

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**C VİTAMİNİ VE ASPIRİN, MISIR ŞURUBU (FRUKTOZ)
TÜKETİMİNİN OLUŞTURDUĞU ORGAN HASARLARINA
KARŞI KORUYUCU OLABİLİR Mİ?**

ŞÜKRİYE YEŞİLOT

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 3102-D-12 Proje numarası ile desteklenmiştir**

Tez. No: 110

2014 – ISPARTA

KABUL ve ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.12.2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

Üye : Prof. Dr. Ahmet KOYU
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.

Üye : Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

Üye : Prof. Dr. Meral ÖNCÜ
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.

Üye : Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nejdet ADANIR

Enstitü Müdürü

BEYAN

“C vitamini ve Aspirin, mısır şurubu (fruktoz) tüketiminin oluşturduğu organ hasarlarına karşı koruyucu olabilir mi?” adlı Doktora tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Şükriye YEŞİLOT

İmza

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK

İmza

ÖNSÖZ

Bu tezin deneysel aşaması Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları ve Tıp Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHATAM)'nin hayvan ve laboratuvar imkanları kullanılarak tamamlanmıştır. Deneysel sonuna biyokimyasal incelemeler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında, histolojik incelemeler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmamda; öncelikle danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ekrem Çiçek'e, tez konumun belirlenmesinden sonuçlarının değerlendirilmesine kadar destek ve önerilerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Kaya Özer'e, tezimin her aşamasında verdiği destek ve yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Halil Aşçı'ya, deney aşamasında ve sonrasında beni yalnız bırakmayan Arş. Gör. F. Nihan Cankara'ya, tezimin biyokimyasal analizlerindeki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Dr. Birsen Dağdeviren ve Prof. Dr. Fatih Gültekin'e, Histolojik incelemeler için Arş. Gör. İ. Aydın Candan, Prof. Dr. Meral Öncü ve tüm histoloji ve embriyoloji anabilim dalında görevli arkadaş ve dostlarıma, tezimin istatistiksel değerlendirmelerinde destek olan Uzman Fatma Esin Kurt'a tezimin başlangıcından bu yana manevi desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 3102-D-12 proje numarası ile desteklenmiştir.

Şükriye YEŞİLOT
Isparta, 2014

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| KABUL ve ONAY SAYFASI | ii |
| BEYAN | iii |
| ÖNSÖZ | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ | vii |
| TABLOLAR DİZİNİ | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| RESİMLER DİZİNİ | x |
| GRAFİKLER DİZİNİ | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu | 3 |
| 2.1.1. Fruktoz ve Fruktoz Metabolizması | 3 |
| 2.1.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Üretimi | 5 |
| 2.1.3. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Sağlık Üzerine Etkileri | 8 |
| 2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı | 11 |
| 2.2.1. Tanımlama ve Önemi | 11 |
| 2.2.2. Etiyolojisi | 12 |
| 2.2.3. Patogenezi | 13 |
| 2.2.3.1. Çift Vuruş Teorisi | 14 |
| 2.2.4. Biyokimyasal Bulgular | 17 |
| 2.2.5. Histopatolojik Bulgular | 18 |
| 2.2.6. Tedavi | 20 |
| 2.2.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) ve Fruktozla İlişkisi ... | 20 |
| 2.3. Nonalkolik Yağlı Pankreas Hastalığı | 21 |
| 2.4. ASPİRİN (Asetil Salisilik Asit) | 24 |
| 2.5. C Vitamini (Askorbik Asit) | 27 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 30 |
| 3.1. Gereç | 30 |
| 3.1.1. Deney Hayvanları | 30 |
| 3.1.2. Kullanılan İlaç ve Kimyasallar | 30 |
| 3.2. Yöntem | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.1. Deney Planı..... | 30 |
| 3.2.2. Biyokimyasal Çalışmalar..... | 32 |
| 3.2.3. Doku Takip Çalışmaları..... | 34 |
| 3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme..... | 35 |
| 4. BULGULAR..... | 36 |
| 4.1. Biyokimyasal Bulgular..... | 36 |
| 4.1.1. Bazal ve Haftalık Ağırlık Ölçümleri..... | 36 |
| 4.1.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri, Lipid Profili, Açlık Kan Glukozu ve İnsülin Düzeyleri..... | 36 |
| 4.1.3. Açlık Kan Glukozu, İnsülin Düzeyleri ve HOMA-IR (İnsülin Direnci).. | 40 |
| 4.1.4. Serum TNF- α Düzeyleri..... | 44 |
| 4.1.5. Serum Amilaz Düzeyleri..... | 44 |
| 4.1.6. Serum Lipaz Düzeyleri..... | 45 |
| 4.1.7. Karaciğer Dokusundaki TAS - TOS Düzeyleri..... | 45 |
| 4.1.8. Karaciğer Dokusundaki OSI Düzeyleri..... | 47 |
| 4.1.9. Pankreas Dokusundaki TAS - TOS Düzeyleri..... | 47 |
| 4.1.10. Pankreas Dokusundaki OSI Düzeyleri..... | 49 |
| 4.2. Histolojik Bulgular..... | 49 |
| 4.2.1. Karaciğer Doku Kesitlerinin Histopatolojik Bulguları..... | 49 |
| 4.2.2. Pankreas Doku Kesitlerinin Histopatolojik Bulguları..... | 57 |
| 5. TARTIŞMA..... | 64 |
| SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 71 |
| ÖZET..... | 72 |
| ABSTRACT..... | 73 |
| KAYNAKLAR..... | 74 |
| EKLER..... | 84 |
| BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK..... | 84 |
| ETİK KURUL KARARI..... | 85 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 86 |

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------------------------|--|
| ATP | : Adenosin trifosfat |
| YFMŞ | : Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) |
| VLDL | : Çok düşük dansiteli lipoprotein |
| TG | : Trigliserit |
| NAYKH | : Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı |
| FFA | : Serbest yağ asitleri |
| IRS-1 | : İnsülin reseptör substrat 1 |
| TNF-α | : Tümör nekroz faktör alfa |
| NASH | : Nonalkolik steatohepatit |
| NAYK | : Nonalkolik yağlı karaciğer |
| MDA | : Malondialdehit |
| NFκB | : Nükleer faktör kapa beta |
| IKK- β | : İnhibitör kapa kinaz beta |
| PPARα | : Proliferatör aktive edici protein alfa |
| AST | : Aspartat aminotransferaz |
| ALT | : Alanin aminotransferaz |
| LDH | : Laktat dehidrojenaz |
| GDH | : Glutamat dehidrojenaz |
| ISD | : İzositrat dehidrojenaz |
| MDH | : Malat dehidrojenaz |
| ADH | : Alkol dehidrojenaz |
| ALP | : Alkali fosfataz |
| GGT | : Glutamil transpeptidaz |
| ANA | : Anti nükleer antikor |
| AMA | : Anti mitokondriyal antikor |
| ASMA | : Anti düz kas antikorlarından |
| NAYPH | : Nonalkolik yağlı pankreas hastalığı |
| NASP | : Nonalkolik steatopankreatit |
| PL | : Pankreatik lipomatozis |
| PS | : Pankreatik Steatoz |
| ROS | : Reaktif oksijen türleri |

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tercih edilme sebepleri | 8 |
| Tablo 2. Deney planı | 31 |
| Tablo 3. Gruplara ait rat ağırlıkları | 36 |
| Tablo 4. Gruplara ait Glukoz, İnsülin ve HOMA indeksi, AST, ALT, ALP, GGT, Kolesterol, Trigliserid düzeyleri | 43 |
| Tablo 5. Karaciğer dokularının histolojik skorlaması | 51 |
| Tablo 6. Pankreas dokularının histolojik skorlaması | 58 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Karaciğerde Fruktoz ile Glukoz metabolizmasının karşılaştırılması..... | 4 |
| Şekil 2. Yüksek fruktozlu mısır şurubu üretim akım şeması. | 7 |
| Şekil 3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) oluşum mekanizması..... | 14 |
| Şekil 4. Alkole bağlı olmayan steatohepatit oluşumunda karaciğer, yağ dokusu ve dolaşımdaki TNF- α , serbest yağ asitleri ve insülin direnci ilişkisi. | 17 |
| Şekil 5. Aspirinin kimyasal yapısı. | 25 |
| Şekil 6. C Vitamininin kimyasal yapısı | 27 |

RESİMLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Resim 1. Normal ve yağlanmış karaciğer (80)..... | 19 |
| Resim 2. Yağlanmış ve nekrozlu karaciğer (80)..... | 19 |
| Resim 3. (K) grubu karaciğer doku kesiti, portal alan (H-E, x20)..... | 52 |
| Resim 4. (K) grubu karaciğer doku kesiti, sentral ven (beyaz ok) (H-E, x20)..... | 52 |
| Resim 5. (F) grubu karaciğer doku kesiti, makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma (beyaz oklar), hepatositlerde granüler dejenerasyon ve piknotik çekirdekli hücreler (siyah ok), Sinüzoidal dilatasyon ve dejenerasyon (sarı ok) görülmektedir (H-E, x40)..... | 53 |
| Resim 6. (F) grubu karaciğer doku kesiti; makroveziküler ve mikroveziküler yağlanmalar (beyaz ok), Vasküler konjesyon ve hemoraji (siyah ok)(H-E x20)..... | 53 |
| Resim 7. (F+A) grubu karaciğer doku kesiti; hepatositler arasındaki sinüzoidal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (H-E x40)..... | 54 |
| Resim 8. (F+A) grubu karaciğer doku kesiti; vasküler konjesyon ve hemoraji (beyaz ok) (H-E x40)..... | 54 |
| Resim 9. (F+C) grubu karaciğer doku kesiti; hepatositler arasındaki sinüzoidal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (beyaz ok) (H-E x40)..... | 55 |
| Resim 10. (F+C) grubu karaciğer doku kesiti; vasküler konjesyon ve hemoraji (beyaz ok) (H-E x20)..... | 55 |
| Resim 11. (F+A+C) grubu karaciğer doku kesiti; mikroveziküler yağlanmalar (beyaz ok), (H-E x40)..... | 56 |
| Resim 12. (F+A+C) grubu karaciğer doku kesiti; vasküler konjesyon ve hemoraji (beyaz ok), Sinüzoidal dilatasyon ve dejenerasyon (sarı ok) görülmektedir (H-E x40)..... | 56 |
| Resim 13. (K) grubu pankreas doku kesiti; ekzokrin pankreas bölgesi (H-E x20)..... | 59 |
| Resim 14. (K) grubu pankreas doku kesiti; ekzokrin ve endokrin (Langerhans adacığı) pankreas bölgesi (H-E x20)..... | 59 |
| Resim 15. (F) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), Ekzokrin bölgede yağ doku artışı (siyah ok), Bağ dokusundaki damarlarda konjesyon (sarı ok) (H-E x10)..... | 60 |
| Resim 16. (F) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), ekzokrin bölgede yağ doku artışı (siyah ok) (H-E x20)..... | 60 |
| Resim 17. (F+A) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), ekzokrin bölgede yağ doku artışı (siyah ok) (H-E x20)..... | 61 |
| Resim 18. (F+A) grubu pankreas doku kesiti; bağ dokusundaki damarlarda konjesyon ve proliferasyon (sarı ok) (H-E x20)..... | 61 |
| Resim 19. (F+C) grubu pankreas doku kesiti; Ekzokrin bölgede fibrozis (mavi ok), İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok) (H-E x20)..... | 62 |

| | |
|--|----|
| Resim 20. (F+C) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), ekzokrin bölgede yağ dokusu (siyah ok), konjesyon ve hemoraji (sarı ok) (H-E x40)..... | 62 |
| Resim 21. (F+A+C) grubu pankreas doku kesiti (H-E x10)..... | 63 |
| Resim 22. (F+A+C) grubu pankreas doku kesiti, Bağ dokusu septalarında fibrozis ve yağ doku artışı (siyah ok) (H-E x20)..... | 63 |

GRAFİKLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Grafik 1. Gruplar arası kolesterol düzeyi..... | 37 |
| Grafik 2. Gruplar arası AST düzeyi..... | 37 |
| Grafik 3. Gruplar arası ALT düzeyi..... | 38 |
| Grafik 4. Gruplar arası ALP düzeyi..... | 38 |
| Grafik 5. Gruplar arası GGT düzeyi | 39 |
| Grafik 6. Gruplar arası trigliserid düzeyi..... | 40 |
| Grafik 7. Gruplar arası glukoz düzeyi..... | 40 |
| Grafik 8. Gruplar arası insülin düzeyi..... | 41 |
| Grafik 9. Gruplar arası HOMA-IR düzeyi..... | 42 |
| Grafik 10. Gruplar arası TNF alfa düzeyi..... | 44 |
| Grafik 11. Gruplar arası amilaz düzeyi..... | 45 |
| Grafik 12. Gruplar arası lipaz düzeyi..... | 45 |
| Grafik 13. Gruplar arası karaciğer TAS düzeyi | 46 |
| Grafik 14. Gruplar arası karaciğer TOS düzeyi | 46 |
| Grafik 15. Gruplar arası karaciğer OSI düzeyi | 47 |
| Grafik 16. Gruplar arası pankreas TAS düzeyi..... | 48 |
| Grafik 17. Gruplar arası pankreas TOS düzeyi..... | 48 |
| Grafik 18. Gruplar arası pankreas OSI düzeyi..... | 49 |

1. GİRİŞ

Mısır şurubu, gıdaların raf ömrünü uzatması, daha tatlı olması, kurumayı önlemesi, geç kristalleşmesi, fermantasyona uygun olması, özgün tadı maskeleyememesi ve daha ucuz olması nedeniyle üreticiler tarafından sukroz ve glukoz şuruplarına tercih edilmektedir (1). İşlenmiş hazır gıdalar içindeki fruktoz, mısır nişastasından elde edilen kimyasal bir şeker olup; araştırmalar, günlük gereksinimin üzerinde şekerli ve yağlı gıda tüketilmesi ve fiziksel aktivite azlığının metabolik sendrom, obezite, karaciğer yağlanması, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişmesine yol açtığını ortaya koymaktadır (2-4).

