107,40 $\pm$ 27,13	0,14 $\pm$ 0,11
2 (n=6)	126,50 $\pm$ 23,34	0,04 $\pm$ 0,00
P	0,784	<b>0,006</b>

1; grup1. Standart kontrol, 2; grup2. Pozitif kontrol

**Çizelge 3.20.** Kontrol grupları Karaciğer yüzde ağırlığı, Histopatolojisi, Yem Tüketimi ve Canlı ağırlık artışı ölçümleri karşılaştırması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

GRUPLAR	Karaciğer(%)	Patoloji(%)	Yem tüketimi(gr)	CAA(gr)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	2,51 $\pm$ 0,22	0,00 $\pm$ 0,00	7732,20 $\pm$ 1646,24	780,40 $\pm$ 177,75
2 (n=6)	2,73 $\pm$ 0,38	50,00 $\pm$ 29,15	4720,33 $\pm$ 529,31	619,33 $\pm$ 231,69
P	0,170	<b>0,005</b>	<b>0,009</b>	0,329

1; grup1. Standart kontrol, 2;grup2.Pozitif kontrol.

**Çizelge3.21.** Kontrol grupları hematoloji analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

GRUPLAR	WBC ( $10^9/l$ )	Lenf ( $10^9/l$ )	Mon( $10^9/l$ )	Gran( $10^9/l$ )	Lenf(%)	Mon(%)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	6,54 $\pm$ 1,79	1,72 $\pm$ 0,33	0,26 $\pm$ 0,05	4,56 $\pm$ 1,52	27,30 $\pm$ 5,62	4,68 $\pm$ 1,63
2 (n=6)	12,58 $\pm$ 9,30	8,77 $\pm$ 9,00	0,35 $\pm$ 0,22	3,62 $\pm$ 1,26	58,43 $\pm$ 21,93	3,48 $\pm$ 1,54
P	0,142	<b>0,006</b>	0,705	<b>0,011</b>	<b>0,018</b>	0,273

1; grup1. Standart kontrol, 2; grup2. Pozitif kontrol

**Çizelge 3.22.** Kontrol grupları hematoloji analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

GRUPLAR	RBC ( $10^{12}/l$ )	HG(g/dl)	HCT%	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC (g/dl)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	5,94 $\pm$ 0,72	12,92 $\pm$ 1,35	37,52 $\pm$ 3,79	63,46 $\pm$ 2,46	21,78 $\pm$ 0,81	34,40 $\pm$ 0,68
2 (n=6)	6,06 $\pm$ 1,67	12,25 $\pm$ 2,53	38,56 $\pm$ 11,04	63,60 $\pm$ 2,19	20,55 $\pm$ 1,83	32,40 $\pm$ 2,86
P	0,855	0,647	1,000	0,361	0,200	0,361

1; grup1. Standart kontrol, 2;grup2.Pozitif kontrol

**Çizelge 3.23.** Kontrol grupları hematoloji analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

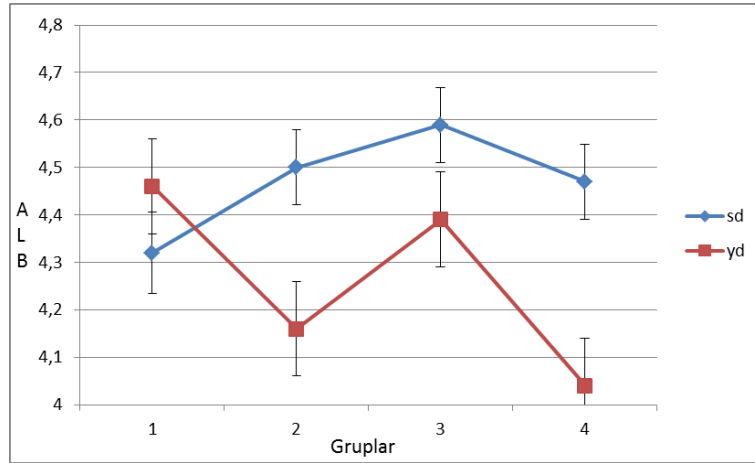
GRUPLAR	RDW(%)	PLT ( $10^9/l$ )	MPV(fL)	PDW	PCT(%)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	14,08 $\pm$ 2,21	724,00 $\pm$ 195,35	4,74 $\pm$ 0,47	16,02 $\pm$ 0,16	0,34 $\pm$ 0,081
2 (n=6)	12,80 $\pm$ 0,90	481,17 $\pm$ 108,74	4,85 $\pm$ 0,59	16,70 $\pm$ 0,67	0,23 $\pm$ 0,055
P	0,201	0,100	0,783	<b>0,019</b>	0,068

1; grup1. Standart kontrol, 2;grup2.Pozitif kontrol

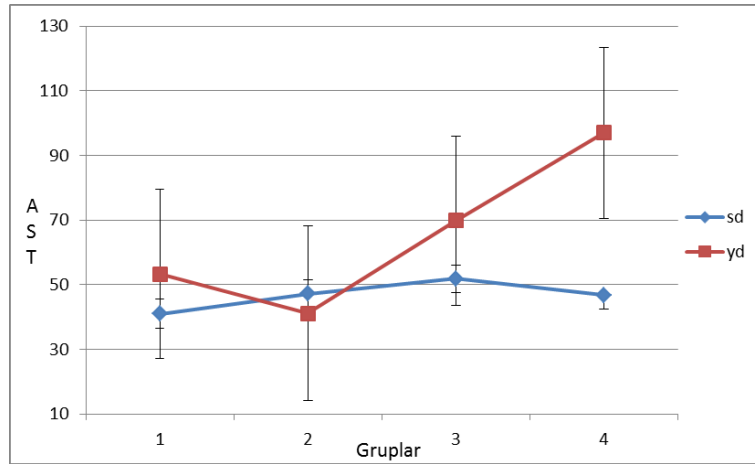
**Çizelge 3.24.** Kontrol grupları oksidan ve antioksidan düzeyleri analiz sonuçları karşılaştırılması (Grup 1.1 / Grup 2.1).

GRUPLAR	MDA	dMDA(nmol	NO( $\mu$ mol/l)	dNO( $\mu$ mol/gr)	GSH(mmol/l)	AOA(mmol/l)
	(nmol/ml) Mean $\pm$ SE	/gr) Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
1 (n=5)	3,95 $\pm$ 0,94	2,20 $\pm$ 0,50	11,56 $\pm$ 3,62	7,52 $\pm$ 0,66	26,60 $\pm$ 7,83	6,37 $\pm$ 0,66
2 (n=6)	4,77 $\pm$ 0,60	2,45 $\pm$ 0,45	11,55 $\pm$ 3,24	12,61 $\pm$ 6,07	13,20 $\pm$ 8,23	7,01 $\pm$ 0,17
P	0,100	0,410	1,000	0,017	0,036	0,094

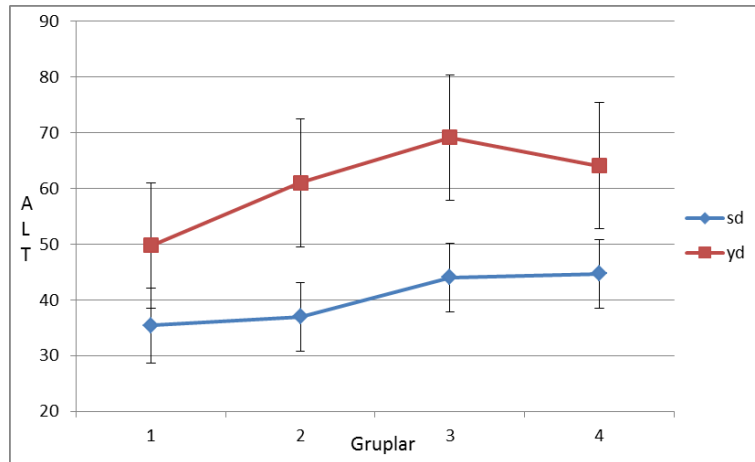
1; grup1. Standart kontrol, 2;grup2.Pozitif kontrol



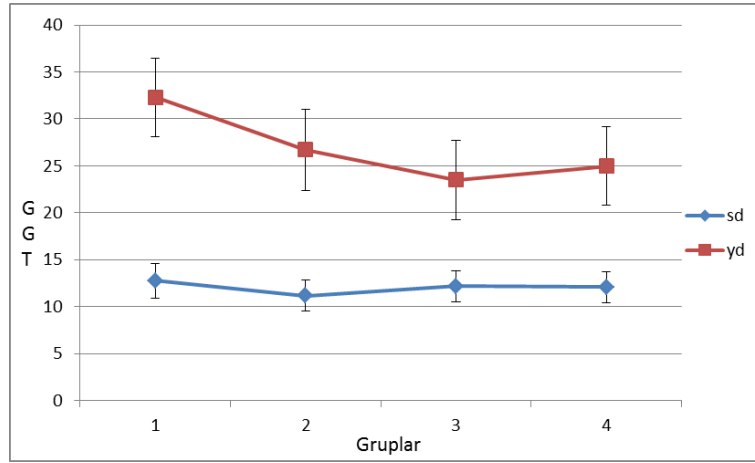
Şekil 3.1. Grup1 ve Grup 2 ALB analiz sonuçları (g/dl).



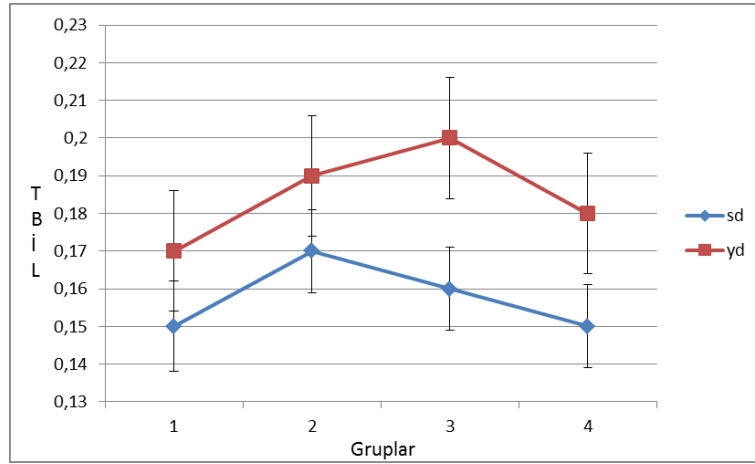
Şekil 3.2. Grup1 ve Grup 2 AST analiz sonuçları (U/l).



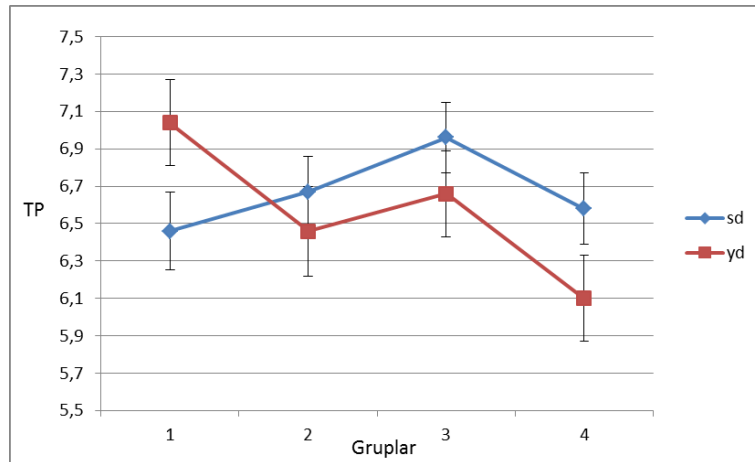
Şekil 3.3. Grup1 ve Grup 2 ALT analiz sonuçları (U/l).



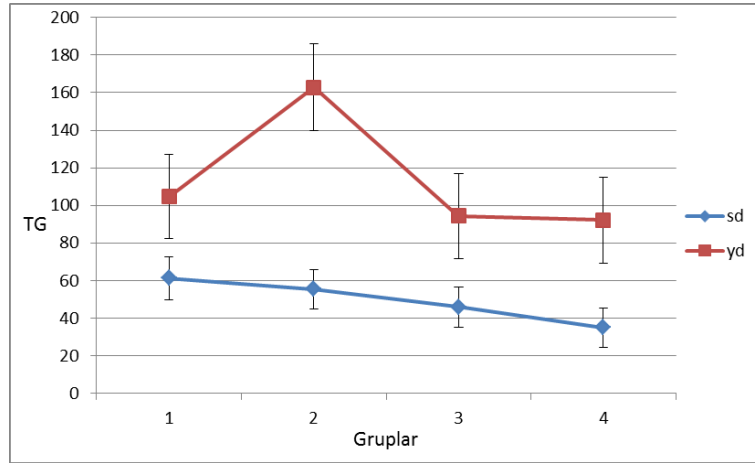
Şekil 3.4. Grup1 ve Grup 2 GGT analiz sonuçları (U/l).



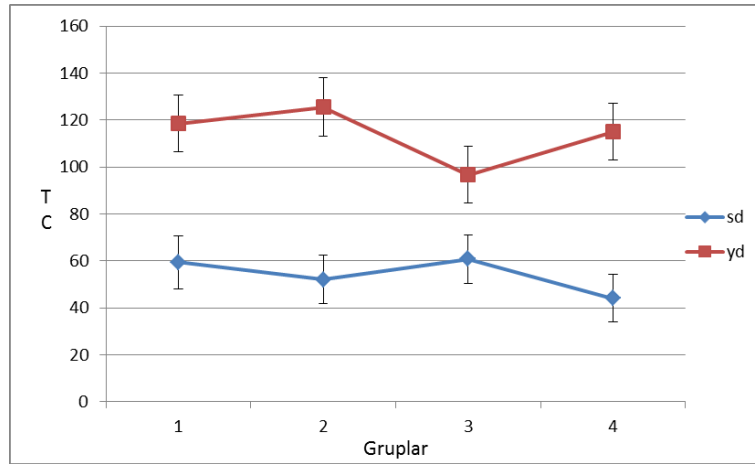
Şekil 3.5. Grup1 ve Grup 2 TBİL analiz sonuçları (mg/dl).