Besinler içinde alınan fruktoz, hem ATP (Adenosin trifosfat) oluşumuna katkıda bulunur hem de glukoz ve trigliserite dönüştürülür. Fruktozun, glukozdan farklı olarak, doğrudan yağ asitlerine dönüştürülüyor olması önemli bir farklılık yaratmaktadır. Fruktoz metabolizması, ilk aşamada insüline bağımlı olmadığı için ve kan glukoz düzeyini hızlı yükseltmediğinden, diyabetli hastalara tavsiye edilmiş; fakat araştırmalarla fruktozun çok ciddi olumsuz metabolik etkileri ortaya çıkınca görüşler tersine dönmüştür (5). Deney hayvanlarında fruktoz, glukoz ve sukroz ile beslenmenin etkisi karşılaştırıldığında; fruktozun insülin direnci, trigliserit artışı ve karaciğer yağlanması oluşturunca etkilerinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Fruktoz ile yapılan hayvan çalışmalarında, ağırlık artışı genelde söz konusu olmamaktadır (5, 6).

Yapılan çalışmalar ile fruktozun kanser hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Kronik olarak fruktoz tüketimi pankreas kanseri başta olmak üzere pek çok organ kanseri gelişmesini tetiklemektedir (7-9). Görüldüğü üzere fruktozdan zengin nişasta bazlı şekerin (yüksek fruktozlu mısır şurubu) pek çok zararlı etkileri bulunmaktadır. Son yapılan çalışmalarla organ hasarlarında prostaglandin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin ve oksidanların sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. Mısır şurubunun uzun süreli kullanımına bağlı meydana gelen zararlarına bu mediyatör ve oksidanların katkısının olduğu konusunda çalışmalar bulunmaktadır (10). Bu nedenle günümüzde gıda endüstrisinde kullanılan mısır şurubunun zararlı etkilerini inflamatuvar mediyatörleri inhibe eden maddeler prostaglandin inhibitörü aspirin (11) gibi ve/veya antioksidanlarla (C

vitamini) (12) azaltmanın mümkün olacağı ve bu çalışmanın insan sağlığına katkısı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda mısır şurubu verilerek gelişecek çeşitli organ hasarlarına (karaciğer ve pankreas) karşı C vitamini ve Aspirin'in koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

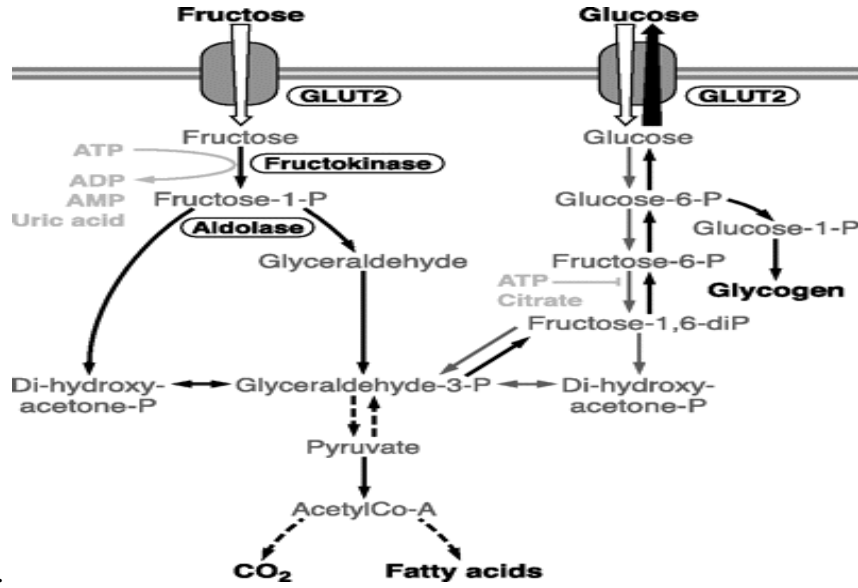
2.1.1. Fruktoz ve Fruktoz Metabolizması

Fruktoz, yapısal olarak glukoz ile aynı kimyasal formüle sahip ($C_6H_{12}O_6$), ancak glukozda birinci karbondaki aldehid grubu yerine ikinci karbonunda keto grubu bulunduran bir monosakkarittir. Günlük diyetle alınan fruktoz kaynakları şeker kamışından elde edilen sakkaroz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, meyveler ve baldır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS:YFMŞ); mısırdan elde edilen nişasta hidrolizatının içerdiği glukozun, enzimler yardımıyla değişen oranlarda fruktoza çevrildiği bir üründür. En yaygın kullanılan formlarının HFCS-55 (% 55 fruktoz, % 41 glukoz, % 4 glukoz polimerleri) ve HFCS -42 (% 42 fruktoz, % 53 glukoz, % 5 glukoz polimerleri) olduğu bilinmektedir (13).

Diyetle alınan fruktoz, spesifik bir fruktoz taşıyıcısı olan GLUT5 yolu ile barsak hücrelerine alınır. Glukozun aksine bu işlem sodyum bağımlı değildir ve enerji gerektirmez. Barsak hücrelerine alınan fruktoz daha sonra enterositin basolateralindeki GLUT2 taşıyıcıları üzerinden kana verilir. Enterosit içinde fruktozun bir kısmı laktata dönüşürken, bir kısmı ise trioz fosfatlar üzerinden glukozla çevrilmektedir (14). Kana geçen fruktozun temel hedef organı karaciğer olup, vücuda alınarak emilen ve kana geçirilen fruktozun metabolize olduğu organ yine karaciğerdir (15).

Fruktozun hepatik metabolizması glukozdan oldukça farklıdır. Fruktoz karaciğerde fruktokinaz enzimi ile metabolize olurken; glukozun karaciğerdeki fosforillenmesi hepatik glukokinaz enzimi ile gerçekleştirilir. Şekil 1'de karaciğerdeki glukoz ve fruktoz metabolizması özetlenmektedir.

Karaciğerde glukoz öncelikle glukokinaz ile glukoz-6-fosfata fosforile olup; fruktoz-6-fosfat ve sonrasında fruktoz 1,6-bifosfata dönüştürülür. Bu dönüşümün hızı, ATP ve sitrat tarafından inhibe edilebilen ve glikolizin temel hız kısıtlayıcı enzimi olan fosfofruktokinaz tarafından düzenlenir. Fruktoz 1,6-bifosfat, Krebs döngüsüne girmeden hemen önce piruvata dönüştürülür. Glukozun piruvata hepatik dönüşümü insülin tarafından düzenlenir (16).



Şekil 1. Karaciğerde Fruktoz ile Glukoz metabolizmasının karşılaştırılması (16).

Glukozun karaciğerdeki metabolize edilme sürecine ters olarak, fruktozun trioz-fosfata dönüşümü insülden bağımsız olarak gerçekleşen hızlı bir süreçtir. Fruktoz glikolizin temel düzenleyici basamağı yani fosfofruktokinaz basamağını atlar ve glikolitik yola girer (17).

Fruktoz karaciğerde fruktokinaz enzimi ile fosforile edilerek fruktoz-1-fosfata dönüştürülür. Bu molekülden gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat üretilir. Bu üç karbonlu moleküller daha sonra, glukoneogenez ile glukozu veya de novo trigliserid (TG) sentezine yönlendirilir. Fruktoz metabolizmasının bu özelliği glukoz metabolizmasına tamamen zıttır (18). Glukozdan TG üretilmesi metabolik bazı süreçlerle kontrol altında tutulur. Bu mekanizmalar, glukozdan glikojen üretimi, üç karbonlu glikoliz ürünlerinden yağ asiti yerine glukoneogenez ile yeniden glukoz sentezlenmesi ve en önemlisi bu metabolik yolun hız kısıtlayıcı enzim olan fosfofruktokinaz enzimi ile kontrol edilmesidir. Fruktozdan fruktoz-1-fosfatın oluşum basamağı, hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz enziminden bağımsızdır ve fruktoz kaynaklı ara metabolitler direkt olarak bu enzimden sonra gelen glikoliz basamaklarına dahil olur. Bu nedenle fruktoz kaynaklı üç karbonlu moleküller eninde sonunda gliserol ve yağ asiti sentezi için kullanılır ve TG oluşumuna neden olur. Fruktoz metabolizmasının hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz basamağını pas geçmesi, temel anabolik hormon olan insülin ile düzenlenen glikojen ve yağ depolanmasının düzenini bozar ve metabolizmayı bulandırır (19). Üretilen TG karaciğer tarafından

çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak paketlenir ve kana verilir. VLDL kanda bulunduğu süre içerisinde lipoprotein lipaz tarafından non-esterifiye yağ asitlerine ve monoaçıl gliserole hidrolize edilir. Yağ dokusu bu ara ürünleri alarak yeniden TG sentezler ve depo eder. Bu metabolik süreç nedeni ile yüksek düzeyde fruktoz tüketimi kan yağ asiti düzeylerini yükseltir ve insülin bağımsız yağ depolanmasına neden olarak şişmanlığa yol açar.

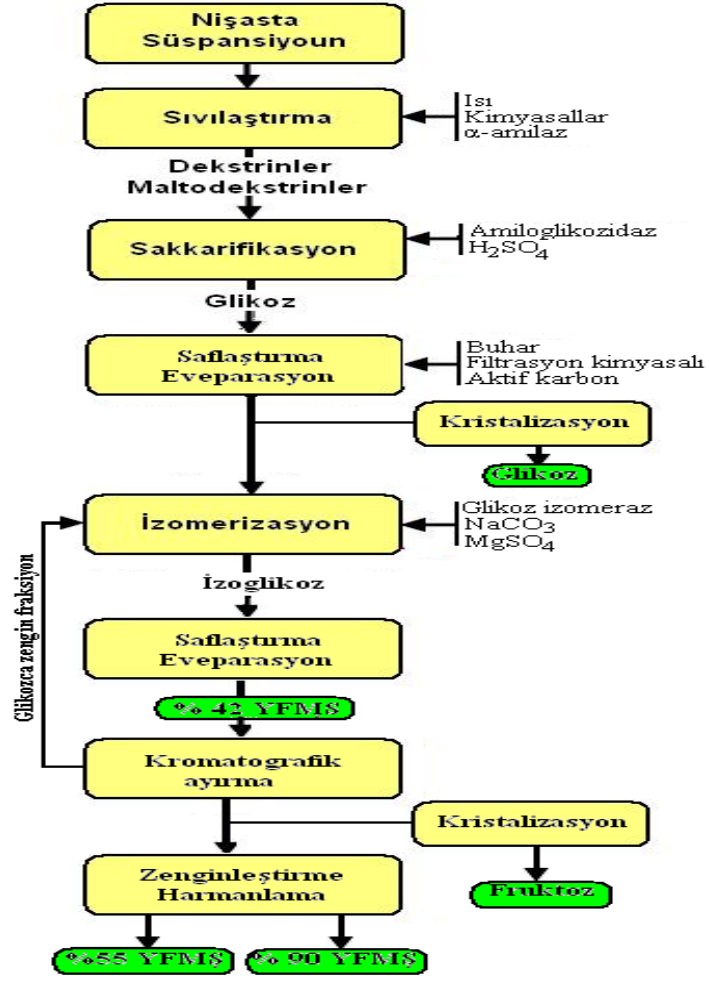
Fruktozdan üretilen trioz-fosfatın küçük bir kısmı piruvata dönüştürülerek CO₂ ve suya okside olur. Diğer küçük bir kısmı ise laktata dönüştürülerek dolaşıma salınır (20). Fruktozdan oluşan trioz-fosfatın çok büyük bir kısmı ise glukoneogenez ile glukoz ve glikojene dönüştürülür (21). Fruktozdan arta kalan karbon yapı temelde yağ asitlerine dönüştürülmektedir. Fruktozun yağ asidi reesterifikasyonu ile VLDL-trigliserit sentezini destekleyerek hepatik lipid oksidasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (22). Böylece, fruktoz hızla ve hiçbir kontrol mekanizması olmadan glukoz, glikojen, laktat, piruvat oluşumuna neden olabilmektedir. Bu yolağın düzenlenmesindeki yetersizlik, karaciğerde çok düşük dansiteli lipoproteinlere (VLDL) dönüşen büyük miktarda trigliserit sentezi ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte fruktozun vücutta metabolik olarak kullanılması, yani fruktozun karbon atomlarının temel ürünlerine dönüşümü bireyin beslenme ve endokrin durumu tarafından etkilenmektedir (23). Fruktozun üç karbonlu yapılara dönüşümünden sonra geçen sürecin glukoz ile çok benzer olduğu bilinmektedir. Vücutta pozitif enerji dengesi olduğu durumlarda fruktozun da glikojene dönüştüğü bilinmektedir. Diğer yandan glukoz karaciğerde temel olarak glikojen olarak depolanır ancak yüksek glukoz seviyelerinin de gliserol-3-fosfat yapımını ve böylece hepatik trigliserit yapımını arttırdığı bilinmektedir (24).

Genellikle santral sinir sisteminin enerji kaynağı olarak glukoz kullanmakla birlikte, az miktarda fruktoz da kullandığı bilinmektedir (25). Fruktoz sperm motilitesi için önemli bir unsur olup, erkek tipi infertilite vakalarının bir kısmı seminal sıvıdaki düşük fruktoz düzeyleri ile ilişkilidir (26, 27).

2.1.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Üretimi

Yüksek fruktozlu mısır şurubu genelde mısır nişastasının, kimyasal ve enzimatik hidroliz teknikleri kullanılarak sıvılaştırma, parçalama ve izomerizasyon

aşamaları sonucu üretilmektedir. Üretimde mısır nişastasını basit şekerler olan glukoz ve fruktoza dönüştürmek için üç farklı enzim kullanılmaktadır. İlk olarak alfa amilaz enzimi vasıtasıyla uygun ortamda nişasta granülleri hidrolize edilerek dekstrin zincirlerine parçalanır. Daha sonra glukoamilaz enzimi ile dekstrin zincirleri bireysel dekstrin moleküllerine ve en son glikoz, izomeraz enzimi ile fruktoza dönüştürülmektedir. Hidroliz işleminde asit de kullanılabilir. Kompleks bir damıtma ve kombine prosesten sonra farklı fruktoz içerikli (% 42, % 55 ve % 90) şuruplar elde edilmektedir. İlk olarak dekstrozun enzimler ile izomerleştirilmesi sonucunda % 42'lik fruktoz şurubu üretilmektedir. Daha sonra bu şurup fruktozu tutan kolonlardan geçirilerek % 90'lık yüksek fruktozlu şurup ve tekrar % 42'lik şurup ile karıştırılarak % 55 fruktozlu mısır şurubu elde edilmektedir. Ayrıca bu şuruptan kristalizasyon işlemi ile kristalize fruktoz da üretilebilmektedir. Genellikle, doğal tadın korunmasının ve orta seviyede bir tatlılığın arzu edildiği gıdalar ile konservelelerde % 42'lik; alkolsüz içecekler, dondurma ve tatlılarda % 55'lik ve çok az bir tatlandırıcı ile yüksek şeker tadının istendiği gıdalarda % 90'lık fruktoz şurubu kullanılmaktadır. Mısır nişastasından yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) üretim akım şeması şekil 2'de gösterilmiştir (28) .



Şekil 2. Yüksek fruktozlu mısır şurubu üretim akım şeması (28).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu, Amerika Birleşik Devletlerinde 1970'lerin başlarında ilave bir tatlandırıcı olarak tanıtılmış; meşrubat, meyveli içecek, kurabiye ve diğer işlenmiş yiyecekleri tatlandırmada kullanılmıştır. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun sofr şekerine göre raf ömrü ve maliyetle ilgili bazı avantajları olduğu için gıda sektöründe, kullanımı en fazla artan gıda katkıdır. Bu süreçte sukroz yani mısır nişastası kullanımı ise belirgin bir şekilde azalmıştır (29).

Tablo 1. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tercih edilme sebepleri (29).

-
- Daha tatlı
 - Nemlendirme özelliği
 - Renk ve tat geliştirme
 - Donma noktasına düşme
 - Osmotik kararlılık
 - Pek çok ürün ile kolay karışabilme
 - Yiyeceklere ve meşrubatlara uygulanan hem fiziksel hem fonksiyonel özelliklere katkı sağlama
 - Glukoz ile aynı enerji yüküne sahip olma
 - Glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmaması (ikinci acıkma hissini öne çeker, daha çok tüketilir)
 - Raf ömrü uzun
 - Maliyeti az
 - Sukrozdan daha güçlü bir tatlandırıcı (Sukroz 100 birim, fruktoz 173 birim, glukoz 74 birim tatlılığa sahip)
-

2.1.3. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Sağlık Üzerine Etkileri

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS), daha ekonomik ve ürün kalitesi bakımından daha fonksiyonel olduğu için, özellikle 1980'den sonra, işlenmiş gıdalarda önemli derecede sakkarozun yerini almaya başlamıştır. Buna paralel olarak da insanların günlük tükettiği fruktoz miktarı önemli derecede artmıştır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde, günlük fruktoz tüketim miktarının çocuklarda yaklaşık 55 g ve gençlerde 73 g olduğu bildirilmektedir (30).

Günlük diyetle, doğal olarak alınan serbest fruktoz enerjisi alımının bir kısmını oluşturmaktadır. Diyetle meyve ve bal ile alınan fruktoz, YFMS'undan alınan fruktoz ile aynı olumsuz metabolik etkiye sahip olmamaktadır. Çünkü kimyasal olarak aynı yapıya sahip olsalar da, YFMS'undaki fruktoz ile meyve ve balda doğal olarak bulunan fruktoz aynı değildir (5). YFMS'undaki fruktoz serbest iken, meyvelerde doğal olarak bulunan fruktoz diğer şekerlere bağlıdır ve lifli maddeler, yağ asitleri, vitaminler ve mineralleri içeren kompleks bir yapının parçasıdır. Meyvelerdeki fruktozun çoğu L-fruktoz formunda iken YFMS'unda farklı bir izomer olan D-fruktoz formunda bulunmaktadır. Bu nedenle, YFMS'undaki fruktoz krep siklusunda enerji üretiminden ziyade karaciğerde trigliserit ve vücut yağına dönüşmektedir (31).

Hazır gıda üreticilerinin kullandıkları mısır kaynaklı fruktoz, insan sağlığı için önemli bir tehlike haline gelmiştir. Fruktoz, glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmaz. Bu nedenle yüksek fruktoz içeren hazır yiyecek ve içecekler doyma hissi oluşturmadıkları için daha çok tüketilirler. Son dönemde yapılan çalışmalar gıdalarla alınan fruktoz miktarı ile kalp-damar hastalıkları, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve şişmanlık gibi metabolik hastalıklarla arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (32). Yüksek fruktoz içeren bir diyetin, çeşitli patolojik değişiklikler, oksidatif stres, glikoz intolerans, insülin direnci, tip 2 diyabet, şişmanlık, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu, hatta zararlı etkisinin beyine kadar gidebildiği bildirilmektedir (33).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; 2005 yılı için, fazla kilolu ve şişman insan sayısının 2 milyar olduğu ve 2015 yılında 3 milyara ulaşacağı hesaplanmıştır. Şekerli içecek tüketimindeki artışın yanı sıra içeceklere fruktoz eklenmesi, dünya genelinde yaygınlaşan obezitenin asıl nedeni olarak görülmektedir (34).

YFMŞ'nun sakkarozaya göre daha fazla tercih edilmesinin başlıca nedeni ekonomik olarak daha hesaplı ve fonksiyonel olarak daha üstün özelliklere sahip olmasıdır. Batı ülkelerinde 1970'li yıllarda kişi başına yıllık tüketim yaklaşık 0.5 kg iken bu rakam 2000'li yıllarda 35 kg'ı geçmiştir. Günümüzde tükettiğimiz hazır gıdaların % 40'ından fazlasında YFMŞ kullanılmaktadır (35).

Fruktozun karaciğerde metabolize edilme süreci ile ilgili olarak; yüksek düzeyde fruktoz tüketimi kan yağ asidi düzeylerini yükseltir ve insülin bağımsız yağ depolanmasına neden olarak şişmanlığa yol açar. Yapılan çalışmalar yüksek fruktoz tüketiminin özellikle abdominal bölgede yağ depolanmasına neden olarak kronik hastalık riskini beklenenden daha hızlı yükselttiğini göstermiştir (36).

Yüksek fruktoz tüketiminin olumsuz akut etkileri, uzun dönemde yağ dokusunun artmasına ve daha fazla enerji alınmasına neden olarak bireylerde insülin direnci gelişimini hızlandırır (37). İnsülin direnci, başta metabolik sendrom ve tip 2 diyabet olmak üzere yukarıda bahsedilen tüm kronik hastalıkların patogeneğinde ortak fizyopatolojik süreçtir (38-40).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) obezite ve insülin direnci ile ilişkili olup, ayrıca tip 2 diyabet için zemin hazırlayan bir faktördür. NAYKH'nın

etyolojisi artan intrahepatik yağ, mitokondriyal disfonksiyon ve aşırı fruktoz alımına bağlı obezite ile karakterize edilir (41).

NAYKH'da ciddi karaciğer hasarına ilerlemenin nedenleri halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Patogenezde en çok desteklenen teori insülin direncidir (42). Önerilen bir diğer model ise çift vuruş hipotezidir. Burada birinci vuruş karaciğerde yağ birikimini, ikinci vuruş ise oksidatif stresi ifade eder. Bu yağ birikimi karaciğere zarar veren faktörlere karaciğerin hassasiyetini artırarak steatohepatit ve fibrozis gelişimine neden olur (43).

İnsülin direncinin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının oluşumundaki ilk basamak olan “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinin altında yatan en önemli mekanizmalarından biri serbest yağ asitlerinin fazla miktarda olması ve bu nedenle insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) sinyal iletiminin baskılanmasıdır. Son on yıldaki çalışmalarla, yağ asitlerinin IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu bozduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör substratlarının tirozin fosforilasyonu insülin aksiyonunun genel bir etkisidir; bunun tersine bozulmuş tirozin fosforilasyonu, hızlanmış defosforilasyon ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin direncine yol açacaktır (44-46). Yapılan çalışmalarla “tumor necrosis factor α ” (TNF- α), anjiyotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1, leptin ve kompleman gibi peptid mediyatörler ile insülin direnci arasında ilişki olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (47, 48).

Hazır gıdalarla alınan mısır şurubunun tüketimine bağlı olarak obezitenin ve aşırı kiloluların prevalansındaki artışla beraber NAYKH'nın daha sık karşılaşılan bir hastalık tablosu olarak karşımıza çıkacağı şüphe götürmez bir gerçektir. Günümüzde NAYKH oluşumunda ileri sürülen patojenik hipotezler insülin rezistansını, oksidatif stresi ve pro-inflamatuvar sitokinlerin anormal üretimini içermektedir. Bu durum toplumda önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan metabolik sendrom, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezleri ile örtüşmektedir (43, 49). Bu hastalıklar farklı isim ve klinik tablolarla karşımıza çıksa da patogenezlerindeki birçok ortak nokta nedeniyle birbirlerinden kesin sınırlarla ayırmak mümkün değildir. Hatta günümüzde NAYKH'nın, metabolik sendromun karaciğerdeki belirtisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan birçok araştırma aslında

farklı isimlerle adlandırılan bu hastalıkların patogenezindeki ortak mekanizmaları ortaya çıkarıp, bunlara uygun tedavi yöntemleri geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, fazla kilolu ve şişman kişilerin 10 hafta boyunca günlük enerji gereksiniminin % 25' ini fruktoz ya da glikoz içeren içeceklerden almaları sağlanmıştır. 10 hafta sonunda, her iki gruptaki kişilerde yaklaşık 1.4 kg ağırlık artışı olduğu, fakat fruktozlu içecek alan kişilerin iç organ yağlanmasında daha belirgin bir artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca, fruktozlu içecek tüketen kişilerde açlık kan şekeri, trigliserid ve LDL düzeyinde belirgin bir artma, karaciğerde yağlanma ve insülin duyarlılığında azalma olduğu tespit edilmiştir (3).

Amerika Birleşik Devletleri içinde yapılan 14 bölge çalışmasının 7'sinde, düzenli meşrubat tüketiminin çocuklarda kilo artışına neden olduğu saptanmıştır (2). Uzun süreli ve çok sayıda kişinin dahil edildiği çalışmalarda, şekerli içecek tüketenlerde kilo artışı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, karaciğer yağlanması ve hipertansiyon görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (50-52).

2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.2.1. Tanımlama ve Önemi

Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili fonksiyonları; yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, fosfolipid sentezi, lipoproteinlerin sentezi, keton cisimlerinin sentezi, kolesterol biyosentezi, safra asitlerinin ve safranin oluşturulmasıdır.

Karaciğer yağlanması, plazmada serbest yağ asitleri artışı ve lipoprotein sentezinde defekt sonucu oluşur. Plazmada serbest yağ asidi artışı, açlıkta ve diyabetes mellitusta olduğu gibi yağ dokuda lipolizin artıp trigliserid sentezinin azalışına ve aşırı yağlı diyetle beslenmede olduğu gibi ekstrahepatik lipoprotein lipaz aktivitesinin artışıyla bağlıdır.

Plazmada artan yağ asitleri, kalp ve iskelet kası tarafından alınarak enerji oluşturmada veya karaciğer tarafından alınarak endojen trigliseridleri ve bunlardan da VLDL'leri oluşturmada kullanılırlar. Karaciğerde VLDL üretimi trigliserid

üretiminden az olduğunda trigliseridler karaciğerde birikirler ve karaciğer yağlanması olur (53).