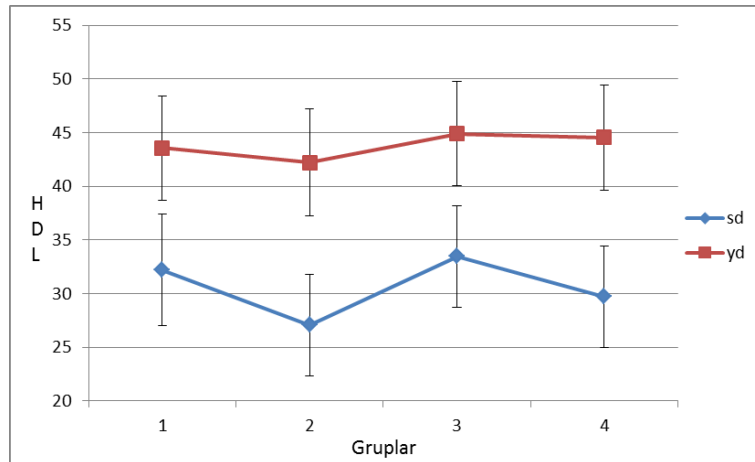
Şekil 3.6. Grup1 ve Grup 2 TP analiz sonuçları (g/dl).



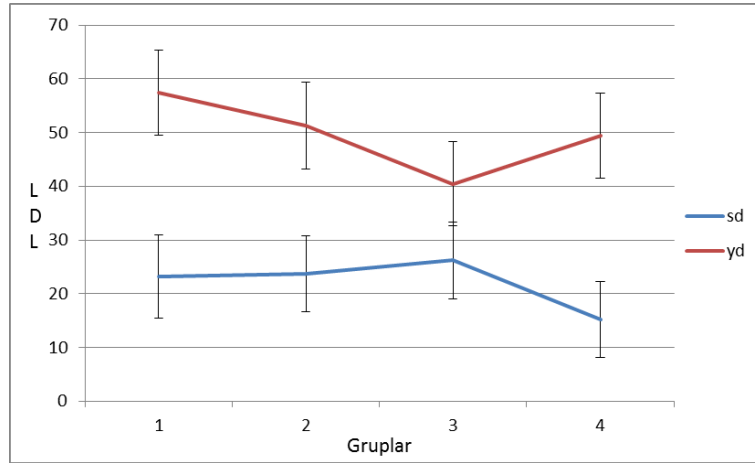
Şekil 3.7. Grup1 ve Grup 2 TG analiz sonuçları (mg/dl).



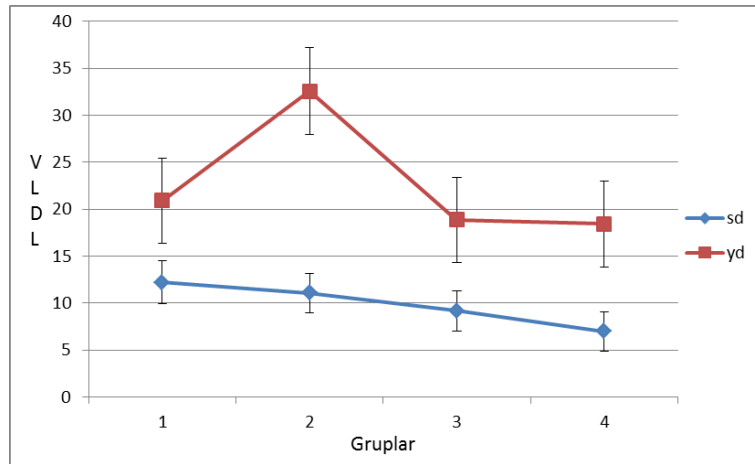
Şekil 3.8. Grup1 ve Grup 2 TC analiz sonuçları (mg/dl).



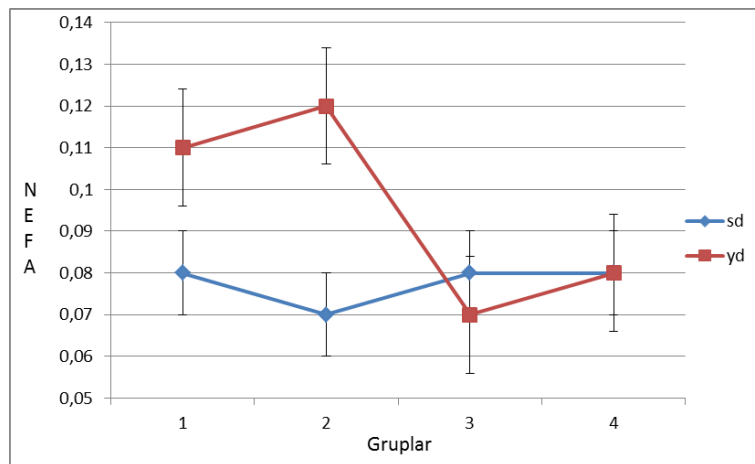
Şekil 3.9. Grup 1 ve Grup 2 HDL analiz sonuçları (mg/dl).



Şekil 3.10. Grup 1 ve Grup 2 LDL analiz sonuçları (mg/dl).

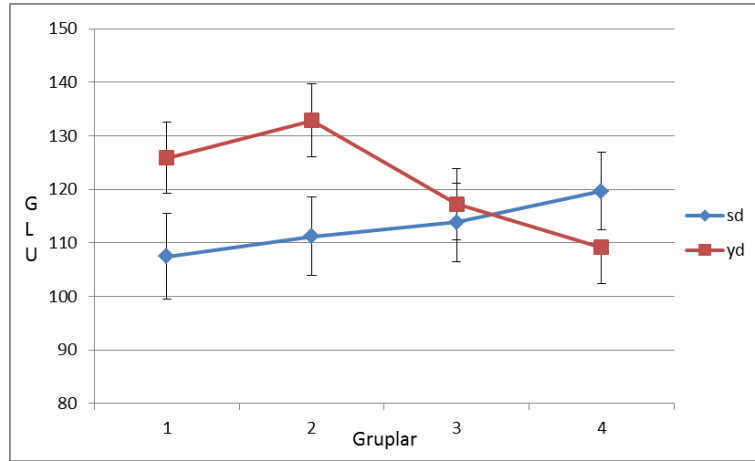


Şekil 3.11. Grup1 ve Grup 2 VLDL analiz sonuçları (mg/dl).

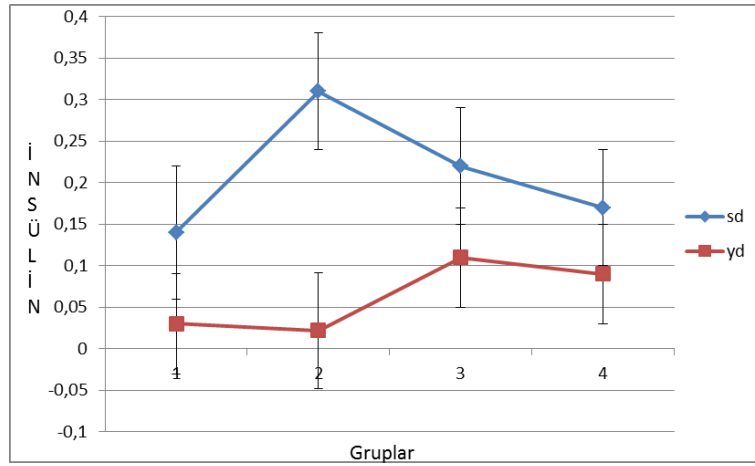


Şekil 3.12. Grup 1 ve Grup 2 NEFA analiz sonuçları.

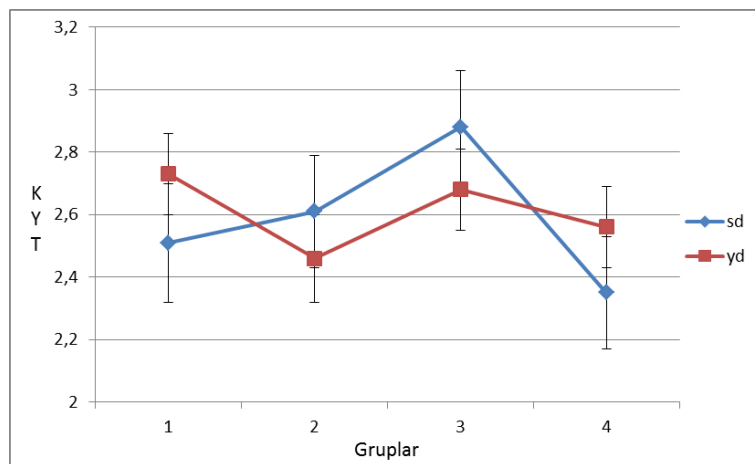




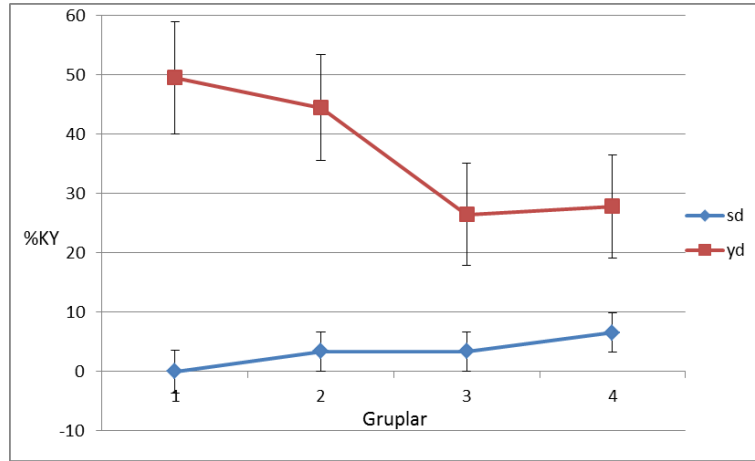
Şekil 3.13. Grup 1 ve Grup 2 GLU analiz sonuçları (mg/dl).



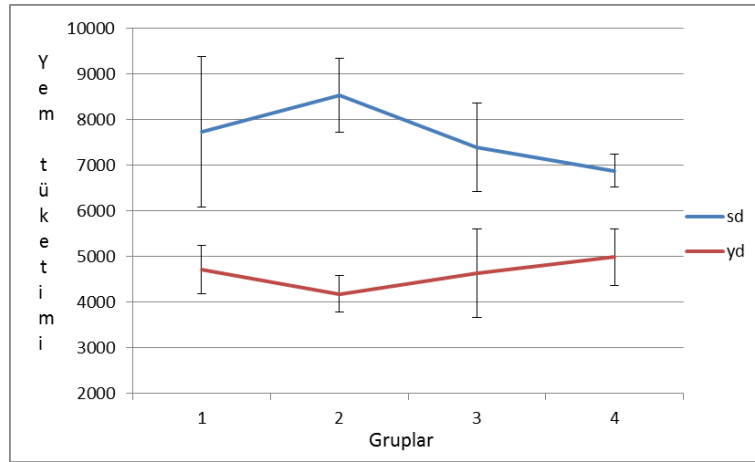
Şekil 3.14. Grup 1 ve Grup 2 İnsülin analiz sonuçları.



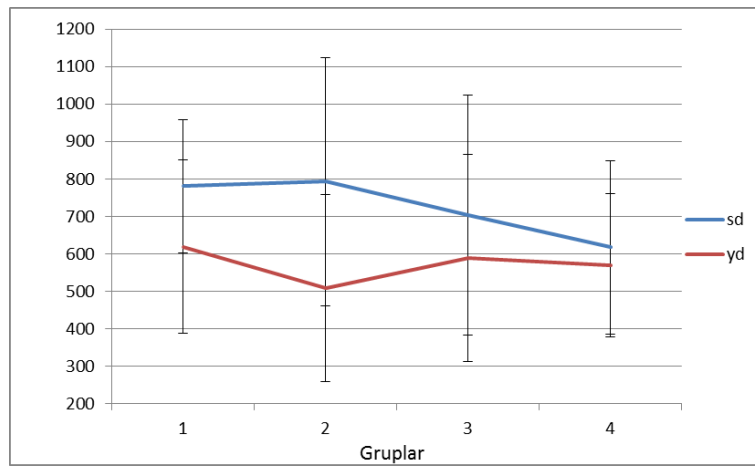
Şekil 3.15. Grup 1 ve Grup 2 karaciğer(%) analiz sonuçları (gr).



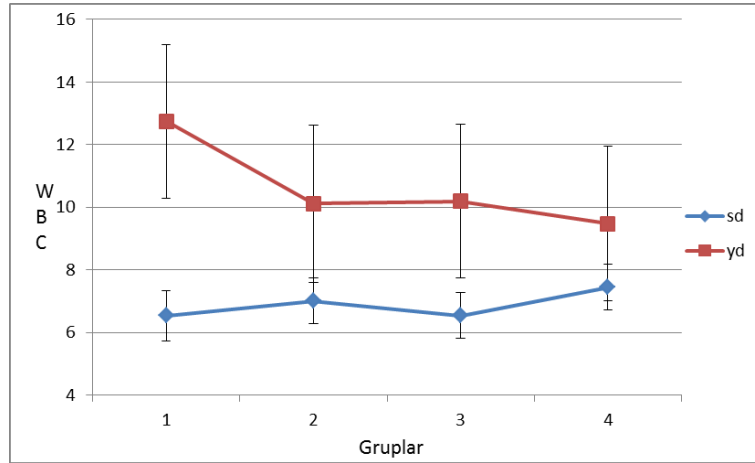
Şekil 3.16. Grup 1 ve Grup 2 %KY analiz sonuçları.



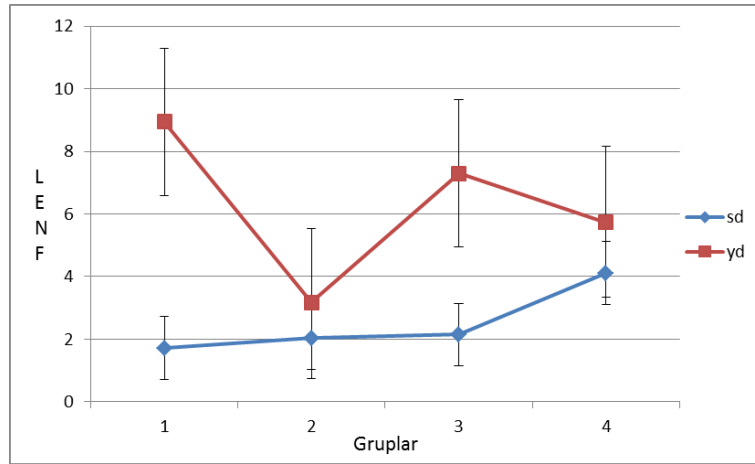
Şekil 3.17. Grup 1 ve Grup 2 yem tüketimleri (gr).