İlk olarak 1980 yılında, Mayo Klinik'ten Ludwig ve arkadaşları, alkol kullanmamış olmasına rağmen karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan ve histopatolojik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığında görülen bulguları içeren 20 hastalık bir vaka takdimi sunmuş ve bu tabloyu da nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlamışlar (54). 1986 yılında, hastalığın geniş bir patolojik spektruma sahip olduğunun görülmesi ve NASH tanısının bazı özel histopatolojik kriterleri gerektirmesi nedeniyle, karaciğer yağlanması ile seyreden birçok tablo bu tanımın kapsamı dışında kalmış ve isimlendirmeden doğan önemli karışıklıkların yaşanmasına neden olmuştur. Bu karışıkları azaltmak için kullanılan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) en çok tercih edilen tanımlama olmuştur (55).

Karaciğer ağırlığının % 5'den fazlasının yağ olması, karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır. Alkol alımı olmamasına rağmen karaciğer yağlanmasının olması nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH=NAFLD) olarak kabul edilmektedir. Alkolik olmayan kavramı için uzlaşma olmamakla birlikte, son dönemde kadınlar için 20 gram/gün, erkekler için 30 gram/gün, sınır kabul edilmektedir. Nonalkolik karaciğer yağlanması olmasına rağmen, histopatolojik olarak nekroinflamasyon bulgularının olmaması nonalkolik karaciğer yağlanması ya da basit steatoz olarak isimlendirilir. Nonalkolik karaciğer yağlanması ile birlikte nekroinflamasyonun birlikteliği nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilir (56).

2.2.2. Etiyolojisi

Nonalkolik yağlı karaciğer (NAYKH) hastalığı ile en fazla birlikte görülen hastalıklar; obezite, tip 2 diyabet ve hiperlipidemidir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda obez hastalarda NAYKH sıklığı % 30-100 arasında bulunmuştur. İleri yaş grubunda NAYKH daha çok diyabetik ve hiperlipidemik obez kadınlarda tanımlanmıştır. Bunun yanında tip 1 diyabetli çocuklarda da NAYKH sıklığının arttığı gösterilmiştir. Kilo kaybettirmek için jejunum-ileal "by-pass" yapılanlarda, bazı ilaçların kullanılması sonrasında, doğuştan ve edinsel metabolik hastalıklarda ve viral enfeksiyonlarda da yağlı karaciğer hastalığı görülebilmektedir (57).

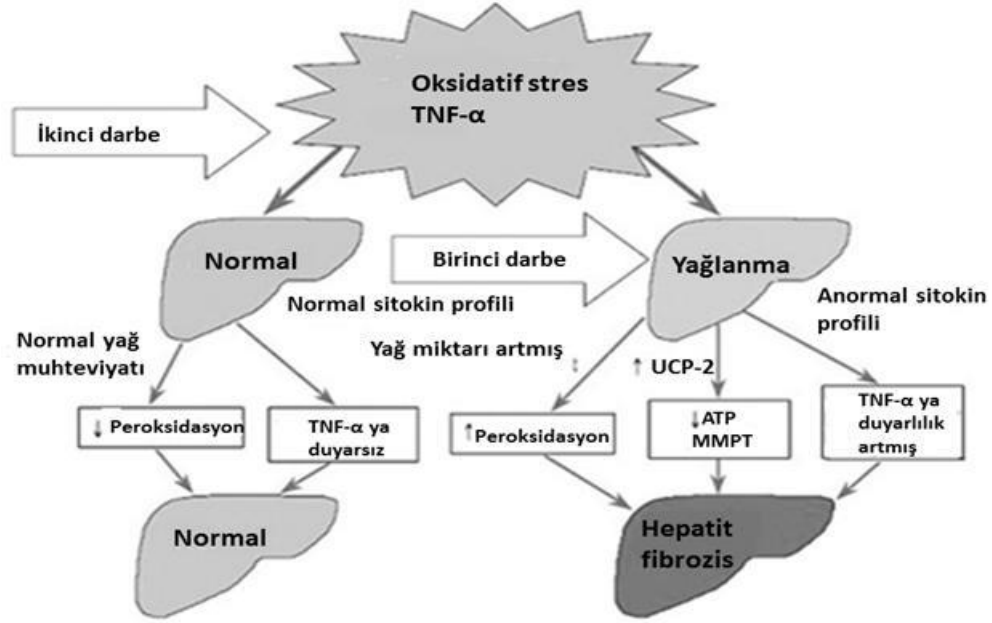
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; temel olarak metabolik sendrom ile karakterize olan obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi özellikler ile ilişkilidir. Hastalığın seyri; asemptomatik yüksek karaciğer enzim düzeylerinden karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlarla birlikte siroza kadar farklılıklar gösterir (58).

2.2.3. Patogenezi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) oluşumu tam olarak ortaya konamamıştır. Yağlanma, steatohepatit, ilerleyici karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi muhtemelen uygun genetik alt yapıda birden fazla metabolik bozukluklar sonucunda gerçekleşmektedir. Hastalığın mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla beraber; insülin direnci ve hiperinsülineminin hastalığın oluşumunda önemli rollerinin olduğunu düşündürmektedir (59).

Günümüzde NAYKH patogenezinde geçerli olan Day ve James tarafından öne sürülen çift vuruş (two hits) hipotezidir. Bu hipoteze göre ilk vuruş steatozu oluştururken, ikinci vuruş nekroinflamatuvar sürecin başlaması ve NASH gelişimini oluşturmaktadır (43).

Yağlı karaciğer hastalığının temel bulgusu hepatositlerdeki yağ birikimidir. Yağlama ile neticelenen hastalık sürecinde (birinci darbe) belirleyici olan insülin direncidir (60). İnflamasyon ve fibrozise neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial işlev bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur (61, 62). Bu patogenezi modeli çift darbe (two hits) hipotezi olarak bilinmektedir (63).



Şekil 3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) oluşum mekanizması (63).

Hastalıkta ilk vuruş olarak hepatositlerde yağlanma gerçekleşir ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma en yaygın 3. zonda olmak üzere makroveziküler şekildedir ve hastalığın şiddetli durumlarında yağlanma yaygın da olabilir (64, 65). Sonrasında ikinci vuruş gerçekleşir ve hepatosit hasarı, inflamasyon sonunda da karaciğerde fibrozisi gelişir.

2.2.3.1. Çift Vuruş Teorisi

İlk Vuruş (Hepatosteatoz Gelişimi)

Diyetle alınan yağ asitleri barsaklardan emilerek şilomikronlar aracılığı ile dolaşıma geçer. Şilomikronlar dışında başka bir yağ asidi kaynağı da yağ dokudan lipoliz ile serbestleşen yağ asitleridir. Karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri karaciğerde ya sentezde (fosfolipid, trigliserid, kolesterol esterleri sentezi) ya da mitokondriyal, peroksizomal veya mikrozomal oksidasyonlarda kullanılır. Orta ve uzun zincirli yağ asitleri mitokondriyal, çok uzun zincirli yağ asitleri ise peroksizomal beta oksidasyona uğrar. Hepatositlerde sentezlenen trigliserid ve kolesterol esterleri VLDL molekülü halinde dolaşıma verilir. Normalde karaciğerdeki lipidlerin miktarı karaciğer ağırlığının % 5'ini geçmez. Bunlar içerisinde de trigliseridler, fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri bulunur.

Yağlanma ile birlikte hem lipidlerin miktarı hem de dağılımda trigliseride düşen pay artar.

Patogeneizde birçok mekanizma rol almakla birlikte, bunların başını insülin rezistansı çekmektedir. İnsülin iskelet kası ve yağ hücrelerine glukoz girişini artırır, karaciğerde glikojen sentezini artırır ve glikoneogenezisi inhibe eder. Bir başka önemli etkisi de hormon duyarlı lipaz aracılığı ile lipolizi inhibe etmesidir. İnsülin rezistansında asıl mekanizma ise postreseptör yolaklardaki bozukluklardır. İnsülin reseptör substrat 1 (IRS-1), insülinin hücre içi etkilerinden sorumlu önemli bir proteindir ve bunun tirozin fosforilasyonu ile intraselüler sinyal ileti yolları aktiflenir. IRS-1'in tirozin fosforilasyonundaki bozukluk ya da defosforilasyonu ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin rezistansını doğuracaktır (46). Prosese katılan TNF α , rezistin, leptin, adiponektindeki azalma, anjiotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 insülin rezistansı gelişiminde rol alan moleküllerdir (47, 48).

Renin-anjiotensin aldosteron sistemi insülin rezistansında önemli bir modülatör olup, anjiotensin II antagonistleri ile NAYK'li hastalarda yapılmış çalışmalarda karaciğer fonksiyon testleri ve insülin rezistansındaki iyileşme gösterilmiştir (66). İnsülin rezistansı ile birlikte karaciğer ve kas dokusuna glukoz girişi azalır, glukojenoliz ve glikoneogenez artar. Bunların sonucu oluşan hiperglisemidir ve oluşan bu karbonhidrat fazlası serbest yağ asitlerine çevrilmektedir. Ayrıca insülin rezistansı ile lipoliz üzerindeki inhibitör etki de ortadan kalkar ve artan lipoliz ile de serbest yağ asitleri açığa çıkar. İnsülin rezistansının sonucu patogeneze, karaciğere sunulan yağ asitleri miktarındaki artış olarak yansır. Karaciğere gelen fazla miktardaki yağ asitleri ya esterifikasyon ile trigliserid ve VLDL sentezinde ya da beta oksidasyonda kullanılır. Oksidasyonda veya VLDL sentezinde bozukluğa yol açabilen metabolik bozukluklar da steatoz gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. İnsülin rezistansında olduğu gibi aşırı karbonhidrat alımı, obezite, hızlı kilo verme, açlık ve total parenteral nütrisyon gibi karaciğere FFA akümüülasyonunu artıran diğer nedenler de karaciğerde steatoz gelişimine yol açabilmektedir.

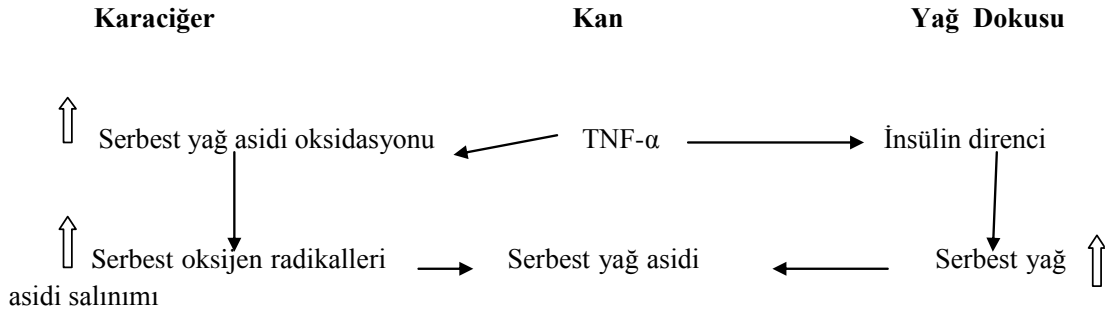
İkinci Vuruş (Steatohepatit Gelişimi)

Patogenezin bu ayağını ise hepatosteatoz gelişmiş olan karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin gelişimi oluşturur. Bu basamaktaki olaylar dizisini iki kısımda inceleyebiliriz. Bunlardan ilki lipid peroksidasyonu ve bu zemindeki oksidatif streştir. Diğeri ise endotoksin-sitokin aracılı hücre hasarı gelişimidir.

Lipid peroksidasyonu NASH gelişiminde önemli bir basamaktır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres ile bir taraftan hücre nekrozu ve apopitoz gelişmekte, bir taraftan dev mitokondriler gibi yapısal değişiklikler oluşmakta, bir taraftan da bazı toksin ve sitokinler açığa çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonu ile oluşan 4- hidroksinonenal ve malondialdehit (MDA) karaciğer stellat hücrelerini aktive ederek, mallory cisimciği oluşumu, nötrofil kemotaksisi, kollajen üretimi ve fibrozise yol açar (67-70). MDA da ayrıca TNF α , E-selektin, IL-8 gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden nükleer faktör kapa beta (NF κ B)'yı aktive ederek inflamasyona katkıda bulunur (71). Ayrıca peroksizomlarda gerçekleşen oksidatif süreç sonucu, mitokondriden farklı olarak hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit de hücre içi serbest demir varlığında reaktif hidroksil radikallerine dönüşür (43). Bu nedenle de hemokromatozis ve NASH arasındaki ilişki anlamlı kabul edilmektedir. Ayrıca NASH olgularında hemokromatozis ile ilgili gen mutasyonlarında da artış gösterilmiştir (72).