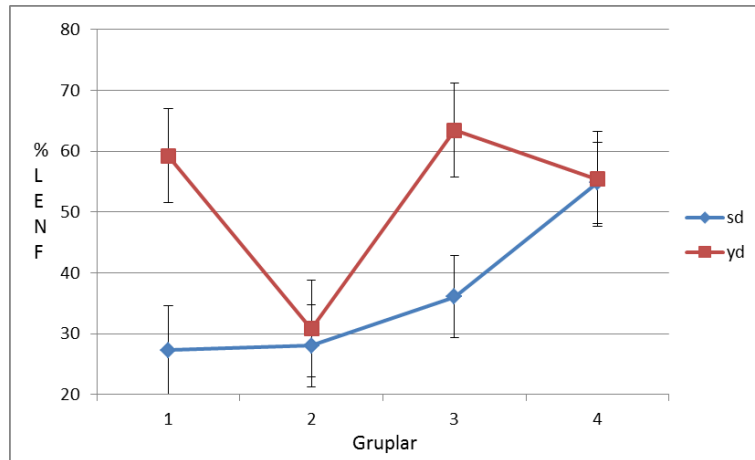
Şekil 3.18. Grup 1 ve Grup 2 canlı ağırlık kazanımları (gr).



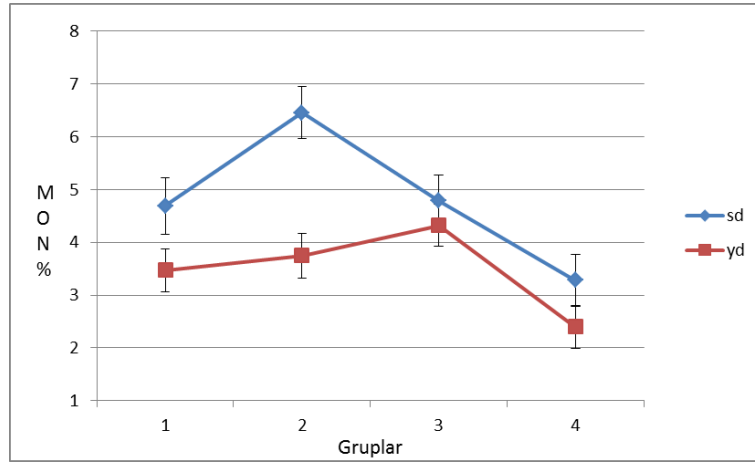
Şekil 3.19. Grup 1 ve Grup 2 WBC analiz sonuçları (10<sup>9</sup>/l).



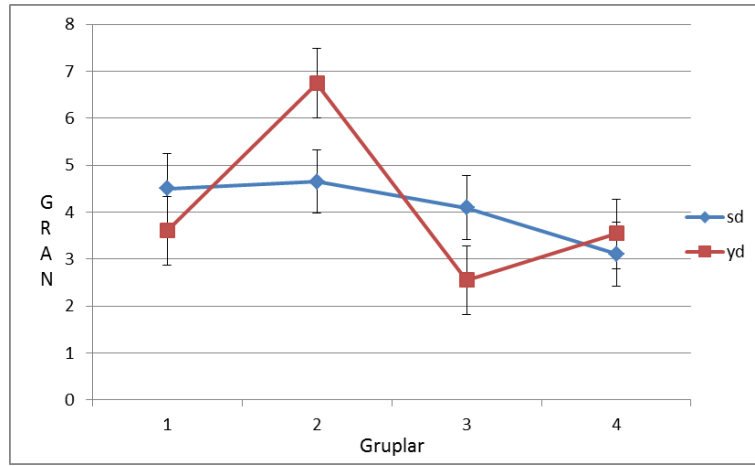
Şekil 3.20. Grup 1 ve Grup 2 LENF analiz sonuçları (10<sup>9</sup>/l).



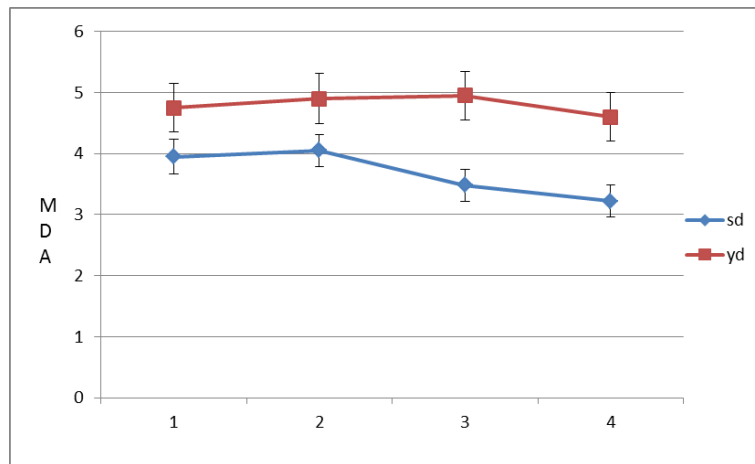
Şekil 3.21. Grup 1 ve Grup 2 %LENF analiz sonuçları.



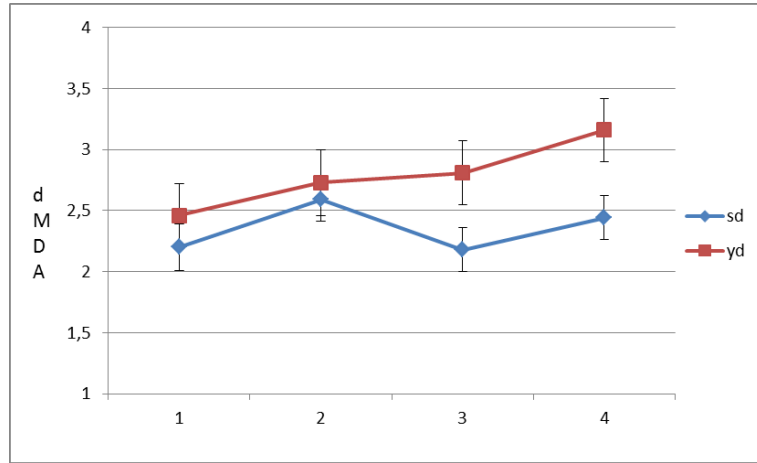
Şekil 3.22. Grup 1 ve Grup 2 MON% analiz sonuçları.



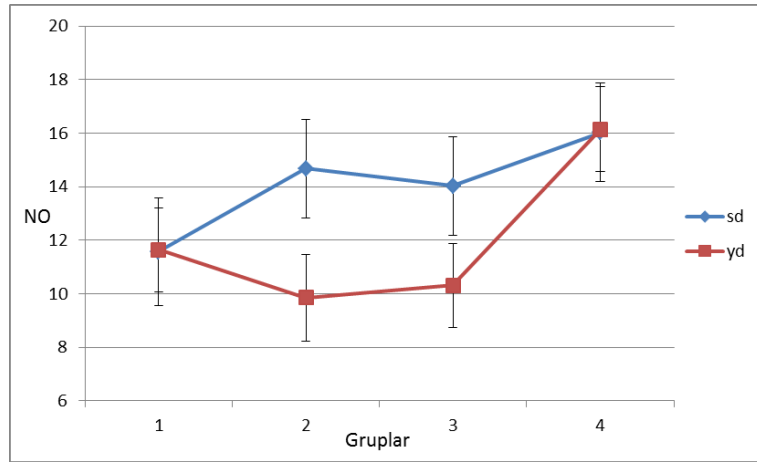
Şekil 3.23. Grup 1 ve Grup 2 GRAN analiz sonuçları ( $10^9/l$ ).



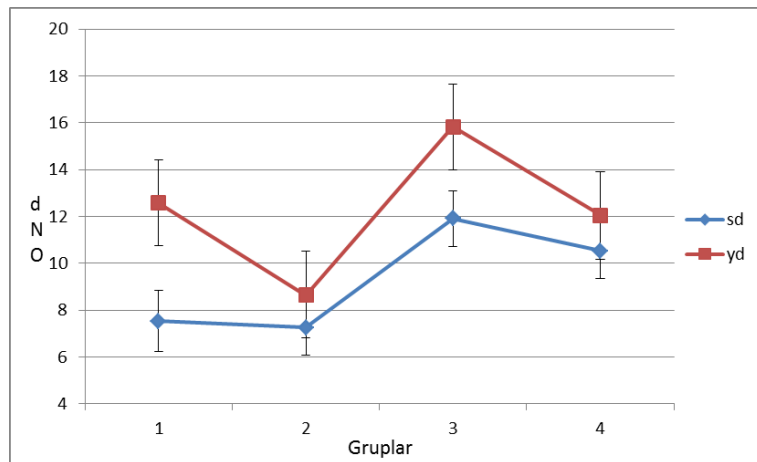
Şekil 3.24. Grup 1 ve Grup 2 MDA analiz sonuçları (nmol/ml).



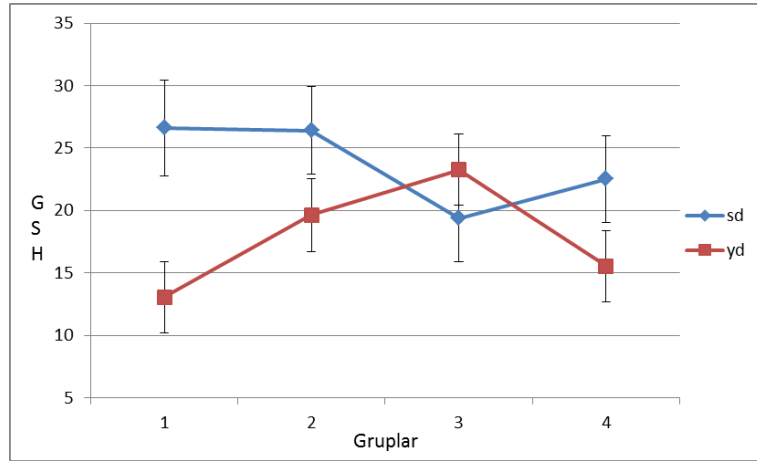
Şekil 3.25. Grup 1 ve Grup 2 dMDA analiz sonuçları (nmol/gr).



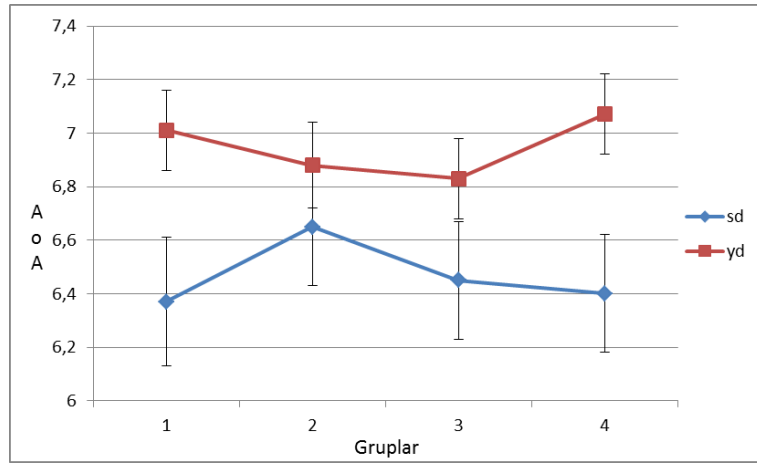
Şekil 3.26. Grup 1 ve Grup 2 NO analiz sonuçları (µmol/l).



Şekil 3.27. Grup 1 ve Grup 2 dNO analiz sonuçları (µmol/gr).



Şekil 3.28. Grup 1 ve Grup 2 GSH analiz sonuçları (mmol/l).



Şekil 3.29. Grup 1 ve Grup 2 AoA analiz sonuçları (mmol/l).

#### 4. TARTIŞMA

NASH oluşumunda rol oynayan en önemli nedenler; yüksek yağlı diyet ile beslenme, obezite, insulin direnci ve oksidatif strestir. Sunulan çalışmada, yayınlanmış birçok araştırma raporundan farklı olarak, NASH modeli kimyasallar yerine yüksek yağlı diyet kullanılarak oluşturulmuştur. Narın tercih edilme nedeni ise; yüksek orandaki antioksidan içeriği ve hepatoprotektif etkinliği üzerine yürütülmüş çalışma sayısının oldukça sınırlı oluşudur (Web of Science).

Karaciğer enzimleri olan ALT ve AST hepatositlerce sentezlenir. GGT ise çoğunlukla safra kanalı epitelinden salınmaktadır. Bu enzim değerlerindeki yükselmeler her zaman için bir bozukluğu ifade etmez. Yanı sıra, normal kan seviyeleri de hastalık olmadığının göstergesi değildir (Şentürk ve ark., 2004). 102 steatohepatitli denek üzerinde yürütülen bir çalışmada ALT, AST ve GGT değerlerinin, sağlıklı insanlara göre, daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Bayan ve ark., 2004). NASH'ın primer bulgusu, karaciğer enzimlerindeki artıştır (Çolak ve Tuncer, 2010). Ancak yüksek enzim konsantrasyonları her zaman karaciğerdeki fibrozis ile paralellik göstermemektedir (Angulo ve ark., 1999; Gören ve Fen, 2005). Sunulan çalışmada, Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında, Grup 2'de tüm parametler rakamsal olarak yüksek bulunsa da, sadece GGT'deki yükselme istatistik açıdan anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışmalar da bulgularımıza paralel sonuçlar bildirilmektedir (Bayan ve ark., 2004; Ogawa ve ark., 2010). GGT'deki artış, yüksek yağlı diyetle bağlı bir hasarın oluştuğunu ve bu hasarın daha çok safra kanalları kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Patel ve ark., (2008) punikalajin ile zenginleştirilmiş nar ekstraktının, 600 mg/kg/gün gibi, yüksek dozlarda dahi ALT, AST ve GGT değerlerinde yükselmeye yol açmadığını rapor etmiştir. Yine bu çalışmaya paralel olarak, Haber ve ark., (2007)'da 1420 mg/gün

dozunda verilen nar ekstresinin karaciğer enzimlerinde yükselmeye yol açmadığını bildirmektedir. Araştırmamızda da, yapılan çalışmalara benzer olarak, Grup 1’de, tavşanlara verilen nar ekstraktının, serum AST, ALT ve GGT düzeylerinde herhangi bir artışa yol açmadığı belirlendi.

Çok sayıda çalışma sonucu, kullanılan farklı nar ekstrelerinin karaciğer hasarında ALT, AST ve GGT düzeylerindeki yükselmeyi önemli oranda düşürdüğünü göstermektedir (Çelik ve ark., 2009; Osman ve ark., 2011; Ashoush ve ark., 2013; Zou ve ark., 2014). Bununla birlikte; sunulan çalışmada, grup içi değerlendirmelerde, Grup 1 ve Grup 2’de herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmedi. Bu durum, yüksek yağlı diyetle beslenen grupta (Grup 2.1. Pozitif Kontrol) ALT ve AST seviyelerinde yükselme olmaması ile ilişkili olabilir. GGT düzeylerinde gerçekleşen düşüşün sınırlı kalması ise, punikalajinle zenginleştirilmiş nar ekstresi veya punikalajince zengin nar çekirdeği ekstresi kullanılan ve GGT’de bariz düşüş ifade eden çalışmalardan (Ashoush ve ark., 2013; Zou ve ark., 2014) farklı olarak, araştırmamızda kullanılan ekstrenin tam meyvedan hazırlanmış olması, dolayısıyla punikalajin açısından daha fakir oluşu ile açıklanabilir.

Ozmotik basıncı ve suyun difüzyonunu kontrol eden ALB, plazma proteinlerinin %60’ını oluşturmaktadır. Erkek ve dişi ratlarda yürütülen bir toksisite çalışması, nar ekstresinin, erkek ratlarda serum ALB düzeyi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya koymuştur. Bununla birlikte, dişi ratlarda ise ekstre 60 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda bir yükselme tespit edilmiştir (Patel ve ark., 2008). Sunulan çalışmada da, benzer olarak, erkek hayvan materyali kullanılmış olup, ALB düzeylerinde farklılık tespit edilmemiştir.



Yapılan çalışmalar, karaciğer hasarına bağlı olarak kanda seviyesi düşen ALB düzeyinin, nar ekstresi verilerek tekrar normal düzeye yükseltildiğini bildirmektedir (Osman ve ark., 2011; Shban ve ark., 2013). Sunulan çalışmada ise, bu çalışmalardan farklı olarak, Grup 2.4'de 100 mg/kg dozunda verilen nar ekstraktının, kontrol grubuna göre, serum ALB düzeyini düşürdüğü tespit edildi. Bununla birlikte, tüm gruplardaki ALB konsantrasyonu referans sınırlar içerisinde ölçülmüştür (2.4-4.6 mg/dl) (Aiello, 1998).

Ayrıca çalışmamızda, Grup 1 ve Grup 2'de, narın TP konsantrasyonu üzerine etkisi olmadığı belirlenmiştir. Kontrol grupları (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırıldığında, istatistiksel fark tespit edilmemiş olmasına karşın, Grup 2'de numerik bir artış gözlemlendi. Grup 1'de ise, alt gruplarda, istatistiksel herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bahsedilen araştırma bulgularımız ile uyumlu (Vidal ve ark., 2003) ve uyumsuz (Patel ve ark., 2008) çalışmalar bulunmaktadır. Grup 2'de ise, serum TP konsantrasyonları değerlendirildiğinde, alt gruplarda kontrol grubuna göre bir azalma gözlenirken, en fazla düşüş Grup 2.4'de görülmüştür. Ancak fark rakamsal olup, istatistiksel açıdan önemsizdir ( $p=0,057$ ). Yapılan bir çalışmada, bu rapordan farklı olarak, narın model grubunda düşen TP düzeyini yükselttiği bildirilmektedir (Osman ve ark., 2011). Plazma proteinlerinin %60 ALB'den oluşmaktadır (Turgut, 2000). Bu nedenle bu düşüş ALB kaynaklı olabilir.

Hemoglobin yıkımı ile oluşan bilirubin, serumda albümine bağlı bulunur (indirekt bilirubin). Bilirubin karaciğerde glukuronik asitle konjuge edilerek suda eriyebilir hale gelir ve safra ile bağırsağa geçer. Yapılan bir çalışmada, kontrol ve çalışma grubunda, verilen nar ekstresinin serum TBİL seviyesini önemli düzeyde düşürdüğü rapor edilmiştir (Shaban ve ark. 2013). Çalışmamızda da, her iki grup için istatistiksel bir fark tespit edilmedi.

Sunulan araştırmada, Grup 1 ve Grup 2’de TG değerleri üzerine nar ekstresinin herhangi bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol gruplarının (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırılmasında ise, Grup 2.1’de, TG değerinde istatistiki anlamda önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) bir yükselme tespit edildi. Elde edilen sonuçlar diğer çalışma bulguları ile uyumludur (Lei ve ark., 2007; Zou ve ark., 2014).

Grup 1 ve Grup 2’de serum TG konsantrasyonları açısından istatistiki bir fark tespit edilmemiş olmakla birlikte; Grup 1.4’de serum TG konsantrasyonunda, Grup 1.1’e gore, numerik bir azalma belirlendi. Bu durumun doza bağımlı olabileceği düşünülmektedir (izelge 3.2).

Yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı diyet ile beslenen hayvanlara 400 ve 800 mg/kg/gun dozunda nar kabuğu ekstresi verilmiş ve TG değerinde istatistiki olarak önemli oranda düşüş saptanmıştır (Lei ve ark., 2007; Zhang ve ark., 2007). Araştırmamızda, Grup 2.4’de (100 mg/kg) verilen nar ekstresinin, istatistiki açıdan önemli olmamakla birlikte, TG değerini numerik olarak düşürdüğü belirlendi. Bu durum, narın kabuk kısmında bulunan ve TG’nin düşüşünden sorumlu olduğu bildirilen tanin miktarının, araştırmamızda kullanılan tam meyva nar liyofilize ekstresinin içerisinde, total kabuk ekstresine oranla, yetersiz olmasından kaynaklanabilir.

Kolesterol, vuctta birçok fonksiyonel görevde kullanılmasına karşın, yüksek düzeyleri kalp ve damar hastalıkları riskini önemli derecede artırmaktadır (Mamurekli ve ark., 2000). Bu çalışmada, kontrol grupları (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırıldığında; Grup 2.1’de TC düzeylerinin istatistiki olarak önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) yükseldiği tespit edildi. Çalışma sonuçlarını destekleyen farklı araştırma raporları bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2007; Ogawa ve ark., 2010; Zao ve ark., 2014).

Huang ve ark. (2005b) obez ratlar üzerinde yürütmüş oldukları bir çalışmada, narın plazma TC düzeyini düşürdüğünü belirlemiştir. Benzer olarak, hiperlipidemili ve diyabetli hastalarda konsantre nar suyu kullanımının TC değerini azalttığı rapor edilmiştir (Esmailzadeh ve ark., 2006; Zhang ve ark., 2007). NAYKH modelinde punikalajin ile zenginleştirilmiş nar ekstresinin, özellikle yüksek dozlarda (150 mg/kg), serum TC ve karaciğer TC düzeyinde istatistiksel anlamda önemli düşüslere yol açtığı bildirilmiştir (Zao ve ark., 2014). Lei ve ark (2007) nar kabuğu ekstresinin serum TC düzeyini düşürdüğünü, ancak bu düşüşün istatistiksel anlamda önemsiz olduğunu rapor etmiştir. TC seviyesinde düşüş gözlenen çalışmalarda, konsantre nar ekstresi ve punikalajinle zenginleştirilmiş nar ekstresi kullanıldığı dikkati çekmektedir. Çalışmamızda TC düzeyindeki düşüşün sınırlı kalması (Çizelge 3.10) ve istatistiki fark olmaması, verdiğimiz ekstrenin punikalajin düzeyinin, TC seviyesini etkin oranda düşürebilecek yoğunlukta olmamasından kaynaklanabilir.

Araştırmamızda Grup 1 ve Grup 2’de serum HDL değerleri üzerine nar ekstresinin etkisinin olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte, kontrol grupları (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırıldığında, yüksek yağlı diyet ile beslenen hayvanlarda, serum HDL konsantrasyonlarında numerik bir artış tespit edildi. Bu durum verilen diyetin yüksek yağ ve kolesterol düzeyi ile ilişkili olabilir.

Narın lipid profili üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, araştırma sonuçlarımızla paralel olarak, HDL düzeyinde istatistiksel bir fark tespit edilememiştir (Esmailzadeh ve ark., 2006; Rashidi ve ark., 2012). Zhang ve ark., (2007) ise yürüttükleri çalışmada, 400 mg/kg dozunda verilen nar ekstresinin, serum HDL konsantrasyonunda düşüslere yol açtığını, 800 mg/kg dozda ise gruplar arasında bir fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Sunulan raporda, tüm gruplarda, verilen nar ekstresinin LDL değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü. Kontrol grupları (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırıldığında ise yüksek yağlı diyet ile beslenen tavşanlarda LDL düzeylerinin, standart diyet ile beslenen hayvanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu belirlendi. Bulgularımız Ogawa ve ark. (2010) ile paraleldir. Yapılan bazı çalışmalarda ise kullanılan farklı nar ekstresinin serum LDL düzeyini, kontrol grubuna göre, düşürdüğü rapor edilmektedir (Esmailzadeh ve ark., 2006; Zao ve ark., 2014). Her iki çalışmada da konsantre nar ekstresi kullanılmıştır. Sunulan çalışmada kullanılan nar ekstresinin serum LDL düzeyine etkisinin olmaması, yukarıdaki çalışmalarda bahsedildiği üzere, farklı ekstrelerin farklı etken madde içerikleri ile ilişkili olabilir.

Araştırmamızda Grup 1 ve Grup 2’de VLDL değerlerinde istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Kontrol grupları (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırıldığında ise yüksek yağlı diyet ile beslenen tavşanların serum VLDL düzeyleri standart diyet ile beslenenlere göre daha yüksek ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Sunulan araştırmada Ogawa ve ark. (2010)’nın yapmış oldukları çalışma ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Steatohepatitli hastalar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, hastaların serum VLDL düzeylerinde herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir (Bayan ve ark., 2004). Aviram ve ark., (2000) yapmış oldukları çalışmada, iki hafta boyunca 50 ml/gün dozunda nar suyu içtikleri sağlıklı insanlarda, serum VLDL düzeylerinde değişiklik tespit etmemişlerdir. Yapılan taramalarda, araştırma metodumuza uygun ve hipotezimizle ilgili bir literatüre rastlanmamıştır. Çalışma bu yönüyle orijinallik arz etmektedir.

Huang ve ark., (2005b) beş hafta süresince, sağlıklı ve diyabetli ratlara nar suyu vermişler ve NEFA değerinin her iki grupta da düştüğünü bulmuşlardır. Çalışmamızda ise farklı olarak, Grup 1 ve Grup 2’de NEFA düzeyinde istatistiksel bir fark tespit edilmedi.

Narın toksisitesi üzerine yapılan çalışmalarda, kan şekeri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Vidal ve ark., 2003; Patel ve ark., 2008). Bununla birlikte; Gündoğdu ve Yılmaz (2013) Türkiye’de yetiştirilen 16 farklı çeşit nar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, narın ortalama şeker düzeyini  $12,5296 \pm 0,2703$  g/100g olarak bildirmiştir. Bu çalışmada ise, Grup 1.4’de GLU değerinin rakamsal olarak yükseldiği tespit edilmiş olsa da, bu artış istatistiksel açıdan önemsizdir. Bu artışın narın yüksek şeker içeriğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda narın DM üzerine farklı etkileri ortaya konmuştur. Kan şekeri üzerine hiçbir etkisinin olmadığını bildiren çalışmaların yanı sıra (Huang ve ark., 2005a; Huang ve ark., 2005b; Jelodar ve ark., 2007; Rock ve ark., 2008; Rashidi ve ark., 2012), hipoglisemik etkinliğinin olduğunu bildiren çalışmalar da (Das ve ark., 2001; Parmar ve Kar, 2007; Parmar ve Kar, 2008; Hontecillas ve ark., 2009) bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da; Grup 2.1.’e göre Grup 2.4.’de, serum glukoz değerinde düşme görülse de, bu düşüş istatistiksel olarak önemsizdir. Elde edilen sonuç ölçülen insülin düzeyi ile bağlantılıdır.

İnsülin karaciğerde glukoneogenezisi ve glikogenolizisi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşır ve glikojen olarak depolanmasını ve enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, endojen salgılanan veya ekzojen verilen insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması olarak açıklanır (Altınova ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetin insülin direncine neden olduğu bildirilmektedir (Hancock ve ark., 2008). Narın karaciğer insülin duyarlılığı üzerine etkisi olmadığı, ancak periferik dokuların insülin duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir (Vroegrijk ve ark., 2011). Sunulan çalışmada, Grup 1 ile karşılaştırıldığında, Grup 2’de serum insülin düzeyinin istatistiksel olarak önemli düzeyde düştüğü tespit edilmiştir (Çizelge 3.19). Benzer olarak, Panago ve ark., (2002) yapmış oldukları çalışmada, NASH’lı hastaların insülin değerlerinin kontrol grubuna

göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğunu bildirmiştir. Bu düşüş insülin direncine bağlı olabilir. Yapılan bir diğer çalışmada ise Ortiz ve ark., (2011) narın insülin düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını rapor etmiştir. Bu sonuç, sunulan çalışma sonucu ile benzer olup, araştırmamıza her iki grupta da narın serum insülin düzeyi üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi.

Zou ve ark., (2014) punikalajin ile zenginleştirilmiş nar ekstresinin karaciğer ağırlığını düşürdüğünü saptamışlardır. Bu çalışmada ise, farklı olarak, karaciğer yaş tartısı açısından (Karaciğer % ağırlık), Grup 1, Grup 2 ve kontrol grupları (Grup 1.1 ve Grup 2.1) karşılaştırmalarında istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Bu durum; Grup 1 için, nar ekstresinin karaciğer üzerine toksik etkisinin olmaması ile ilgili olabilir. Yanı sıra, elde edilen Grup 2 değerleri, karaciğer yağlanma düzeyi yönüyle gruplararası karşılaştırmada istatistiksel bir fark tespit edilmemiş olmasından kaynaklanabilir.