Endotoksin-sitokin aracılı hücre hasarında esas role sahip olan molekül ise TNF α 'dır. TNF α 'nın NASH'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (73). TNF α oksidatif stres veya endotoksin uyarısı ile makrofajlar tarafından üretilir. İnflamatuvar kaskatın başında yer alan bir moleküldür. Nötrofil kemotaksisi, vasküler endotel hücre uyarısı ile adhezyon moleküllerinin artışı, o bölgeye gelen nötrofillerin yeni sitokinler ve serbest radikaller salgılamalarını uyarıcı, apopitozisi artırıcı, insülin rezistansını artırıcı etkileri vardır (74). TNF α , inhibitör kapa kinaz beta (IKK- β)'yı artırarak adiposit ve hepatositlerde IRS-1 ve 2'nin tirozin fosforilasyonunu azaltır. Bu sayede insülin rezistansına da katkıda bulunur. Ayrıca artan IKK- β , NF κ B aracılığı ile TNF α 'yı arttırır (75). Bu sayede kısır döngü mekanizmaları devreye girmiş olur. TNF α ayrıca peroksizomal proliferatör aktive edici protein alfa (PPAR α)'yı aktive eder. PPAR'lar yağ asiti

ligandları için nükleer reseptörlerdir. Ligand tarafından regüle edilen transkripsiyon faktörlerdir. PPAR α yağ asidi oksidasyonunu artırıcı işleve sahiptir. PPAR γ ise tersine adiposit farklılaşmasını, lipogenezi ve lipit depolanmasını artırıcı, adiponektini artırıcı işlev görür. PPAR β ve δ ise termogenezde rol alır ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (75).



Şekil 4. Alkole bağlı olmayan steatohepatit oluşumunda karaciğer, yağ dokusu ve dolaşımdaki TNF- α , serbest yağ asitleri ve insülin direnci ilişkisi (76).

2.2.4. Biyokimyasal Bulgular

Karaciğer yağlanması'nın biyokimyasal bulguları diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarına benzerlik gösterir. En sık rastlanılan bulgu transaminaz yüksekliği olup; transaminazların yüksek veya normal olmasına bakarak yağlanma ya da steatohepatit arasında bir ayırım yapmak mümkün değildir. Transaminazlardaki artış çoğu olguda normalin 1-3 katı arasındadır. Asemptomatik transaminaz yüksekliği saptanan bir hastanın tanısındaki en büyük olasılık karaciğer yağlanmasıdır (63).

Serum transaminazlarının (ALT ve AST) tayini, serum laktat dehidrojenaz (LDH, LD) tayini, serum glutamat dehidrojenaz (GDH) tayini, izositrat dehidrojenaz (ISD) tayini, malat dehidrojenaz (MDH) tayini, alkol dehidrojenaz (ADH) tayini karaciğer hücre harabiyetini belirleyen testlerdir. Karaciğer hücre harabiyetinde özellikle serum ALT aktivitesi artar. Hücre harabiyeti mitokondrilere kadar ilerlediğinde serum AST aktivitesi de artar. Serum glutamat dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz, malat dehidrojenaz, alkol dehidrojenaz enzimleri de karaciğer hücre harabiyetinde yükselir. Karaciğer hastalıklarında, safra kanaliküllerini örten hücrelerin enzim üretmelerindeki artışa bağlı olarak serum alkalın fosfataz (ALP) aktivitesi yükselir. Ancak osteoblastik aktivitede artışla birlikte olan kemik

hastalıklarında ve büyüme çağındaki çocuklarda da serum ALP aktivitesi yüksektir. Karaciğer kökenli ALP düzeyini yükselten nedenler, serum gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyini de yükseltir. Serum GGT düzeyi, özellikle siroz, metastatik kanser ve hepatik infiltrasyonun saptanması gereken durumlarda karaciğer hastalığının çok daha duyarlı bir göstergesidir (53).

Alkali fosfataz düzeyleri olguların yarısından azında normalden yüksek bulunmaktadır. Burada genelde hafif düzeyli bir yükselme söz konusudur. Bilirubin, albümin ve globülin düzeyleri ve protrombin zamanı sirotik olmayan olgularda normal sınırlardadır. Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır (63). Bunun yanında NAYKH bulunanlarda serum anti nükleer antikor (ANA), anti mitokondriyal antikor (AMA) ve anti düz kas antikorlarından (ASMA) en az birinin bulunma oranı % 23-36'dır (77).

NAYKH'ında en iyi seyir karaciğer biyopsisinde basit yağlanmada görülmekte olup biyopside steatohepatit ve ilerlemiş fibrozis bulguları daha kötü bir prognoza işaret eder (78).

2.2.5. Histopatolojik Bulgular

Karaciğer yağlanmasının yapısal bulgusu hepatositler içerisinde mikroveziküler veya makroveziküler şekilde ya da her iki özelliği de bir arada barındıracak şekilde yağ vakuollerinin görülmesidir. Nonalkolik steatohepatit ise daha özel bir yapısal bulgudur. Bunlar; karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma (makroveziküler), lobuler hepatit, fokal nekroz, karışık tip iltihabi infiltrasyon bulguları ve çoğu hastada mallory cisimcikleri ve fibrozis tanımlanmaktadır. Matteoni et al., (79) yağlı karaciğer hastalığının doğal seyri üzerinde etkili yapısal faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalığı dört tipe ayırmışlardır.

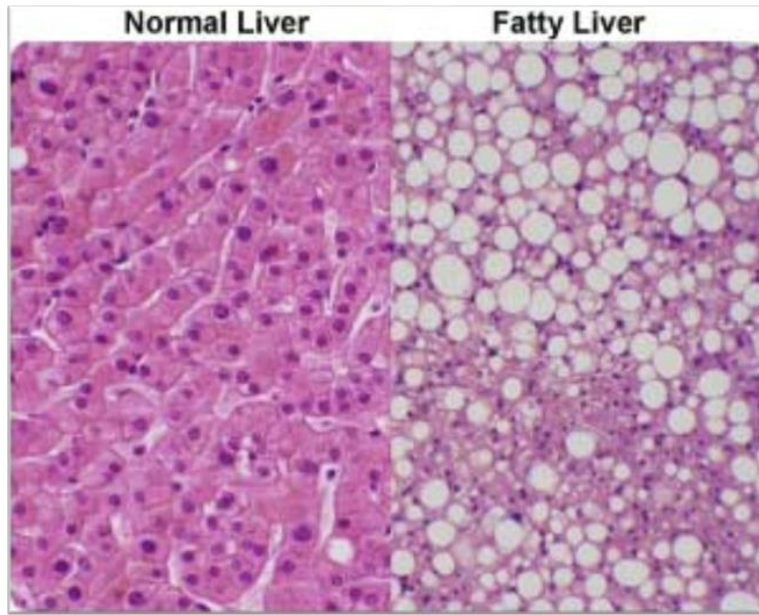
Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar

Tip 2: Yağlanma ve lobuler inflamasyon

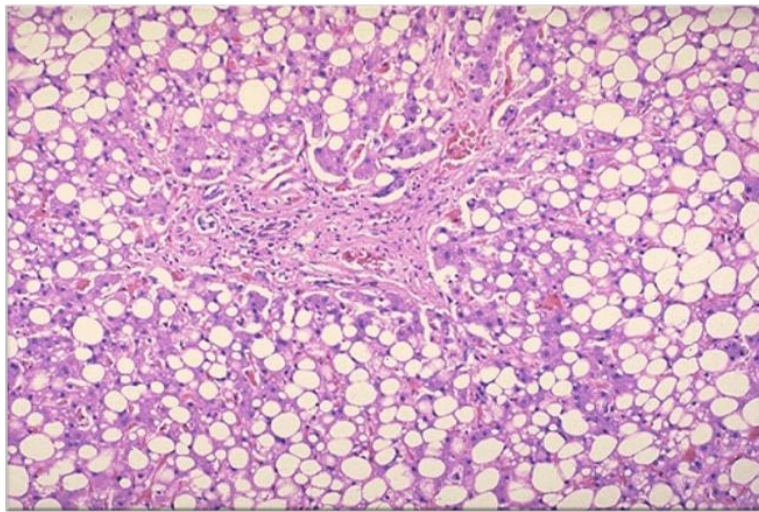
Tip 3: Yağlanma ve balonlaşma dejenerasyonu

Tip 4: Yağlanma, balonlaşma dejenerasyonu ve mallory cisimciği veya fibrozis

Nonalkolik steatohepatitte, akut veya kronik inflamatuvar hücrelerle lobüler inflamasyon, balon dejenerasyon, mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunur. Hücresel yanıt baskın olarak nötrofilik, lenfositik veya karışık olabilir. Mallory cisimciklerinin varlığı değişkendir (% 9-90) ve genellikle zone 3'te bulunurlar. Nonalkolik steatohepatit`de değişen ağırlıkta perisinüzoidal, sentrilobüler veya septal fibrozis bulunabilir (59).



Resim 1. Normal ve yağlanmış karaciğer (80).



Resim 2. Yağlanmış ve nekrozlu karaciğer (80).

2.2.6. Tedavi

NAYKH tedavisinin özünü metabolik sendrom ile mücadele oluşturmaktadır. Bu mücadelenin ilk basamağını; insülin rezistansı, obezite, tip-2 diyabet ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerini ortadan kaldırmak oluşturmaktadır. İlk seçilecek yaklaşım ise yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Kilo kaybını hedef alan, negatif kalori balansının sağlanması ve fiziksel aktivitede artış, temel tedavi yaklaşımıdır (81).

Farmakolojik tedavi, kilo veremeyen, kilo veren ancak kilo kaybını muhafaza edemeyen, diyabet ve şişmanlık gibi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile sıklıkta birlikte bulunan risk faktörleri olmayan hastalarda özellikle faydalı olabilir. Deneysel çalışmalarda gemfibrozil, ursodeoksikolik asit, N-asetil sistein ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlardan (tiyazolidinediyon, metformin) elde edilen sonuçlar ümit vericidir (82, 83). Antioksidan tedavilerle yapılan çalışmalardan da faydalı sonuçlar bildirilmiştir (84). Ancak bu tedavi modelleriyle yapılan çalışmalarda biyokimyasal iyileşme gösterilmişse de pek çoğunda histolojik gidişle ilgili bilgiler mevcut değildir. Bu nedenle tedavilerin etkinliğini değerlendirmede izlem süresi uzun, klinik olarak açıkça belirtilmiş sonuçlanma noktaları olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) ve Fruktozla İlişkisi

Yüksek fruktoz içeren mısır şurubunun elde edilmesi sırasında, mısır nişastası enzimatik hidroliz ile glukozu parçalandıktan sonra, glukoz moleküllerinin bir kısmı izomerizasyon ile fruktoza dönüştürülmektedir. Piyasada bulunan mısır şurupları, % 42-55 oranında fruktoz ve glukoz içermektedir (34).

Deney hayvanlarında fruktoz, glukoz ve sükröz ile beslenmenin etkisi karşılaştırıldığında; fruktozun insülin direnci, trigliserit artışı ve karaciğer yağlanması oluşturan etkilerinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Fruktoz ile yapılan hayvan çalışmalarında, ağırlık artışı genelde söz konusu olmamaktadır (5, 85).

Uzun süreli ve çok sayıda kişinin dahil edildiği çalışmalarda, şekerli içecek tüketenlerde kilo artışı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, karaciğer yağlanması ve hipertansiyon görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (50-52).

Karaciğer yağlanması saptanan kişilerde, günlük şekerli içecek tüketiminin (yaklaşık 75 gram) sağlam kişilerden iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Şişman çocuklarda görülen ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının (NAKY) şekerli içecek tüketimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (52).

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, enerji gereksiniminin % 15-20'sinin 2 haftadan daha uzun süre fruktozlu içeceklerden karşılanması durumunda, açlık trigliserit düzeyinin belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Fruktozun zararlı etkileri kilolu ve yaşlı kişiler ile erkeklerde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (86, 87). Fruktozlu içecek tüketimine bağlı en erken saptanan anormallik, trigliserit düzeyindeki yükselme olarak tespit edilmiştir. Karaciğer, fruktozun yağ asitlerine metabolize edildiği yer olduğu için, organ içi yağlanma söz konusu olmaktadır (52).

Amerikan tarzı beslenme ve fiziksel aktivite azlığının fareler üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada, farelerin bir grubuna yüksek yağlı diyet, diğer grubuna yüksek yağlı diyet ve içme suyu içinde % 4.2 mısır şurubu, 16 hafta boyunca uygulandığında, mısır şurubu alan farelerde insülin direnci, obezite ve karaciğer yağlanmasının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (88).

2.3. Nonalkolik Yağlı Pankreas Hastalığı

Pankreas şeker metabolizmasını düzenleyen hormonları (insülin, glukagon) salgılayan bir bez olmanın ötesinde sindirimde önemli rol oynayan ve sindirim kanalına salgılanan enzimleri de salgılamaktadır. Bu salgı bağırsaktan salgılanan kolesistokinin ve sekretinle kontrol edilmektedir. Pankreasın bu görevlerini yerine getirememesi "pankreas yetersizliği olarak adlandırılır. Diyabetik hastaların önemli bir bölümünde sindirim enzimlerinin salgılanmasında da sorun bulunmaktadır. Şeker metabolizmasının baskılanması diyabete neden olmakta, ancak diyabet hastalığı sadece şeker metabolizmasını etkilememekte, aynı zamanda pankreasın sindirim salgılarının üretmesinde de olumsuzluklara neden olduğunu bildirilmektedir (89).

1960 ve 1970'lerde pankreastaki yağlanmanın (pankreas lipomatozis) yaş, obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu saptandı. En son bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları da obezite ile pankreatik yağlanmayı ilişkilendirmektedir. İnsan gözlemleri; pankreatit şiddetinin obez hastalarda artmış olduğunu ortaya koymaktadır. Bu gözlemlere rağmen, nonalkolik yağlı pankreas hastalığı (NAYPH) ve nonalkolik steatopankreatit (NASP) hala tam olarak tanımlanamamıştır (90).

İnsanlarda, obezite ve onunla ilişkili insülin direnci çizgili kas, kalp, karaciğer, pankreasta yağ infiltrasyonuna neden olabilir. İlk Ogilvie tarafından tanımlanan pankreas dokusunda aşırı yağ depolaması pankreatik lipomatozis (PL) olarak adlandırılmıştır. Lipomatozis terimi eski olup artık steatoz ile yer değiştirmiştir. Pankreatik Steatoz (PS) ile ilgili literatür sınırlı olup ve onun patofizyolojik mekanizmaları ve klinik önemi büyük ölçüde bilinmemektedir (91). Stamm (92), ciddi jeneralize ateroskleroz, erişkin başlangıçlı diyabet, ve pankreatik fibrozisin PS ile arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Mathur et al. (90)'nın yağsız ve leptini eksik obez farelerle 4 haftalık düşük yağlı diyetle yaptıkları bir çalışmada; histolojik incelemede intralobuler ve toplam pankreatik yağın obez farelerde anlamlı olarak arttığını görmüşler. Obez farelerde serum kolesterolü artarken, serum trigliseriti artmamıştır. Pankreatik lipid analizi sonucunda obez farelerdeki anlamlı kolesterol artışı gibi; toplam yağ, trigliseridler ve serbest yağ asitlerinin önemli derecede arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda sitokinlerden IL-1b ve TNF- α 'nın obez farelerin pankreasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

Swartz-Basile et al. (93)'nin yaptığı bir çalışmada; leptini eksik obez farelerin (Lep^{ob}) inflamasyon veya fibrozis (NAYKH) olmadan karaciğerlerinde yağlanmanın arttığını göstermişlerdir. Gözlemlerine göre obezitenin nonalkolik yağlı pankreas hastalığının (NAYPH) nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıyla (NAYKH) aynı şekilde anlamlı olarak dokuda trigliserit birikmesine yol açtığını görmüşler. NAYKH'dan NASH gelişimine benzer olarak yağlı pankreastan pankreatite daha fazla meyil olabileceğini varsaymışlar. Eğer bu olgu pankreasta meydana gelmiş olsaydı, nonalkolik steatopankreatit- (NASP) terimi geçerli olabilecektir. NASH ile çift vuruş

teorisi öne sürülmüştür. İlk vuruş periferel yağ dokudaki lipoliz ve diyetle alınan serbest yağ asitlerinin artışına bağlı olarak trigliseridin birikimidir. Mathur et al. (90)'nın yaptığı NAYPH modelinde trigliseridin 20-kat gibi önemli ölçüde yüksek olduğunu gösterdi. İkinci vuruşun bir oksidatif stresin bir sonucu olarak meydana geldiğine inanılmaktadır. Yüksek insülin seviyelerinin oksidatif stres ve fibrogenesis oluşturduğu bilinmektedir.

Mathur ve arkadaşlarının yaptıkları önceki çalışmalar Lep^{ob} farelerde hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperlipidemi oluştuğunu ortaya koymuştur. Serbest yağ asitlerinin başlıca kaynağı olduğu lipid peroksidasyonu ikinci vuruş için bir diğer önemli mediyatördür. Lipid peroksidasyonunun primer yerleşim yeri mitokondridir. Tip 2 diyabetli hastaların pankreasındaki mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun artmış oksidasyon ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuna neden olduğu belgelenmiştir. Yan et al. (94)'nin yaptıkları ratlarda yüksek yağlı diyetin lipid peroksidasyonunu ve ROS'u arttırarak pankreatik mikrosirkülasyonu azalttığına dair çalışmanın son verileri; Mathur et al. (90)'nın teorisini desteklemektedir. Pankreatik yağ artışı ve özellikle serbest yağ asitlerinin artışı nonalkolik steatopankreatitin (NASP) kansere ilerlemesinde bir rol oynayabileceği hipotezini destekleyen, yüksek yağlı diyetin pankreas kanseri riskini arttırdığı insan ve hayvan modellerinde gösterilmiştir (95, 96). Mathur et al., (90) elde ettikleri verilerle artan pankreas ağırlığı, artmış trigliserit ve serbest yağ asitlerinin oluşturduğu pankreatik yağlanma ve artan sitokinlerle nonalkolik yağlı pankreas hastalığı olarak tanımlanan pankreas yağlanmasına obezitenin neden olduğu sonucuna vardılar.

Alkol kullanımı ve diğer kronik karaciğer hastalıkları olmadan karaciğer de trigliserit birikimi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Sekonder nedenlerin (örneğin, steatogenic ilaç) dışlanmasından sonra, karaciğer yağlanmasıyla insülin direnci ve metabolik sendrom arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bazı yazarlar böylece NAYKH'de ve NAYPH / PS arasında olası bir ilişkiyi düşündüren, PS için nonalkolik yağlı pankreas hastalığını (NAYPH) varlığını ileri sürmüştür. Bununla birlikte, NAYKH ve PS arasındaki ilişkiyi gösteren daha büyük kohort çalışmaları olmamıştır.

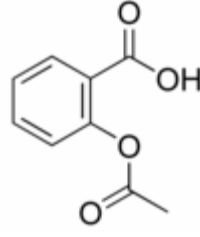
Van Geenen et al. (91)'nin yaptıkları bir çalışmada interlobuler ve total pankreatik yağlanmanın NAYKH ile ilişkili olduğunu ve total pankreas yağlanmasının, karaciğer yağlanmasının varlığı için istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğunu buldular. Karaciğerdeki yağlanma ve inflamasyon bulguları NAYKH'na göre skorlanırken; pankreas için kanıta dayalı böyle bir skorlama olmadığı için Van Geenen ve arkadaşları intralobuler, interlobular ve toplam pankreas yağlarının dağılımını vurgulayan bir skorlama sistemi geliştirmiştir.

Van Geenen et al. (91)'nin yaptıkları çalışma nonalkolik steatozu olan ve yeni pankreatik lipomatozisi gelişen 80 ölü hastadan elde edilen karaciğer ve pankreas dokuları ve bu hastaların geriye dönük bilgisayar verileri üzerinden yapılmıştır. Özellikle pankreatik yağlanmanın total hepatik yağlanmadan daha çok makroveziküler yağlanmayla anlamlı olarak bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bu da diğer yayınlardan elde edilen verilerle uyumlu olarak makro ve mikroveziküler yağlanma mekanizmalarının patofizyolojik farkını göstermektedir. NAYKH'ında trigliserit birikimine bağlı makroveziküler yağlanma oluşurken mikroveziküler yağlanma örneğin toksinlerin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon sonucu oluşur. İnsülin direnci periferik lipolizi etkiler böylece NAYKH'ının ilk vuruş teorisinde öne sürüldüğü gibi yağ asitlerinin portal akışı artar. Pankreatik adipositlerdeki lipoliz ayrıca yağ asitlerinin portal akışını artırır. Bunun bir sonucu olarak, hepatik insülin direnci ve NAYKH gelişir.

Ou et. al. (97)'nin yaptıkları kesitsel bir çalışmada glisemik bir artış ile deneklerin anlamlı oranda daha fazla NAYKH ve yağlı pankreası olduğu gösterilmiştir.

2.4. ASPİRİN (Asetil Salisilik Asit)

Aspirin zayıf bir organik asit olup siklooksijenazı geriye dönüşümsüz olarak işlevsiz hale getirdiği için diğer nonsteroid antiinflamatuarlardan farklıdır.



Şekil 5. Aspirinin kimyasal yapısı (2-(asetiloksi)benzoik asit) (98).

Aspirinin ana maddesi olan salisilik asit, söğüt kabuğunun yapısında bulunan salisinin hidrolizi ile elde edilmiştir. Salisilik asit, daha sonra başka doğal kaynaklardan da elde edilmiştir (99). Aspirin (Asetil salisilik asit), kimyasal olarak saf ve stabil bir formda ilk olarak 1897’de Bayer Laboratuvarları’nda Felix Hoffman tarafından elde edilmiş ve 1899’da bu yeni ilaç Berlin’deki patent ofisine “Aspirin” ismi ile kayıt ettirilmiştir. Preparatın belirgin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri, aspirinin tüm dünyada hızla yayılmasına yol açmıştır. Devam eden araştırmaların sayesinde aspirin, hala farmakolojik olarak ilginç ilaçlardan biri olarak kalmıştır. Diğer ilaçlarla değerlendirmek ve karşılaştırmak açısından standart olarak kullanılmaktadır (100).

Aspirinin etki mekanizmasını açıklamada ilk tatminkar açıklama 1971’de John Vane ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Vane, doku hasarlarının birçok formunun prostoglandinlerin salınımı ile ortaya çıktığını ifade etmiştir. Prostaglandinler hormonlar gibi hücrelerde depolanmazlar. Ancak hücreler hasar gördüğünde veya diğer hormonlar tarafından uyarıldıklarında salınırlar. Kimyasal ve biyolojik araştırmalarda prostaglandinlerin (E1 ve E2) kızarıklık ve ateş de dahil olmak üzere, inflamasyonun değişik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden oldukları belirtilmiştir (101-103).

Aspirin; mide suyunun asit ortamında daha ziyade noniyonize durumda olduğundan mideden absorbe olabilir. Bundan dolayı ilaç alındıktan 20 dakika gibi kısa bir süre sonra kandaki düzeyi, minimum etkin düzeyin üstüne çıkar ve analjezik etki başlar. Absorbsiyon ince barsakta devam eder. Aspirin karaciğer ve kanda, salisilata hidroliz edilir. Ağız yolundan 0.6 gram dozunda alınan aspirinin kanda maksimum 4 mg/dl’lik bir konsantrasyon sağlayabildiği saptanmıştır. Aspirinin letal dozunu teşkil eden 20 g’lık bir doz ağızdan alındığında ise plazma düzeyi 50 mg/dl olur. Bu ilaç ekstrasellüler sıvı kompartmanında oldukça homojen bir şekilde dağılır;

kas eklemler veya kalpte normal durumda birikme göstermez. Aspirinin yıkımı sonucu vücutta oluşan veya sodyum salisilat şeklinde dışarıdan verilen salisilatın eliminasyonu doz-bağımlı kinetik gösterir. Ağızdan 300 mg dozunda verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadar olduğu halde 10 g dozunda alındığında bu süre 19 saate çıkar. Aspirin ağız yolundan genellikle tablet şeklinde verilir. Ağrı kesmek için genellikle 0.5-0.9 g dozunda kullanılır. Analjezik olarak kullanılıştta günlük maksimum dozu 4 g sınırını geçmemelidir (104).

Yapılan çalışmalarda aspirin verilen farelerde kandaki askorbik asit miktarının arttığı görülmekte ve bu etkinin hücre membrandaki geçirgenlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir (102, 105).

Ayrıca aspirin erkek farelere intraperitoneal enjeksiyonla verildiğinde; karaciğer mikrozomlarında CYP enzimi (dışarıdan alınan ilaçlar, kimyasal maddeler, ensektisidler, petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistem) düzeylerinde % 23-45 oranında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (102, 103, 105-107).

Araştırmacılar aspirinin proinflatuar prostoglandin sentezlenmesini engelleyebildiği buluşundan yola çıkarak aspirin ve benzeri bileşiklerin antiinflatuar etkisinin sadece prostoglandin inhibisyonundan kaynaklanmayıp, aynı zamanda hücre membranındaki etkileri bozma yeteneğinden de kaynaklandığını göstermişlerdir. Laboratuvar çalışmaları aspirin benzeri ilaçların, akut inflamasyonunun ilk devresini başlatan hücrelerin aktivasyonunu nasıl önlediğini göstermiştir (102, 103, 107).

Hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak serbest radikaller (SR) aracılığıyla oksidatif/nitrosiv stres ve hasar oluşabilir. Nonsteroid antiinflatuar ajanların bazılarının (örneğin aspirin, mefenamik asid, indometazin ve ketoprofen) nitrik oksid radikallerini direkt ve doza bağlı olarak süpürülebildiği gösterilmiştir. Aspirinin antioksidan özelliği, serbest oksijen radikalleri üretimini azaltma yeteneğiyle antioksidatif enzim aktivitesini azalttığı son yıllarda artarak bildirilmektedir (108).

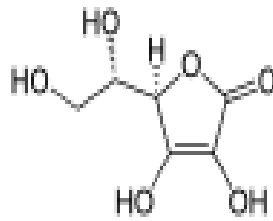
Aspirinin değişik etki mekanizmaları da gösterilmektedir: Kartilaj ve karaciğer mitokondrilerinde oksidatif fosforilasyonu serbestleştirdiği, proton taşınımı ve desteği yaptığı gösterilmiş, yüksek doz kullanımda yüksek ateşe yol açarken,

düşük dozda ateş düşürücü etki oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, asetil salisilik asit ve türevlerinin bir transkripsiyon faktör kompleksi olan ve enflamasyonu içeren biyolojik olaylarda temel rol oynayan transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) aracılığıyla sinyal düzenlemesi yaptığını işaret etmektedir (109).