Araştırmamızda Grup 1'de kullanılan nar ekstresinin, tüm dozlarda, karaciğer yağlanması üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmedi. Standart kontrol grubunda (Grup 1.1) karaciğer yağlanma yüzdesi %0 olarak belirlenmiştir. Narın karaciğer histopatolojisi üzerine yan etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır (Web of Science). Sunulan çalışma bu yönüyle orjinallik arz etmektedir.

Bununla birlikte; karaciğer yağlanma düzeyi, Grup 1.4 için %6.57 olarak belirlendi. Doza bağlı yağlanma yüzdesindeki numerik artış, narın yüksek enerji düzeyi ile ilişki olabilir (Çizelge 3.4).

Grup 2'de histopatolojik muayene sonuçları, gruplararası istatistiksel bir farkın olmadığını göstermektedir (Çizelge 3.12). Bununla birlikte; numerik olarak önemli

farklılıklar tespit edilmiştir. Grup 2.1’de (Pozitif Kontrol) yağlanma düzeyi %49.50 iken, 25 mg/kg nar ekstresi verilen grupta bu oran % 44.44’e, 50 mg/kg nar ekstresi verilen grupta %26.49’a düşmüş ve 100 mg/kg nar ekstresi verilen grupta ise % 27.81 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel fark tespit edilmemiş olmakla birlikte; numerik olarak önemli bir düşüş olduğu gözlenmektedir. Bu düzeyde bir düşüş gözlenirken istatistiksel fark tespit edilememiş olması, istatistik açıdan örneklem sayısının azlığına bağlıdır (n=6). Zao ve ark., (2014) yüksek yağlı diyet ile beslenen hayvanlara göre, 150 mg/kg nar ekstresi verilen grupta, karaciğer yağlanma düzeylerinin önemli oranda azaldığını rapor etmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise, nar ekstresinin karaciğer TG birikimini istatistiki açıdan önemli düzeyde düşürdüğü, ancak karaciğer total kolesterol düzeyi üzerine ise herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (Xu ve ark., 2009). Narın karaciğer yağlanmasını azaltıcı etkisi pankreatik lipazı inhibe ederek yağ emilimini azaltmasının bir sonucu olabilir (Zhang ve ark., 2007). Yanı sıra; narın NASH ve NAYKH patogenezinde önemli rol oynayan TNF- $\alpha$ , IL-4 ve IL-6 gibi maddeleri önemli düzeyde düşürdüğü de (Zao ve ark., 2014) bildirilmiştir. Çalışmamızda da, karaciğer yağlama oranları incelendiğinde, yüksek yağlı diyet ile beslenen grupta, standart diyet ile beslenen gruba göre, istatistiki açıdan önemli düzeyde bir artış gözlemlendi.

Sunulan çalışmada Grup 1’de, 25mg/kg dozunda verilen nar ekstresinin, 100 mg/kg dozuna göre yem tüketimini arttırdığı belirlendi. Bu araştırma sonuçlarından farklı olarak, narın yem tüketimi üzerine etkisinin olmadığı da rapor edilmiştir (Vidal ve ark., 2003).

Narın canlı ağırlık üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (Patel ve ark., 2008; Xu ve ark., 2009; Vroegrijk ve ark., 2011; Ashoush ve ark; 2013; Zao ve ark., 2014). Narın canlı ağırlık artışını azalttığını bildiren çalışmaların (Patel ve ark., 2008; Vroegrijk ve ark., 2011; Zao ve ark., 2014) yanı sıra, canlı ağırlık üzerine etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da (Xu ve ark., 2009; Ashoush ve ark; 2013) mevcuttur.

Bu çalışmada da narın canlı ağırlık üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi tespit edilmedi.

ROT yüksek düzeyde oksitlenebilme özelliğine sahiptir. Karaciğer gibi çeşitli dokularda ROT fizyolojik olarak üretilir. ROT sentezindeki artış hücrelerde oksidasyona ve DNA hasarlarına neden olabilmektedir (Sikka, 1996). Bununla birlikte ROT, serbest yağ asitlerinin oksidasyonu süresince, mitokondride büyük ve çoğunluğu hidrojen peroksit formunda birikir. Oksidatif stres varlığı nedeni ile ROT ve karaciğerdeki antioksidanlar arasında devamlı bir denge vardır. Dengesizlik oluştuğunda ROT, lipid peroksidasyonu yoluyla steatohepatit oluşumunu tetikler. Lipid peroksidasyonu ise karaciğerde hücre nekrozuna ve kollejen sentezinde artışa sebep olur (Gören ve Fen, 2005). ROT; TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve IL-8 gibi sitokinlerin sekresyonunu da artırır. TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  hepatositlerin ölümüne neden olur (Gören ve Fen, 2005). NASH olgularında TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin normalden yüksek olduğu, ancak bu artışın alkolik steatohepatitlerden daha düşük seviyede gerçekleştiği bildirilmiştir (Choi ve Diehi, 2005). TNF- $\alpha$ 'nın karaciğer yağlanması ile ilerlemesinde belirleyici olan ikincil darbeyi oluşturduğu düşünülmektedir (Sonsuz Baysal, 2011). Antioksidanlar, genellikle ROT ve lipid peroksidasyon oluşumunu ortadan kaldıran ve baskılayan bileşiklerdir (Yüce ve Aksakal, 2007). Bu nedenle ROT süpürücü etkiye sahip olan antioksidanların karaciğer fonksiyonlarını düzeltmesi muhtemeldir (Sikka, 1996; Vernet ve ark., 2004; Sudhesh ve Vijayalakshmi, 2005).

Moneim ve ark., (2012) narın antioksidan kapasitesi üzerine ratlarda yürüttükleri bir çalışmada, serum NO düzeyinde, kontrol grubuna göre, istatistiki açıdan önemli olmayan numerik bir yükselme tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise Grup 1'de serum NO düzeyinde, Grup 2'de ise dNO düzeyinde istatistik açıdan önemli düzeyde bir yükselme tespit edildi. NO kendisinden daha yüksek oksidan özelliğe sahip olan O<sub>2</sub><sup>-</sup> (süperoksit) ile birleşerek daha az zararlı olan ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> e (peroksinitrite) dönüşür. Kaur ve



ark. (2006) nar ekstraktının  $O_2^-$  anyonunu %53 oranında süpürdüğünü rapor etmektedir. Çalışmamızda tespit edilen yükselme, narın  $O_2^-$  düzeyini düşürmüş olması ile ilişkili olabilir.

Serum ve dokulardaki antioksidan düzeyleri üzerine, nar suyu ve narın çeşitli polaritedeki ekstrelerinin etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar tutarlı değildir (Faria ve ark., 2007; Yüce ve Aksakal, 2007; Türk ve ark., 2008; Çelik ve ark., 2009; Osaman ve ark., 2011; Moneim, 2012; Ashoush ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da; Grup 1 ve Grup 2’de MDA, GSH ve AoA düzeylerinde istatistiki açıdan önem arz eden herhangi bir sonuç tespit edilmedi. Araştırma raporları arası bu farklılık; çalışmalarda direk nar suyu, tam nar ekstraktı veya narın farklı polaritedeki ekstrelerinin kullanılmış olması ve farklı ekstre hazırlama yöntemleri ile ilişkili olabilir (Osaman ve ark., 2011; Moneim, 2012, Faria ve ark., 2007; Yüce ve Aksakal, 2007; Türk ve ark., 2008; Çelik ve ark., 2009; Ashoush ve ark., 2013).

Araştırmamızda, tam kan sayımı sonuçlarına göre, Grup 1’de; WBC, Mon, Gran değerlerinde istatistiki fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, Lenf, Lenf% ve Mon değerlerinde ise istatistiki açıdan önemli düzeyde farklılık belirlendi. Ross ve ark., (2001) narın lenfosit göçünü arttırdığını rapor etmiştir. Sunulan raporda, özellikle Lenf ve Lenf% oranında tespit edilen artış lenfosit migransı ile ilişkili olabilir. Bulgularımız Kubat ve ark., (2013) bulguları ile paraleldir. Grup 2’de ise, Gran, Lenf% ve Mon% değerleri açısından istatistiksel bir fark tespit edilmiş olsa da, diğer hematolojik parametlerde fark belirlenmedi.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Grup 1 verileri incelendiğinde, ölçülen serum biyokimya değerleri, hematolojik parametreler ve histopatolojik analizler ışığında, farklı dozlarda kullanılan liyofilize tam nar ekstresinin genel metabolizma üzerine olumsuz bir etkisinin ve/veya yan etkisinin olmadığı ifade edilebilir.

Bununla birlikte; serum GLU değeri açısından bir değerlendirme yapıldığında, Grup 1'de yüksek doz (100mg/kg) nar ekstresi kullanımının numerik bir artışa yol açtığı görüldü. Bu durum narın yüksek şeker içeriğinden kaynaklı olabilir.

Genel bir değerlendirme yapıldığında, Grup 1 (yan etki grubu)'de, kullanılan nar ekstresinin kan yağlarını (TG, TC, HDL, LDL, VLDL), istatistiki bir fark tespit edilmemiş olmakla birlikte, doza bağlı ve numerik olarak azalttığı belirlendi. Yüksek doz nar ekstresi kullanılan grupta (Grup 1.4) yem tüketiminin, standart kontrol grubu (Grup 1.1) ile karşılaştırıldığında, düşük olduğu tespit edilmiştir. Hematolojik veriler açısından ise araştırmamızda; doza bağlı olarak, lenfosit sayısı ve yüzdesinin arttığı belirlendi. Grup 1 histopatolojik verileri, nar ekstresi ile karaciğer yağlanma düzeyi arasında pozitif bağıntı olduğunu göstermiştir. Doz arttıkça, karaciğer yağlanma düzeyi artmaktadır. Bu durum hayvanların gerçekleştirilen ultrasonografik karaciğer muayenesi ile de doğrulanmıştır (Resim 3.6-3.10). Bununla birlikte; Grup 1.2, Grup 1.3 ve Grup 1.4'de ölçülen karaciğer yağlanma seviyeleri önemsiz düzeylerde ( $<10\%$ ). (Çizelge 3.4)

Elde edilen veriler sonucunda; standart kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yüksek yağlı diyet ile beslenen tavşanlarda şiddetli karaciğer yağlanması geliştiği ve yanı sıra

serum kolestrol düzeylerinde de önemli yükselmelerin olduğu belirlendi. Grup içi değerlendirmede ise (Grup 2); istatistik açıdan önemli bir fark belirlenmemiş olsa da; kullanılan nar ekstresi bahsedilen değerler üzerine olumlu etki göstermiştir. Bu bağlamda, doz ile karaciğer yağlanma oranı arasında negatif bir bağıntıdan bahsedilebilir. Özellikle ekstre 50 mg/kg dozunda kullanıldığında, pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, karaciğer yağlanma oranlarında önemli düzeyde dūřuř sağlandığı dikkati çekmektedir. Fark tespit edilememiş olması gruplarda kullanılan hayvan sayısının, istatistik yeterlilik açısından, sınır sayıda (n=6) olması ile açıklanabilir.

Sunulan araştırmada, NASH tavşan modelinde liyofilize tam nar meyva ekstraktı hepatoprotektif aktivite açısından değerlendirilmiş ve en etkili dozu 50 mg/kg olarak belirlenmiştir. Nar ekstresinin 100 mg/kg doza kadar olan kullanımlarında, çalışmada değerlendirilen parametreler yönüyle, önem arz eden bir yan etki tespit edilmedi.

## ÖZET

### **Steatohepatit Tavşan Modelinde Narın (*Punica Granatum L.*) Karaciğer Koruyucu Etkisi**

Bu çalışmanın amacı; liyofilize nar suyu ekstresinin, steatohepatit tavşan modelinde, karaciğer koruyucu etkinliğini, aktivitesini ve olası yan etkilerini ortaya koymaktır. Araştırmada; erkek, 5 ay yaşlı, canlı ağırlıkları 2-4 kg arasında değişen non patojen 48 Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Çalışma, ikisi ana grup olmak üzere, toplam sekiz alt grup üzerinde yürütüldü. Birinci grup tavşanlar standart diyet ile, ikinci grup tavşanlar ise yüksek yağlı diyet ile beslendi. Tavşanlara, eş zamanlı olarak, sekiz hafta süresince üç farklı dozda liyofilize nar ekstresi verilmiştir. Çalışma sonu uyutulan tavşanlardan kan ve doku örnekleri alındı ve değerlendirildi.

Biyokimya analiz sonuçları; serum ALB konsantrasyonu açısından, pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Grup 2.4'de (100 mg/kg ekstre) ( $4,04 \pm 0,10$ ) istatistiki bir fark olduğunu ortaya koydu. Serum TC konsantrasyonu Grup 2.3'de en düşük değerinde ölçüldü ( $96,71 \pm 12,03$ ). Histopatolojik muayene bulguları; Grup 2'de istatistiki açıdan önem arz eden bir fark olmamasına karşın, en düşük yağlanma düzeyinin Grup 2.3'de (50 mg/kg ekstre) ve  $\%26,49 \pm 8,64$  oranında olduğunu ortaya koymuştur. Oksidan ve antioksidan değerlendirmede; Grup 2 için ölçülen en düşük GSH konsantrasyonu, diğer parametrelere benzer olarak, Grup 2.3'de ( $23,24 \pm 2,85$ ) tespit edildi.

Sonuç olarak; bu araştırmada, NASH tavşan modelinde, liyofilize tam nar meyva ekstraktı hepatoprotektif aktivite açısından değerlendirilmiş ve en etkili dozu 50 mg/kg olarak belirlenmiştir. Nar ekstresinin 100 mg/kg dozuna kadar olan kullanımlarında,

çalışmada değerlendirilen parametreler yönüyle, önem arz eden bir yan etkisinin bulunmadığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Punica granatum, Pomegranate, Fatty liver, Hepatik lipidozis, Antioksidan aktivite, Bioaktivite, Kolesterol.