Shi X et al., (110) silika ile oluşturulan oksidatif stres modelinde, aspirinin antioksidan kapasitesini (lipit peroksidasyon, DNA hasarı, NF-κB aktivasyon ve TNF-alfa üretimini baskılama kapasitesini) elektron spin rezonans yöntemiyle incelediler. Deneylelerinde, iyi bilinen birçok antioksidana (askorbat, glutatyon ve sistein) göre aspirinin OH⁻ radikal süpürmede daha hızlı olduğunu gösterdiler. Bununla birlikte, aspirin O⁻² veya H₂O₂ için iyi bir süpürücü değildi. Dolayısıyla, lipit peroksidasyon ve DNA çift kırığına karşı antioksidan özelliğini buldular. Ayrıca, NF-κB aktivasyonu inhibisyonu ve lipopolisakkarit veya transizyon metali, Fe (II), inhibisyonu yaptığını gösterdiler. Sonuçta, aspirinin antioksidan özelliğinin OH⁻ radikali süpürücü etkisinden kaynaklandığı, değişik fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin bu yeteneği aracılığıyla açıklanabileceği kanısına varmışlardır.

2.5. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini, doğal olarak bulunan en güçlü indirgeyici ajanlardan birisidir ve vücutta önem taşıyan çeşitli hidroksilasyon reaksiyonlarında işlev görür.



Şekil 6. C Vitamininin kimyasal yapısı (111).

Kimyasal olarak glukozu benzeyen C vitamini (L- askorbik asit), 2-okso-L-gulofuranolaktonun enol şeklidir. Beyaz kristal yapılı katı şeklinde olan askorbik asit, suda kolay çözünür. Geri dönüşümlü şekilde yükseltgenerek askorban adı ile bilinen dehidroaskorbik asidi oluşturur. Birbirine dönüşebilen bu iki form, insanda biyolojik olarak eşit aktivite gösterir. Ancak dehidro şekli, indirgenmiş şekilden daha dayanıklıdır. Bitkiler ve hayvanların birçoğu, D-glukozu kullanarak D-

glukuronik asit ve L-gulonik asit üzerinden bu vitamini sentezlerler. Ancak insanlarda ve kobay, guinea pig, kuş ve balık gibi hayvanlarda L-gulonolakton oksidaz enziminin olmamasından dolayı C vitamini sentezlenemez (104, 112).

İnce barsaklardan emilen C vitamini, 100 mg'a kadar % 95 oranında emilirken, miktar arttıkça emilim azalır. 1 gr C vitamini alındığında emilim oranı, % 70' lere kadar düşer. Bu nedenle besin maddeleri ile alınan C vitamini, saf olarak alınan C vitamininden daha iyi emilir. Suda çözünen C vitamini, vücutta depolanamaz ve her gün alınması gerekir. Fazla C vitamini, idrarla oksalat şeklinde atılır. C vitamininin emilimi, bir kısmının dehidro şekline çevrildiği midede hızla gerçekleşir. Fizyolojik pH değerlerinde yüksüz dehidroaskorbik asit hücre membranını, monoanyonik L-askorbata göre daha hızlı geçer. Bazı hücrelere, özellikle lökosit ve eritrositlere, C vitamini büyük oranda pasif difüzyon ile alınır. Bunun yanı sıra trombositlere, adrenaller ve retina C vitamini alınmasında aktif transport kullanılır. Hücrelere serbest olarak diffüze olan dehidroaskorbik asit, hücre içinde indirgenerek daha az difüzyona uğrayan askorbat iyonuna çevrilir. Lökositlerde plazmaya göre daha yüksek konsantrasyonda askorbat bulunması bu şekilde açıklanır. Birçok dokuda bulunan C vitaminin, hipofiz, adrenal korteks, korpus luteum ve timus gibi salgı bezlerindeki miktarı çok daha yüksektir ve retinada, plazma konsantrasyonunun 20- 30 katı kadar C vitamini bulunur. İnsanlarda C vitaminin ortalama yarı ömrü 16 gün kadardır. Askorbat ve dehidroaskorbik asit bulunmasına ek olarak katabolitler daha az miktarlarda idrarla atılır (104, 112).

C vitamini insan plazmasında ve hücre zarında bulunan, zarları kolayca geçebilen büyük antioksidanlardan biridir. Suda çözünebilir düşük moleküler ağırlıklı bu antioksidan kollojen sentezi, demir absorpsiyonu ve hücrelerin redoks durumunun korunmasında gereklidir. C vitamini; tokoferoller, peroksitler ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerini redükler. Askorbik asitin antioksidan olarak esas görevi lipit hidroperoksitlerin oluşumunu engellemektir. Vitamin C insan plazmasında lipid peroksidasyonunun en güçlü inhibitörüdür ve süperoksit hidroksil radikali gibi çeşitli ROS'ların etkili temizleyicisidir (113).

Oksidatif DNA hasarını ve lipit peroksidasyonunu azaltan C vitamini, santral sinir sistemindeki zararlı oksidanları azaltır (114). Yine bu mekanizmayla okside

LDL'ler aracılığıyla meydana gelen endotelyal permabilite artışını önlediği gösterilmiştir (115). Sindirim sırasında nitrozaminlerin oluşumunu inhibe eder. Membranda oluşan tokoferol radikallerini rejenere eder. D- askorbat sıklıkla gıda koruyucusu olarak kullanılır. Biyolojik aktivitesi Laskorbatın 1/20'si kadardır. Hem süperoksit, hem de hidroksil radikalleriyle reaksiyona giren, güçlü bir elektron vericisi olan C vitamininin, paradoks olarak, pro-oksidan özelliklerinden de söz edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, C vitamininin düşük dozlarda primer olarak antioksidan gibi davrandığı, ancak hepatik iskemi-reperfüzyon gibi durumlarda, yüksek dozlarda pro-oksidan etkilerinin olduğu belirtilmiştir (116).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın deneysel kısmı Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı (HÜDAL), Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Gereç

3.1.1. Deneysel Hayvanları

Deneysel hayvanlar, Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı (HÜDAL)'ndan temin edildi. Çalışmada ağırlıkları 250-350 gram arasında değişen Sprague Dawley cinsi toplam 40 adet erkek rat kullanıldı. Ratların, 22-24 °C arasında, 12 saat aydınlık - 12 saat karanlıkta, ad libitum beslenme rejimi uygulanarak, Euro Type 2 kafeslerde 6 hafta süreyle bakımları yapıldı.

3.1.2. Kullanılan İlaç ve Kimyasallar

Mısır Şurubu (% 30` luk fruktoz)

Aspirin (Asetilsalisilik Asit)

C vitamini (Askorbik Asit)

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneysel Planı

Çalışmamızda her bir grupta, 8'er adet Sprague Dawley (250-350 g) cinsi erkek rat olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Gruplar;

1- Kontrol (K),

2- Mısır şurubu (Fruktoz: F) (% 30`luk çözelti),

3- Mısır şurubu + Aspirin (ASA) (% 30`luk çözelti + 10 mg/kg/gün, oral)

4- Mısır şurubu + Vitamin C (Vit C) (% 30'luk çözelti + 200 mg/kg/gün, oral),

5- Mısır şurubu + ASA+ Vit C (% 30'luk çözelti + 10 mg/kg/gün, oral + 200 mg/kg/gün, oral)

Deney süresince (6 hafta) kontrol grubuna sınırsız yem ve su verilirken diğer grupların içme sularına % 30'luk mısır şurubu (Fruktoz) ilavesi yapıldı. 3, 4 ve 5 numaralı çalışma gruplarına verilecek Aspirin ve C vitamini deney süresince her gün gavaj yoluyla uygulandı. Çalışma süresi altı hafta olup deney planı aşağıdaki tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Deney planı

| Deney grupları | Hayvan sayısı | Uygulanan ilaç | Doz | Süre |
|------------------------------------|---------------|-----------------------------------|--|---------|
| 1: Kontrol (K) | 8 | - | - | 6 hafta |
| 2: Mısır Şurubu (F) | 8 | Mısır şurubu | % 30'luk çözelti | 6 hafta |
| 3: F + Aspirin (F+A) | 8 | Mısır şurubu + Aspirin | % 30'luk çözelti + 10 mg/kg/gün-oral | 6 hafta |
| 4: F + C vitamini (F+C) | 8 | Mısır şurubu + C vit. | % 30'luk çözelti + 200 mg/kg/gün-oral | 6 hafta |
| 5: F + (ASA+C vit.) (F+A+C) | 8 | Mısır şurubu + (ASA+C vit.) | % 30'luk çözelti + 10 mg ASA + 200 mg C vit./kg/gün-oral | 6 hafta |

Deney süresince haftada bir ratların ağırlık ölçümleri ve glukometre ile şeker ölçümleri yapıldı. İçme suyuna eklediğimiz mısır şurubunun tüketimini değerlendirmek için haftada iki kere içme suyu değiştirilerek içtikleri miktar takip edildi. Tüm gruplardaki hayvanlar, 6. haftanın sonundaki son uygulamayı takip eden 24 saat sonra intramusküler (im.) olarak uygulanan % 10'luk ketamin (Alfamin, Alfasan IBV)-% 2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV) anestezisi altında dekapite edilerek deney sonlandırıldı.

Deney sonunda karaciğer ve pankreaslar alınarak histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirme yapıldı. Alınan dokuların yarısı histolojik incelemeler için % 10'luk nötral formalin solüsyonuna alınırken, diğer yarısı dokuların homojenizasyonu için fosfat tamponuna alındı. Ratlardan alınan kanlar serum elde

etmek üzere santrifüjlendi. Elde edilen serum ve doku numuneleri analizin yapılacağı tarihe kadar -80 °C'de saklandı. Biyokimyasal olarak; dokularda TAS, TOS, serumda T. Kolesterol, TG, AST, ALT, GGT, ALP, TNF- α , Açlık İnsülin, Açlık glukoz, Amilaz ve Lipaz markırlarına bakıldı.

Histolojik incelemeler için alınan karaciğer ve pankreas doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit çözeltisi içinde tespit edilip, rutin doku takip yöntemlerinden sonra parafinde bloklandı.

3.2.2. Biyokimyasal Çalışmalar

Biyokimyasal incelemeler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda yapıldı. Biyokimyasal analizler için kan örnekleri Z Serum sep clot aktivator biyokimya tüplerine alındı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany) edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlar küçük porsiyonlar halinde eppendorf tüplere konuldu. Karaciğer ve pankreas dokuları fosfat tamponlu tüplere alındı. Serum ve doku numuneleri analizin yapılacağı tarihe kadar -80°C'de saklandı.

Çalışmanın yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı. Örnekler çözdürüldükten sonra serum Glukoz, AST, ALT, ALP, GGT, Amilaz, Lipaz ve total kolesterol düzeyleri (Beckman Coulter AU 5800, USA) otoanalizöründe Beckman marka ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum TNF- α , insülin, trigliserit düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) rat kitleri kullanılarak ölçüldü. Yıkama işlemlerinde otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 yıkama cihazı kullanıldı. Absorbanslar, kit kullanım kılavuzunda belirtilen uygun dalga boyları kullanılarak Organon Teknika Microwell System ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak elde edildi. Serum TNF- α düzeyleri, rat TNF- α İnvitrogen marka ticari ELISA kiti (Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak ve kit kullanım klavuzuna uygun olarak çalışıldı. 1:2 dilüsyon nedeniyle sonuçlar iki ile çarpıldı. Serum trigliserit düzeyleri, rat trigliserit Cayman marka ticari ELISA kiti (Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak ve kit kullanım klavuzuna uygun olarak çalışıldı. Serum insülin düzeyleri, rat insülin SPI bio bertin pharma marka ticari ELISA kiti (Fransa), kullanılarak ve kit kullanım

klavuzuna uygun olarak çalışıldı. Kitlerde bulunan standartlar ve içeriyorsa kontrol numuneleri duplike çalışıldı. Herbir parametre için standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm parametreler hesaplandı.

Fosfat tamponuna alınmış olan pankreas ve karaciğer dokuları ayrı ayrı tartılarak 50mM fosfat tamponu (pH 7.4) ile 10 kat dilüe edildi. Janke&Kunkel Ultraturax T-25 (Almanya) marka doku parçalayıcı ile ve daha sonra UW-2070 Bandeun Electronic (Almanya) marka sonikatör ile sonike edilerek homojenizasyon tamamlandı. Doku örnekleri Eppendorf 5415-R (Almanya) soğutmalı santrifüj ile 5000 devir/dk, 15 dk. santrifüj edildi ve süpernatanı alınarak ependorf tüplere aktarıldı.

Homojenize edilen örneklerin süpernatanlarında mikroprotein düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 (Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizörü kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Elde edilen süpernatanlarda, Rel Assay Diagnostic Assay kitleri ve Beckman Coulter AU 5800 (Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizörü kullanılarak spektrofotometrik yöntemle TAS ve TOS parametreleri çalışıldı. Sonuçlar mikroprotein düzeyine bölünerek hesaplandı.

- **Oksidatif Stres İndeksi (OSİ):** Oksidatif stres derecesinin bir indikatör parametresi olan Oksidatif Stres İndeksi; Total Oksidan Seviye (TOS – Birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$) / Total Antioksidan Seviye (TAS – Birimi $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$) şeklinde bölünerek (OSİ - Birimi AU) hesaplandı.

- **HOMA İndeksi:** İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı.

$$\text{HOMA-İR} = [\text{Açlık glikozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5$$

İnsülin rezistansının tespitinde kullanılan HOMA-İR için açlık serum insülin düzeyleri 24,15 sabiti ile çarpılarak ng/ml'den $\mu\text{U/ml}$ 'ye ve açlık serum glukoz düzeyleri 0,055 sabiti ile çarpılarak mg/dl'den mmol/ml'ye çevrilmiştir. (İnsülin direnci, HOMA indeksinin $>2,7$ olması olarak kabul edilecektir.)