## SUMMARY

### **Hepatoprotective effect of pomegranate (*Punica granatum L.*) in a rabbit model of steatohepatitis.**

The aim of the study is, exhibit the effects liver protection, activities and probable side effects of liophilized pomegranate juice extract on steatohepatitis rabbit model. In this study; male, 5 months old, between 2-4 kg weight, non paathogen 48 New Zealand rabbit were used. This study conducted in 2 main groups, totally in 8 subgroups. First group rabbit fed with standart diet, second group rabbits fed with high fatty diet. Three different dose of liophilized pomegranate extract were given simultaneously to rabbit during eight weeks. At the and of the study rabbits were euthaised and blood and tissue samples were taken and evolved

Biochemical result; serum ALB consentration was significantly different in Group 2.4. (100mg/kg extract) ( $4,04 \pm 0,10$ ) compare with the possitive control group. Serum TC consantrotion was lowest measured in Group 2.3 ( $96,71 \pm 12,03$ ). At histopathologic examination of group 2, no statistical difference was found, lowest get deporition degree at Gruop 2.3. (50mg/kg extract) and  $\%26,49 \pm 8,64$  was measured. At oxidan and antioxidant status; of Group 2 the lowest GSH consantration, similar to other parameters detected in group 2.3. ( $23,24 \pm 2,85$ ).

As a result in this study; liophilized total pomegranate extract was evaluated above hepatoprotective activity and most effective dossage 50mg/kg was determined on NASH rabbit model. There was no side effects were detected the usage of up to 100 mg/kg pomegranate juice extract on rabbits.

**Key Words:** *Punica granatum*, nonalcoholic steatohepatitis, antioxidant activity, bioactivity.

## KAYNAKLAR

- ADAMS, L.A., TALWALKAR, J.A. (2006b). Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* **40**: 34-38,
- ADAMS, L.A., ZEIN, C.O., ANGULO, P., LINDOR, K.D. (2004). A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* **99**: 2365-2368.
- ADAMS, L.S., SEERAM, N.P., AGGARWAL, B.B., TAKADA, Y., SAND, D., HEBER, D. (2006a). Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* **54**:980–985.
- ADAMS, L.A., LYMP, J.F., SAUVER J.S. et all. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver. *Gastroenterology*. **129**:113-121.
- ADINOLFI, L.E., DURANTE-MANGONI, E., ZAMPINO, R., RUGGIERO, G. (2005). Review artic-le: hepatitis C virus-associated steatosis--pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*, **22(2)**: 52-55.
- AFAQ, F., MALİK, A., SYED, D., MAES, D., MATSUI, M.S., MUKHTAR, H. Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogenactivated protein kinases and activation of nuclear factor kappa B in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol* **81**: 38-45.
- AFAQ, F., SALEEM, M., KRUEGER, C.G., REED, J.D., MUKHTAR, H. (2005). Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-κB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer*, **113**: 423-433.
- AIELLO, S.E. (1998). The merck veterinary manual. 8. ED. *MERCK&CO*. U.S.A.
- ALBRECHT, M., JIANG, W., KUMI-DIAKA, J., et al. (2004). Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* **7**:274-283.
- ALTINOVA, A., AKTÜRK, M., TÖRÜNER, F., ARSLAN, M. (2007). Tip 1 Diabetes Mellitus ve insülin Direnci. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* **27**:220-223.
- ANDERSON, T., GLUUD, C., FRANZMANN, M.B., et all (1991). Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. **12**:224-229.
- ARAO, K., WANG, Y., INOUE, N., HIRATA, J., CHA, J.Y., NAGAO, K., YANAGITA, T. (2004). Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis, 11trans, 13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF Rats. *Lipids in Health and Disease*, **3(24)**:1-7.

- ASHOUSH, I.S., EL-BATAWY, O.I., EL-SHOUBAGY, G.A. (2013). Antioxidant activity and hepatoprotective effect of pomegranate peel and whey powders in rats. *Annals of Agricultural Science*, **58**(1): 27-32.
- ASLAM, M.N., LANSKY, E.P., VARANI, J. (2006). Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol*, **103**: 311-318.
- ATALAY, Ö., VURAL, S.A. (2004). Kedilerde deneysel hepatik lipidoziste klinik, biyokimyasal, histopatolojik incelemeler ve sağaltımı. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, **1**(2): 105-112.
- AVIRAM, M. (2002). Pomegranate juice as a major source for polyphenolic flavonoids and it is most potent antioxidant against LDL oxidation and atherosclerosis. *Free Radic Res* **36**: 71-73.
- AVIRAM, M., DORNFELD, L. (2001). Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* **158**: 195-198.
- AVIRAM, M., DORNFELD, L., KAPLAN, M. et al. (2002). Pomegranate juice flavonoids inhibit LDL oxidation and cardiovascular disease: studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs Exp Clin Res*, **28**: 49-62.
- AVIRAM, M., DORNFELD, L., ROSENBLAT, M., VOLKOVA, N., KAPLAN, M., COLEMAN, R., HAYEK, T., PRESSER, D., FUHRMAN, B. (2000). Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications of LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr*, **71**: 1062-1076.
- AVIRAM, M., ROSENBLAT, M., GAITINI, D., et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure, and LDL oxidation. *Clin Nutr* **23**: 423-433.
- AVIRAM, M., VOLKOVA, N., COLEMAN, R., et al. (2008). Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein e-deficient (E0) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins. *J Agric Food Chem* **56**: 1148-1157.
- AZADZOI, K.M., SCHULMAN, R.N., AVIRAM, M., SIROKY, M.B. (2005). Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol*. **174**: 386-393.
- BACON, B.R., FARAHVASH, M.J., JANNAY, C.G., NUSCHWANDER-TETRY B.A., (1994). Nonalcoholic steatohepatitis and expanded clinical entity. *Gastroenterology* **107**: 1103-1109.
- BANIHANİ, S., SWEDAN, S., ALGURAAN, Z. (2013). Pomegranate and type 2 diabetes. *Nutrition research*, **33**: 341-348.
- BARSANTI, J.A., JONES, B.D., SPANO, J.S., TAYLOR, H.W. (1977). Prolonged anorexia associated with hepatic lipidosis in three cats. *Feline Pract*, **3**: 52-57.
- BASU, A., PENUGONDA, K. (2009). Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutrition Reviews*, **67**(1): 49-56.



- BAŞOĞLU A., SEVİNÇ, M. (2004). Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar. Pozitif Matbacılık. Konya.
- BAYAN, K., DANIŞ, R., ALTINTAŞ, A., KEKLİKÇİ, S.U. (2004). Nonalkolik Hepatosteatozun Biyokimyasal Özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi*, **31(1)**:23-26.
- BIOURGE, V.C., GROFF, J.M., MUNN, R.J., KIRK, C.A., NYLAND, T.G., MADEİROS, V.A., MORRIS, J.G., ROGERS, Q.R. (1994). Experimental induction of hepatic lipidosis in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **55**:1291-1302.
- BOBE, G., YOUNG, J.W., BEITZ, D.C. (2004). Invited Review: Pathology, etiology, prevention and treatment of fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **87**: 3105-3124.
- BOROCHOV-NEORI, H., JUDEINSTEIN, S., TRIPLER, E., HARARI, M., GREENBERG, A., SHOMER, I., HOLLAND, D. (2009). Seasonal and cultivar variations in antioxidant and sensory quality of pomegranate (*Punica granatum L.*) fruit. *J. Food Compos. Anal.*, **22**:189–195.
- BROWN, B., MAULDİN, G.E., ARMSTRONG, J., MOROFF, S.D., MAULDİN, G.N. (2000). Metabolic and hormonal alterations in cats with hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med.* **14(1)**: 20-6.
- BRUMBY, P. E., M. ANDERSON, B. TUCKLEY, J. E. STORRY, K. G. HİBBİT. (1975). Lipid metabolism in the cow during starvation-induced ketosis. *Biochem. J.* **146**:609–615.
- BRUNT, E.M. (2002). Pathology of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **16**: 691-707.
- BRUNT, E.M. (2004). Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in liver disease*, **24(1)**:1-20.
- CAMPBELL, J.M., HUNT, T.K., KARAM, J.H., FORSHAM, P.H. (1977) Jejunoileal bypass as a treatment of morbid obesity. *Arch Intern Med*, **137**: 602-610.
- CERDA, B., ESPIN, J.C., PARRA, S., MARTINEZ, P., TOMAS-BARBERAN, F.A. (2004) The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *Eur J Nutr*, **43**: 205-220.
- CHANDRA, R., JADHAV, V.T., SHARMA, J. (2010). Global scenario of pomegranate (*Punica granatum L.*) culture with special reference to India. In: Chandra, R. (Ed.), *Pomegranate. Fruit Veg. Cereal Sci. Biotechnol.*, **4**: Special Issue 2, pp. 7–18.
- CHARLTON M.R., BURNS, J.M., PEDERSEN, R.A., WATT, K.D., HEIMBACH J.K., DIERKHISING R.A. (2011). Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*, **141(4)**:1249-1253.
- CHOI, S., DIEHL, A.M. (2005). Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, **21**: 702-707.

- COOKE, R.F., SILVA, DEL RÍO, N., CARAVIELLO, D.Z., BERTICS, S.J., RAMOS, M.H., GRUMMER, R.R. (2007) Supplemental choline for prevention and alleviation of fatty liver in dairy cattle. *J Dairy Sci*, **90**: 2413-2418.
- CRISTOFORI, V., CARUSO, D., LATINI, G., DELL'AGLI, M., CAMMILLI, C., RUGINI, E., BIGNAMI, C., MULEO, R. (2011). Fruit quality of Italian pomegranate (*Punica granatum* L.) autochthonous varieties. *Eur. Food Res. Technol.* **232**: 397–403.
- ÇELİK, İ., TEMUR, A., İŞİK, İ. (2009). Hepatoprotective role and antioxidant capacity of pomegranate (*Punica granatum*) flower infusion against trichloroacetic acid-exposed in rats. *Food and Chemical Toxicology*. **47**:145-149.
- CİVELEK, T., ÇELİK, H.A., BIRDANE, F.M., YAGCI, A., PANCARCI, S.M. KABU, M. (2006a). Serum apolipoprotein B100 concentrations in obese Holstein heifers. *Revue Méd.Vét.*, **157(2)**:72-75
- CİVELEK, T., SEVINÇ, M., BOYDAK, M., BAŞOĞLU, A. (2006b). Serum apolipoprotein B100 concentrations in dairy cows with left sided displaced abomasum. *Revue Méd.Vét.*, **157(7)**: 361-365.
- CİVELEK, T., AYDIN, İ., CINGI, C.C., YILMAZ, O., KABU, M. (2011). Serum Non-Esterified Fatty Acids and Beta-Hydroxybutyrate in Dairy Cows with Retained Placenta. *Pak Vet J*, **31(4)**: 341-344.
- ÇOLAK, Y., TUNCER, İ. (2010). Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepatit. *İst Tıp Fak Derg* **73(3)**: 85-88.
- DA SILVA, J.A.T., SINGH RANAC, T., NARZARYD, D., VERMAE, N., MESHRAF, D.T., RANADEG, S.A. (2013). Pomegranate biology and biotechnology: A review. *Scientia Horticulturae* **160**: 85–107.
- DAHAM, S.S., ALI, M., TABASSUM, H., KHAN, M. (2010). Studies on antibacterial and antifungal activity of pomegranate (*Punica granatum* L.). *Am. Eurasian J. Agric. Environ. Sci.* **9**: 273–281.
- DAS, A.K., MANDAL, S.C., BANERJEE, S.K., SINHA, S., SAHA, B.P., PAL, M. (2001). Studies on the hypoglycaemic activity of *Punica granatum* seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytother Res*, **15**:628–629.
- DAY, C., JAMES, O. (1998). Steatohepatitis: A tale of two “hits”? [editorial]. *Gastroenterology*, **114**: 842.
- DAY, C.P., (2002). Pathogenesis of steatohepatit. *Best Practice & Research Clinicl Gastroenterology*, **16(5)**:663-678.
- DE OLIVEIRA, C.P., DE MELLO, E.S., ALVES, V.A., et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* **6**: 255-261.

- DIMSKI, D.S., TABOADA, J. (1995). Feline idiopathic hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **25**:357-373.
- DIXON, J.B., BHATHAL, P.S., O'BRIEN, P.E. (2006). Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg*, **16**: 1278-1286.
- DIXON, T.B., GARION, D.E., BHATOL, P.S. (2002). A view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatoz hepatitis (peply). *Gasroenterology*, **122**:841-2.
- Drackley, J. K. 1999. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J. Dairy Sci.* 82:2259–2273.
- EL-NEMR, S.E., ISMAIL, I.A., RAGAB, M. (1990). Chemical composition of juice and seeds of pomegranate fruit. *Nahrung*, **34**: 601-606.
- ERDMAN, R.A., SHARMA, B.K. (1991) Effect of dietary rumen-protected choline in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, **74**: 1641-1647.
- ESMAILZADEH, A., TAHBAZ, F., GAIENI I., ALAVI-MAJD, H., AZADBAKHT, L. (2006). Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res.* **76(3)**:147-51.
- FARIA, A., MONTEIRO, R., MATEUS, N., AZEVEDO, I., CALHAU, C. (2007). Effect of pomegranate (*Punica granatum*) juice intake on hepatic oxidative stress. *Eur J Nutr*. **46**: 271-278.
- FEDERICO, A., TRAPPOLIERE, M., TUCCILLO, C., DE SIO, I., DI LEVA, A., DEL VECCHIO BLANCO, C., LOGUERCIO, C. (2006). A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* **55**:901-902.
- FERREL, G.C. (1994) Histopathologic analysis of suspected amio- darone hepatotoxicity. In: Lewis JH, ed. *Drug Induced Liver Disease*. 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill Living Stone; pp.59-67.
- FIATARONE, J.R., COVERDALE, S.A., BATTERY, R.G., FARRELL, G.C. (1991). Non-alcoholic steatohepatitis: Impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to its pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*, **6**:585-590.
- FUHRMAN, B., VOLKOVA, N., AVIRAM, M. (2005). Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages. *J Nutr Biochem*, **16**: 570-576.
- FURLL, M., H. KIRBACH, B. KNOBLOCH. (1993). Influence of glucocorti-coids on lipolysis stimulated by fasting and liver function in cows. *Tieraerztl.Prax.* **21**:399–403. (In German; abstract in English).
- GIL, M.I., TOMAS-BARBERAN, F.A., HESS-PIERCE, B., HOLCROFT, D.M., KADER, A.A. (2000). Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem*, **48**: 4581-4589.

- GOFF, J. P., R. L. HORST. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.* **80**:1260–1268.
- GÖREN, B., FEN, T. (2005). Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci***25**:841-850.
- GRUFFAT, D., D. DURAND, B. GRAULET, D. BAUCHART. (1996). Regulation of VLDL synthesis and secretion of the liver. *Reprod. Nutr. Dev.***36**:375–389.
- GRUM, D.E., DRACKLEY, J.K., YOUNKER, R.S., LACOUNT, D.W., VEENHUIZEN, J.J. (1996) Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*,**79**: 1850-1864.
- GURIB-FAKIM, A. (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med*,**27**: 1-93
- GÜÇHAN, M.E. (1939). Karaciğer Hastalıkları Notları.. Güven Kitabevi, İstanbul.
- GÜL, Y., KIZIL, Ö., ÇERİBAŞI, A.O. (2006). Bir kedide primer hepatik lipidozis olgusu. *F.Ü. Sağ. Bil.Derg.*,**20 (5)**: 375-378.
- HABER, D., SEERAM, N.P., WYATT, H., HENNING, S.M., ZHANG, Y., OGDEN., L.G., DREHER, M., HILL, J.O. (2007). Safety and antioxidant activity of a pomegranate ellagitannin-enriched polyphenol dietary supplement in overweight individuals with increased waist size. *J. Agric. Food. Chem.*
- HANCOCK, C.R., HAN, D., CHEN, M., TERADA, S., TOSHIHIRO, Y. DAVID, C.. HOLLOSZY, J.O. (2008). High-fat diets cause insulin resistance despite an increase in muscle mitochondria. *PNAS*, **105(22)**:7815-7820.
- HARLAN, J.R., (1992). Crops and Man, 2nd Edn. American Society of Agronomy and Crop Science Society of America, Madison, WI, pp. 295.
- HARRISON, S.A., FECHT, W., BRUNT, E.M., NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. (2009). Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology***49**: 80-86.
- HARRISON, S.A., NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. (2004). Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* **8**:861-879.
- HAYRAPETYAN, H., HAZELEGER, W.C., BEUMER, R.R. (2012). Inhibition of Listeria monocytogenes by pomegranate (Punica granatum L.) peel extract in meat pate at different temperatures. *Food Control*,**23**:66–72.
- HERDT, T. H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.***16**:215–230.
- HIROSE, A., ONO, M., SAIBARA, T., NOZAKI, Y., MASUDA, K., YOSHIOKA, A.,

- TAKAHASHI, M., AKISAWA, N., IWASAKI, S., OBEN, J.A., ONISHI, S. (2007). Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, **45**: 1375-1381.
- HONTECILLAS, R., O'SHEA, M., EINERHAND, A., DIGUARDO, M., BASSAGANYA-RIERA, J. (2009). Activation of PPAR gamma and alpha by puniic acid ameliorates glucose tolerance and suppresses obesity-related inflammation. *J Am Coll Nutr* **28**:184–195
- HORA, J.J., MAYDEW, E.R., LANSKY, E.P., DWIVEDI, C. (2003). Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice. *J Med Food*, **6**: 157-161.
- HUANG, M.A., GREENSON, J.K., CHAO, C. (2005). One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*, **100**: 1072-1081.
- HUANG, T.H., PENG, G., KOTA, B.P., LI, G.Q., YAMAHARA, J., ROUFOGALIS, B.D., et al. (2005a). Anti-diabetic action of Punica granatum flower extract: activation of PPAR-gamma and identification of an active component. *Toxicol Appl Pharmacol* **207**:160–169.
- HUANG, T.H., PENG, G., KOTA, B.P., LI, G.Q., YAMAHARA, J., ROUFOGALIS, B.D., et al. (2005b) Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. *Br J Pharmacol*, **145**:767–774.
- IGNARRO, L.J., BYRNS, R.E., SUMI, D., et al. (2006). Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide* **15(2)**: 93-102.
- IJIMA, H., MORIYASU, F., TSUCHIYA, K., SUZUKI, S., YOSHIDA, M., SHIMIZU, M., SASAKI, S., NISHIGUCHI, S., MAEYAMA, S. (2007). Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*, **37**: 722-730.
- İBRAHİM, M.I. (2010). Efficiency of pomegranate peel extract as antimicrobial, antioxidant and protective agents. *World J. Agric. Sci.* **6**: 338–344.
- İMREN, H.Y. (1998). Kedi ve köpek hastalıkları. 1. Baskı Medisan. ANKARA
- JAFRI, M.A., ASLAM, M., JAVED, K., SINGH, S. (2000). Effect of Punica granatum Linn. (flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* **70**:309–314.
- JAMES, O.F., DAY, C.P. (1998) Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*, **29**:495-501.
- JELODAR, G., MOHSEN, M., SHAHRAM, S. (2007). Effect of walnut leaf, coriander and pomegranate on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan induced diabetic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, **4**:299–305.
- JELODAR, G., NAZIFI HABIB ABADI, S. (1999). Effect of coriander, pomegranate and walnut leaf on serum biochemical parameters of diabetic rats. *J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci* **1(7)**: 82-77.

- JEUNE, M.A., KUMI-DIAKA, J., BROWN, J. (2005). Anticancer activities of pomegranate extracts and genistein in human breast cancer cells. *J Med Food*, **8**: 469-475.
- JULIE, J. (2008). Therapeutic Applications of Pomegranate (*Punica granatum* L.): A Review. *Alternative Medicine Review*, **13**(2):128-144.
- JYOTSANA, S., MAITY, A. (2010). Pomegranate phytochemicals: nutraceutical and therapeutical values. In: Chandra, R. (Ed.), Pomegranate. Fruit Veg. *Cereal Sci. Biotechnol.*, **4**: Special Issue 2, pp. 56–76.
- KAPLAN, M., HAYEK, T., RAZ, A. et al. (2001). Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr* **131**: 2082-2089.
- KAUR, G., JABBAR, Z., ATHAR, M., ALAM, M.S. (2006). *Punica granatum* (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol*, **44**: 984-993.
- KHALIL, E..M. (2002). Antidiabetic effect of an aqueous extract of pomegranate peels in normal and alloxan diabetic rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, **16**:92-99.
- KHAN, N., AFAQ, F., KWEON, M.H., KIM, K.M., MUKHTAR, H. (2007b). Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice. *Cancer Res*, **67**: 3475-3482.
- KHAN, N., HADI, N., AFAQ, F., SYED, D.N., KWEON, M.H., MUKHTAR, H. (2007a) Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis*, **28**: 163-173.
- KIM, N.D., MEHTA, R., YU, W. et al. (2002). Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, **71**: 203-217.
- KIM, S.P., ELLMERER, M., VAN CITTERS, G.W., BERGMAN, R.N. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes*, **52**: 2453-2460.
- KRAL, J.G., THUNG, S.N., BIRON, S. Et al (2004). Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. **135**:48-58.
- KUBAT, A., ÖZASLAN, M., KARADUMAN, A., KARAGÖZ, İ.D., KILIÇ, İ.H. (2013). C vitamini bakımından zengin sebze ve meyvelerin beyaz kan hücreleri artışı üzerine etkilerinin araştırılması. *AVKAE Derg.*, **3**(1):31-37.
- KUROWSKA, E.M., BORRADAILE, N.M., SPENCE, J.D, et al. (2000). Hypocholesterolemic effects of dietary citrus juices in rabbits. *Nutr Res* **20**(1): 121–129.

- LANSKY, E.P., HARRISON, G., FROOM, P., JIANG, W.G. (2005). Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel™. *Invest New Drugs*, **23**: 121-122.
- LANSKY, E.P., JIANG, W., MO, H., et al. (2005). Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs* **23**:11-20.
- LANSKY, E.P., NEWMAN, R.A. (2007). *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol*, **109**: 177-206.
- LAVINE, J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr*, **136**:734-738.
- LEI, F., ZHANG, X.N., WANG, W., XING, D.M., XIE, W.D., SU, H., DU, L.J. (2007) Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int J Obes (Lond)*. **31(6)**:1023-1029.
- LILLIE, R.D., ASHBURN, L.L. (1943). Supersaturated solutions of fat stains in dilute isopropanol for demonstration of acute fatty degeneration not shown by Herxheimer's technique. *Archs.Path.*, **36**:432
- LEVIN, G.M. (1994). Pomegranate (*Punica granatum*) plant genetic resources in Turkmenistan. *Plant Genet. Resour. Newslett.* **97**: 31–36.
- LINCOFF, A.M., WOLSKI, K., NICHOLLS, S.J., NISSEN, S.E. (2007). Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, **298**: 1180-1188.
- LUDWIG, J., VIGGIANO, T.R., MCGILL, D.B. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*, **55**:434-438.
- LUYCKX, F.H., DESAIVE, C., THIRY, A., et al. (1998). Liver abnormalities in severely obese subjects: effects drastic weight loss after gastropalasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. **22**:222-226.
- LUYCKX, F.H., LEFEBVRE, P.J., SCHEEN, A.J. (2000). Non-alcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab*, **26**:98-106.
- MALIK, A., AFAQ, F., SARFARAZ, S., et al. (2005). Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **102**:14813-14818.
- MALIK, A., MUKHTAR, H. (2006). Prostate cancer prevention through pomegranate fruit. *Cell Cycle*, **5**:371-373.
- MAMUREKLİ, E., DİNÇ. G., ÖZCAN, C., (2000). İzmir egekent sağlık ocağı polikliniği'ne başvuran hastalarda Hiperkolesterolemi sıklığı ve hiperkolesterolemi ile ilişkili risk faktörleri. *Ege Tıp Dergisi*, **39 (3)**: 181-186.

- MARCHESINI, G., BRIZI, M., MORSELLI-LABATE, A.M., et al. (1999) Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, **107**: 450-455.
- MARCHESINI, G., MARZOCCHI, R., (2007). Metabolic Syndrome and NASH. *Clinics in liver disease*. **11(1)**:105-117.
- MARUBBIO A.T.J.R., BUCHWALD, H., SCHWARTZ, M.Z., VARCO, R. (1976). Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* **66**: 684-691.
- MATTEONI, C.A., YAUNOSSI, Z.M., GRAMLICH, T., BOPARAI, N., LIU, Y.C., MCCULLOUGH, A. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* **116**:1413-1419.
- MCCLAIN, C.J., MOKSHAGUNDAM, S.P., BARVE, S.S., et al. (2004). Mechanisms of nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol*, **34**: 67-79.
- MEHTA R, LANKSY EP. (2004). Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture. *Eur J Cancer Prev*, **13**: 345-348.
- MELGAREJO, M.P., MARTINEZ, V.R. (1992). El Granado. Ediciones Mundi-Prensa, Madrid S.A., pp. 163.
- MENEZES, S.M., CORDEIRO. L.N., VIANA, G.S. (2006). *Punica granatum* (pomegranate) extract is active against dental plaque. *J Herb Pharmacother* **6**:79-92.
- MIGUEL, M.G., NEVES, M.A., ANTUNES, M.D. (2010). Pomegranate (*Punica granatum* L.) a medicinal plant with myriad biological properties – a short review. *J. Med. Plants Res.* **4**: 2836–2847.
- MILLS, S. E., D. C. BEITZ, J. W. YOUNG. (1986). Characterization of metabolic changes during a protocol for inducing lactation ketosis in dairy cows. Evidence for impaired metabolism in liver during induced lactation ketosis of dairy cows. *J. Dairy Sci.* **69**:352–370.
- MIRDEHGHAN, S., RAHEMI, M. (2007). Seasonal changes of mineral nutrients and phenolics in pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit. *Sci. Hortic.* **111**: 120–127.
- MONEIM, A.E.A. (2012). Antioxidant activities of punica granatum (pomegranate) peel extract on brain of rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, **6(2)**:195-199.
- MORI-OKAMOTO, J., OTAWARA-HAMAMOTO, Y., YAMATO, H., YOSHIMURA, H. (2004). Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice. *J. Ethnopharmacol.* **92**: 93–101.
- MUSSO, G., GAMBINO, R., CASSADER, M. (2013). Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in Lipid Research*, **52**:175-191.



- NAIR, S, DIEHL, A.M., PERRILLO, R.P. (2002) Metformin in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): efficacy and safety – a preliminary report. *Gastroenterology*, **122**: 4.
- NAIR, S., DIEHL, A.M., WISEMAN, M., FARR, G.H.J.R., PERRILLO, R.P. (2004). Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*, **20**: 23-28.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B.A., BRUNT, E.M., WEHMEIER, K.R., OLIVER, D., BACON, B.R. (2003). Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*, **38**: 1008-1017.
- NEYRINCK, A.M., VAN HÉE, V.F., BINDELS, L.B., D.E., BACKER, F., CANI P.D., DELZENNE, N.M. (2013). Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota. *Br J Nutr*. **109(5)**:802-809.
- NISSEN, S.E., WOLSKI, K. (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, **356**: 2457-2471.
- OGAWA, T., FUJII, H., YOSHIZATO, K., KAWADA, N. (2010). A human-type nonalcoholic steatohepatitis model with advanced fibrosis in rabbits. *Am J Pathol*. **177(1)**:153-165.
- OH, M.K., WINN, J., POORDAD, F. (2008). Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther* **28**: 503-522.
- ONG, J.P., REDDY, V., GRAMLICH, T.L. Cryptogenic cirrhosis an recurrence of non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology*, **118**:973.
- ORTIZ, M., MARTINEZ-ABUNDIS, E., ESPINEL-BERMUDEZ, M.C., PEREZ-RUBIO, K.G. (2011). Effect of pomegranate juice on insulin secretion and sensitivity in patient with obesity. *Ann Nutr Metab*, **58**:220-223.
- OSMAN, M., AHMED, M., MAHFOUZ, S., ELABY, S. (2011). Biochemical studies on hepatoprotective effects of pomegranate and guava ethanol extracts. *New York Science Journal*, **4(3)**:27-41.
- PAGANO, G., PACINI, G., MUSSO, G., GAMBINO, R., MECCA, F., DEPETRIS N., CASSADER, M., DAVID, E., CAVALLO-PERIN, P., RIZZETTO, M. (2002). Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. **35(2)**:367-372.
- PALMENTIERI, B., DE SÌO, I., LA MURA, V., MASARONE, M., VECCHIONE, R, BRUNO, S., TORELLA, R., PERSICO, M. (2006). The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mod examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* **38**: 485-489.
- PALMER, M., SCHAFFNER, F. (1990). Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*, **99**: 1408-1413.

- PANTUCK, A.J., LEPPERT, J.T., ZOMORODIAN, N., ARONSON, W., HONG, J., BARNARD, R.J., SEERAM, N., LIKER, H., WANG, H., ELASHOFF, R., HEBER, D., AVIRAM, M., IGNARRO, L., BELLDEGRUM, A. (2006). Phase II study of pomegranate juice for Men with rising prostrate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **12**: 4018–4026.
- PARMAR, H.S., KAR, A. (2008). Medicinal values of fruit peels from *Citrus sinensis*, *Punica granatum*, and *Musa paradisiaca* with respect to alterations in tissue lipid peroxidation and serum concentration of glucose, insulin, and thyroid hormones. *J Med Food* **11**:376-381.
- PATEL, C., DADHANIYA, P., HINGORANI, L., SONI, M.G. (2008). Safety assessment of pomegranate fruit extract: Acute and subchronic toxicity studies. *Food and Chemical Toxicology*, **46**:2728-2735.
- PAZAK, H.E., BARTGES, J.W., CORNELIUS, L.C. (1998). Characterization of serum lipoprotein profiles of healthy, adult cats and idiopathic feline hepatic lipidosis patients. *J Nutr*, **128**: 2747-2750.
- PEREZ-ICENTE, A., GIL-IZQUIERDO, A., GARCIA-VIGUERA, C. (2002) In vitro gastrointestinal digestion study of pomegranate juice phenolic compounds, anthocyanins, and vitamin C. *J Agric Food Chem*, **50**: 2308-2312.
- PESSAYRE, D., BERSON, A., FROMENTY, B., MANSOURI, A. (2001) Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, **21**: 57-69.
- POWELL E.E, COOKSLEY W.G.E, HANSEEN R, et al. (1990). The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. A follow up study of forty two patients followed for up to 21 years. *Hepatology*, **11**:74.
- RAHMAN, M.K.A., MEGEİD, A.A.A. (2006). Hepatoprotective effect of soapworts (*Saponaria officinalis*), pomegranate peel (*Punica granatum* L.) and cloves (*Syzygium aromaticum* Linn) on mice with CCL4 hepatic intoxication. *World J. Chem.* **1**: 41–46.
- RATZIU, V., GIRAL, P., CHARLOTTE, F, BRUCKERT, E., THIBAUT, V., THEODOROU, I., KHALIL, L., TURPIN, G., OPOLON, P., POYNARD, T. (2000). Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* **118**:1117-1123.
- ROCK, W., ROSENBLAT, M., MILLER-LOTAN, R., LEVY, A.P., ELIAS, M., AVIRAM, M. (2008). Consumption of wonderful variety pomegranate juice and extract by diabetic patients increases paraoxonase 1 association with high-density lipoprotein and stimulates its catalytic activities. *J Agric Food Chem* **56**:8704–8713.
- ROSENBLAT, M., AVIRAM, M. (2006). Antioxidative properties of pomegranate: in vitro studies. In: Seeram NP, Heber D, eds. *Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medicine*. New York, NY: Taylor and Francis Group; 31–43.
- ROSS, R.G., SELVASUBRAMANIAN, S., JAYASUNDAR, S. (2001). Immunomodulatory activity of *Punica granatum* in rabbits-a preliminary study. *Journal of Ethnopharmacology*, **78**:85-87.

- SAAD, H., CHARRIER-EL BOUHTOURY, F., PIZZI, A., RODE, K., CHARRIER, B., AYED, N. (2012). Characterization of pomegranate peels tannin extractives. *Ind. Crops Prod.***40**:239–246.
- SAARINEN, P., J. C. SHAW. (1950). Studies on ketosis in dairy cattle. XIII. Lipids and ascorbic acid in the liver and adrenals of cows with spontaneous and fasting ketosis. *J. Dairy Sci.* **33**:515–525.
- SATAPATHY, S.K., SAKHUJA, P., MALHOTRA, V., SHARMA, B.C., SARIN, S.K. (2007). Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*,**22**: 634-638.
- SEERAM, N.P., ARONSON. W.J., ZHANG. Y. (2007). Pomegranate ellagitannin derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J Agric Food Chem*, **55**: 7732-7737.
- SEERAM, N.P., AVIRAM, M., VOLKOVA, N. (2004). Dietary polyphenols derived from pomegranates are potent antioxidants: evaluation in various in vitro models of antioxidation. 228th National Meeting of the American Chemical Society, **67**: 49-56.
- SEERAM, N.P., HENNING, S.M., ZHANG, Y., SUCHARD, M., LI, Z., HEBER, D. (2006). Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J Nutr*,**136**: 2481-2485.
- SEERAM, N.P., LEE, R., HEBER, D. (2004). Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum*L.) juice. *Clin Chim Acta*, **348**: 63-68.
- SEERAM, N.P., SCHULMAN, R.N., HEBER, D. (2006). Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medicine. *CRC Press Taylor and Francis Group*, Boca Raton, FL, pp. 3–220.
- SHABAN, N.Z., EL-KERSH, M.A., EL-RASHIDY, F.H., HABASHY, N.H., (2013). Protective role of *Punica granatum* (pomegranate) peel and seed oil extracts on diethylnitrosamine and phenobarbital-induced hepatic injury in male rats. *Food Chem.* **141(3)**:1587-1596.
- SIKKA, S.C. (1996). Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Front Biosci*, **1**: 78-86.
- SIMMONDS, N.W. (1976). *Evolution of Crop Plants*. Longmans, London, pp. 350.
- SONSUZ, A., BAYSAL, B. (2011). Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit. *Güncel gastroenteroloji*,**15(2)**: 98-106.
- SUDHEESH, S., VIJAYALAKSHMI, N.R. (2005).Flavonoids from *Punica granatum*-potential antiperoxidative agents. *Fitoterapia*, **76(2)**: 181-186.
- SUMNER, M.D., ELLIOTT-ELLER, M., WEIDNER, G., DAUBENMIER, J.J., CHEW, M.H., MARLIN, R., RAISIN, C.J., ORNISH, D. (2005). Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart diseases. *Am J Cardiol***96**: 810-814.

- SYED, D.N., AFAQ, F., MUKHTAR, H. (2007). Pomegranate derived products for cancer chemoprevention. *Semin.Cancer Biol.* **17**: 377–385.
- SYED, D.N., MALIK, A., HADI, N., SARFARAZ, S., AFAQ, F., MUKHTAR, H. (2006) Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol*, **82**: 398-405.
- SZABO, J., İBRAHİM, W.H., SUNVOLD, G.D., DICKEY, K.M., RODGERS, J.B., TOTH, I.E., BOISSONNEAULT, G.A., BRUCKNER, G.G. (2000). Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariohysterectomized cats. *Am J Vet Res*, **61**:559-565.
- TEHRANIFAR, A., SELAHVARZI, Y., KHARRAZI, M., BAKHSH, V.J. (2011).High potential of agroindustrial by products of pomegranate (*Punica granatum L.*) as the powerful antifungal and antioxidant substances.*Ind. Crops Prod.***34**: 1523–1527.
- TEHRANIFAR, A., ZAREI, M., NEMATİ, Z., ESFANDIYARI, B., VAZIFESHENAS, M.R. (2010). Investigation of physic-chemical properties and antioxidant activity of twenty Iranian pomegranate (*Punica granatum L.*). *Sci. Hort.***126**: 180–185.
- TOI, M., BANDO, H., RAMACHANDRAN, C. et all. (2003). Preliminary studies on the antiangiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo.*Angiogenesis*, **6**: 121-128.
- TORRES, D.M., HARRISON, S.A. (2013). Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, **134**: 1682-1698.
- TUSHUIZEN, M.E., BUNCK, M.C., POWWELS, P.J., VAN WAESBERGHE, J.H., DIAMANT, M., HEINE, R.J.(2006). Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis.*Liver Int*,**26**: 1015-1017.
- TURGUT, K. (2000). Veteriner klinik laboratuvar teşhis. 2. Baskı. Konya.
- TÜRK, G., SÖNMEZ, M., AYDIN, M., YÜCE, A., GÜR, S., YÜKSEL, M., AKSU, E.H., AKSOY, H. (2008). Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clinical Nutrition*,**27**: 289-296.
- UENO, T., SUGAWARA, H., SUJAKU, K., et al. (2004).Therapeutic effects of restricted diet and Uygun A, Kadayıfci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis.*Aliment Pharmacol Ther***19**: 537-544.
- VAN DEN TOP, A. M., M. J. H. GEELLEN, T. WENSİNG, G. H. WENTİNK, A. T. VAN'T KLOOSTER, A. C. BEYNEN. (1996). Higher postpartum hepatic triacylglycerol concentrations in dairy cows with free rather than restricted access to feed during the dry period are associated with lower activities of hepatic glycerolphosphate acyl-transferase. *J. Nutr.* **126**:76–85.
- VAN DEN TOP, A.M., VAN TOL, A., JANSEN, H., GEELLEN, M.J., BEYNEN, A.C. (2005). Fatty liver in dairy cows post partum is associated with decreased concentration of plasma

- triacylglycerols and decreased activity of lipoprotein lipase in adipocytes. *J Dairy Res*, **72(2)**: 129-137.
- VASCONCELOS, L.C., SAMPAIO, M.C., SAMPAIO, F.C., HIGINO, J.S. (2003). Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses* **46**:192-196.
- VERMA, N., MOHANTY, A., LAL, A. (2010). Pomegranate genetic resources and germplasm conservation: a review. In: Chandra, R. (Ed.), Pomegranate. *Fruit Veg. Cereal Sci. Biotechnol.*, **4**: Special Issue 2, pp. 120–125.
- VERNET, P., AITKEN, R.J., DREVET, J.R. (2004). Antioxidant strategies in the epididymis. *Mol Cell Endocrinol*, **216**: 31-39.
- VIDAL, A., FALLARERO, A., PENA, B.R., MEDINA, M.E., GRA, B., RIVERA, F., GUTIERREZ, Y., VUORELA, P.M. (2003). Studies on the toxicity *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, **89**:295-300.
- VORAVUTHIKUNCHAI, S.P., LIMSUWAN, S. (2006). Medicinal plant extracts as anti-*Escherichia coli* O157:H7 agents and their effects on bacterial cell aggregation. *J Food Prot*, **69**:2336-2341.
- VROEGRIJK, I.O., VAN DIEPEN, J.A., VAN DEN BERG, S., WESTBROEK, I., KEIZER, H., GAMBELLI, L., HONTECILLAS, R., BASSAGANYA-RIERA, J., ZONDAG, G.C., ROMIJN, J.A., HAVEKES, L.M., VOSHOL, P.J. (2011). Pomegranate seed oil, a rich source of punicalic acid, prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Food Chem Toxicol*. **49(6)**:1426-1430.
- WANG, J., RONG, X., UM, I.S., YAMAHARA, J., LI, Y. (2012). 55-week treatment of mice with the unani and ayurvedic medicine pomegranate flower ameliorates ageing-associated insulin resistance and skin abnormalities. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2012**:350125.
- WANG, R.-F., DING, Y., LIU, R.-N., XIANG, L., DU, L.J. (2010). Pomegranate: Constituents, bioactivities and pharmacokinetics. In: Chandra, R. (Ed.), Pomegranate. *Fruit Veg. Cereal Sci. Biotechnol.*, **4**: Special Issue 2, pp. 77–87.
- WANG, R.T., KORETZ, R.L., YEE, H.F. (2003). Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* **115**: 554-559.
- WANLESS, I.R., LENTZ, J.S. (1990). Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*, **12**:1106-1110.
- WIGG, A.J., ROBERTS-THOMSON, I.C., DYMOCK, R.B., MCCARTHY, P.J., GROSE, R.H., CUMMINS, A.G. (2001). The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, **48**: 206-211.

- XU, K.Z., ZHU, C., KIM, M.S., YAMAHARA, J., LI, Y. (2009). Pomegranate flower ameliorates fatty liver in an animal model of type 2 diabetes and obesity. *Journal of Ethnopharmacology*, **123**:280–287.
- YAKARYILMAZ, F., GULİTER, S., SAVAS, B., ERDEM, O., ERSOY, R., ERDEN, E., AKYOL, G., BOZKAYA, H., OZENİRLER, S. . Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Internal Medicine Journal***37**: 229–235.
- YALÇIN, M., BENGİ, G., AKARSU M. (2014). Non-Alkolik Steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji***18(2)**:232-243.
- YILMAZ, B., USTA, Ç., (2010). Nar'ın (*Punica granatum*) terapötik etkileri. *Türk Aile Hek Derg***14(3)**: 146-153.
- YOKOHAMA, S., TOKUSASHI, Y., NAKAMURA, K., TAMAKI, Y., OKAMOTO, S., OKADA, M., ASO, K., HASEGAWA, T., AOSHIMA, M., MIYOKAWA, N., HANEDA, M., YONEDA, M. (2006). Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol***12**: 322-326.
- YOKOHAMA, S., YONEDA, M., HANEDA, M., OKAMOTO, S., OKADA, M., ASO, K., HASEGAWA, T., TOKUSASHI, Y., MIYOKAWA, N., NAKAMURA, K. (2004) Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, **40**: 1222-1225.
- YÜCE, A., AKSAKAL, M. (2007). Ratların karaciğer ve testis dokusundaki antioksidan aktivite üzerine nar suyunun etkisi. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.*,**21(6)**: 253-256
- ZELBER-SAGI, S., KESSLER, A., BRAZOWSKY, E., WEBB, M., LURIE, Y., SANTO, M., LESHNO, M., BLENDIS, L., HALPERN, Z., OREN, R. (2006). A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **4**: 639-644.
- ZHANG, L., GAO, Y., ZHANG, Y., LIU, J., YU, J. (2010). Changes in bioactive compounds and antioxidant activities in pomegranate leaves. *Sci. Hortic.***123**: 543–546.
- ZOU, X., YAN, C., SHİ, Y., CAO, K., XU, J., WANG, X., CHEN, C., LUO, C., Lİ, Y., GAO, J., PANG, W., ZHAO, J., ZHAO, F., Lİ, H., ZHENG, A., SUN, W., LONG, J., SZETO, I.M., ZHAO, Y., DONG, Z., ZHANG, P., WANG, J., LU, W., ZHANG, Y., LİU, J., FENG, Z. (2014). Mitochondrial dysfunction in obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease: the protective effects of pomegranate with its active component punicalagin. *Antioxid Redox Signal.***21(11)**:1557-1570.