3.2.3. Doku Takip Çalışmaları

Histolojik incelemeler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. % 10'luk nötral formalin solüsyonunda, immersiyon fiksasyon yöntemi uygulanan doku örnekleri tespitten sonra bir gece akan suda yıkama işlemine tabi tutulduktan sonra aşağıda gösterilen işlemlerden geçirildi.

A) Dehidratasyon

| <u>Alkol derecesi</u> | <u>Süre</u> |
|-----------------------|-------------|
| % 70 | 1 gece |
| % 80 | 1 saat |
| % 90 | 1 saat |
| % 100 | 1 saat |
| % 100 | 1 saat |

B) Şeffaflandırma

| | |
|--------|--------|
| Ksilol | ½ saat |
| Ksilol | ½ saat |

C) Emdirme

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Ksilol+parafin (60 °C etüvde) | 15 dakika |
| Yumusak parafin (60 °C etüvde) | 1 saat |
| Sert parafin (60 °C etüvde) | 4 saat |

D) Gömme

Sert parafin

Hazırlanan parafin bloklardan, Leica tipi kızaklı mikrotom kullanılarak 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Histolojik değerlendirme için preparatlar Hematoksilen-Eozin ve Verhoeff ile boyandı. Boyanan örnekler Olympus BX50 tipi binoküler mikroskopta incelendi ve fotoğraflar elde edilerek değerlendirildi.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Biyokimyasal çalışmaların istatistik analizi SPSS 15.0 ve instat 3.0 yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplara gore rat ağırlıkları Wilcoxon testine gore değerlendirildi. İkili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney testi kullanıldı. Elde edilen değerler, ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve 0,05'in altındaki p değerleri, istatistik açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Histolojik çalışmaların istatistik değerlendirmeleri, SPSS 15.0 ve instat 3.0 yazılımları kullanılarak yapıldı ve yarı nitel değerlendirme lmnde Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann-Whitney testi kullanıldı ve 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

4.1.1. Bazal ve Haftalık Ağırlık Ölçümleri

Gruplar arasında rat ağırlıkları arasındaki ilişki tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Gruplara ait rat ağırlıkları (Wilcoxon testine göre p değerleri)

| Gruplar | Ağırlıklar bazal değerler (g) | Ağırlıklar son değerler (g) | P |
|---------|-------------------------------|-----------------------------|---------|
| Grup 1 | 225,37±31,86 | 290,37±35,67 | P<0,000 |
| Grup 2 | 260,62±17,94 | 314,12±33,28 | P<0,000 |
| Grup 3 | 270,50±32,68 | 340,75±37,09 | P<0,000 |
| Grup 4 | 263,00±32,23 | 330,75±30,78 | P<0,000 |
| Grup 5 | 286,87±42,27 | 322,32±48,00 | P<0,000 |
| p | p>0,05 | p>0,05 | |

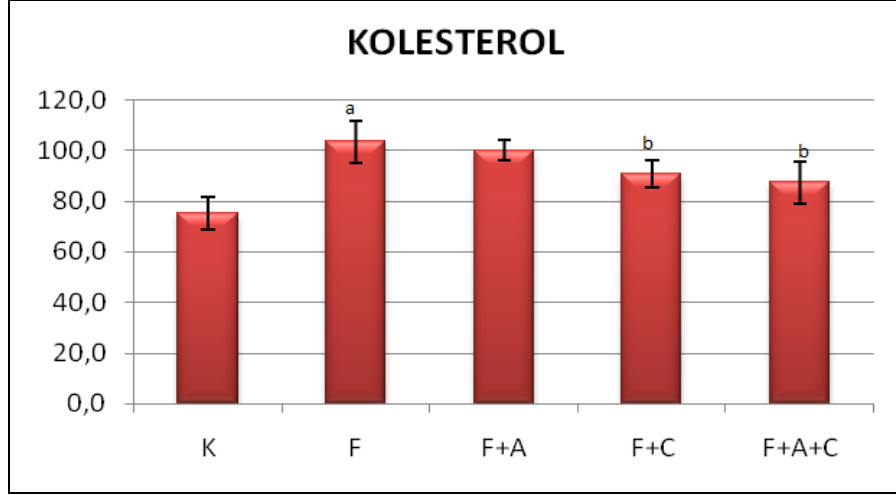
Grup 1: (K), **Grup 2:** (F), **Grup 3:** (F+A), **Grup 4:** (F+C), **Grup 5:** (F+A+C)

Çalışma gruplarında rat ağırlıkları değerlendirildiğinde; her bir grubun ağırlık artışında anlamlı ($p<0,05$) bir farklılık olduğu gözlenirken, çalışma sonrasında gruplar arasında ağırlık artışı açısından (F+A+C) grubunda; (K) ve (F+A) gruplarına göre kilo artışı anlamlı olarak ($p<0,05$) daha az gözlendi (Tablo 3).

4.1.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri, Lipid Profili, Açlık Kan Glukozu ve İnsülin Düzeyleri

Serum kolesterol düzeyleri

(F) ($103,40\pm 8,17$ mg/dl) grubunun, (K) ($75,29\pm 6,60$ mg/dl) grubuna göre kolesterol düzeyini anlamlı olarak arttırdığı görüldü ($p<0,05$). (F+A) ($100,10\pm 4,08$ mg/dl) grubunu (F) grubu ile karşılaştırdığımızda kolesterol düzeyini düşürdüğü ancak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0,05$). (F+C) ($90,88\pm 5,49$ mg/dl) ve (F+A+C) ($87,31\pm 8,37$ mg/dl) gruplarında kolesterol düzeyleri (F) grubuyla karşılaştırdığımızda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). (Tablo 4, Grafik 1).

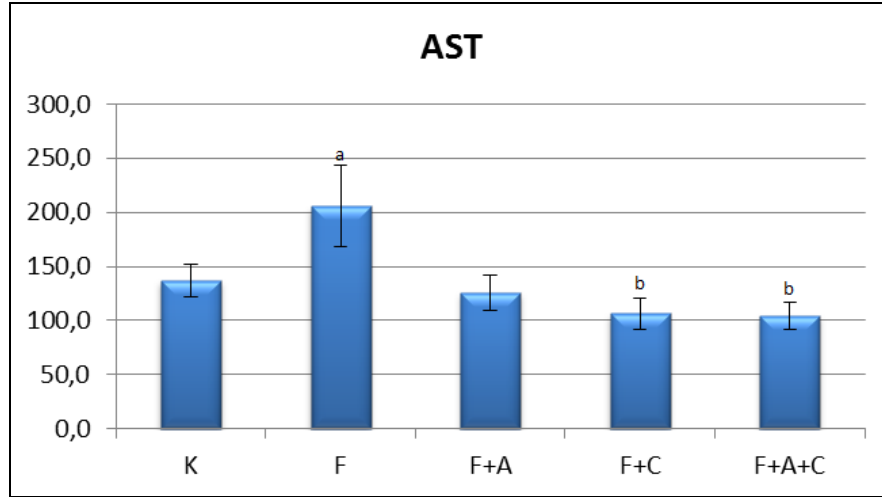


a: Kontrole göre anlamlı $p < 0,05$ - b: Fruktosa göre anlamlı $p < 0,05$

Grafik 1. Gruplar arası kolesterol düzeyi

Serum AST düzeyleri

(F) ($205,38 \pm 37,61$ U/L) grubunun; (K) ($137,13 \pm 15,35$ U/L) grubuna göre AST düzeyini anlamlı olarak artırdığı görüldü ($p < 0,05$). (F+C) ($106,25 \pm 14,05$ U/L) ve (F+A+C) ($104,63 \pm 12,60$ U/L) gruplarında ise AST düzeyleri (F) grubundaki sıçanlar ile karşılaştırdığımızda AST anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). (Tablo 4, Grafik 2).



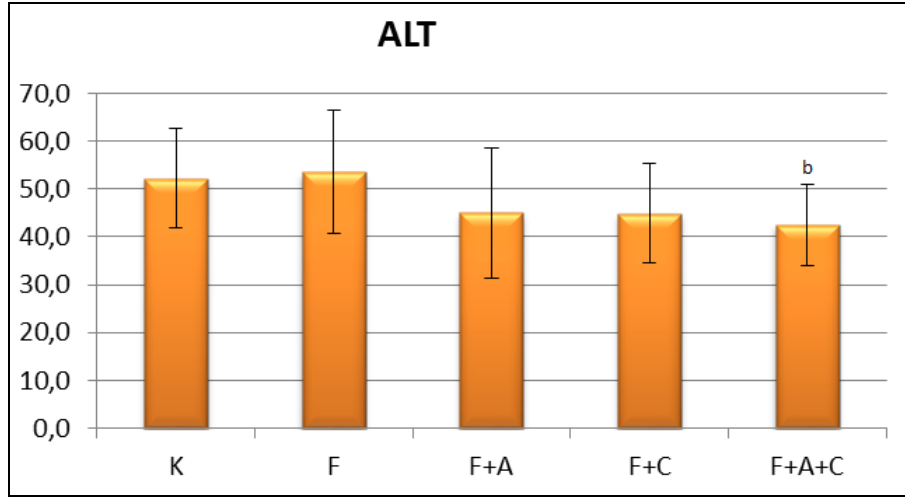
a: Kontrole göre anlamlı $p < 0,05$ - b: Fruktosa göre anlamlı $p < 0,05$

Grafik 2. Gruplar arası AST düzeyi

Serum ALT düzeyleri

(F) ($53,50 \pm 12,88$ U/L) grubunun ALT düzeyini (K) ($52,25 \pm 10,46$ U/L) grubuna göre yükselttiği, ancak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$). (F+A+C)

(42,50±8,47 U/L) grubunun ALT düzeyini (F) grubuna göre anlamlı olarak azalttığı görüldü ($p<0,05$). (Tablo 4, Grafik 3).

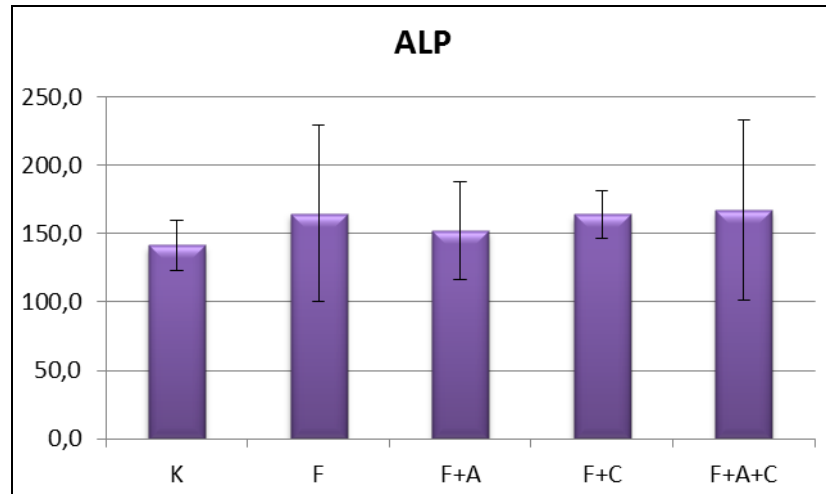


b: Fruktoza göre anlamlı $p<0,05$

Grafik 3. Gruplar arası ALT düzeyi

Serum ALP düzeyleri

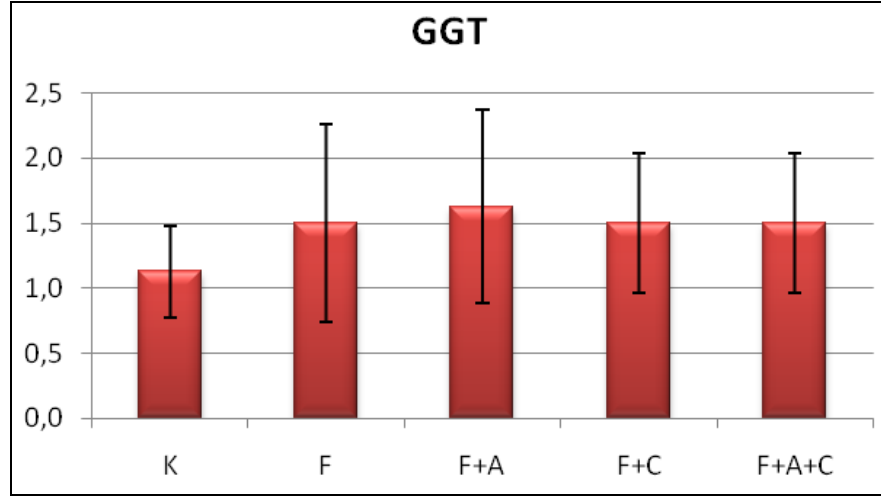
(F) (164,71±64,64 U/L) grubunda ALP düzeyinin (K) (141,63±18,49 U/L) grubuna göre yüksek olduğu ancak anlamlı çıkmadığı görüldü ($p>0,05$). (F+A) (152,12±35,85 U/L), (F+C) (164,14±17,53U/L) ve (F+A+C) (167,43±65,59 U/L) gruplarında ise (F) grubuyla karşılaştırdığımızda ALP düzeylerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı bulundu ($p>0,05$). (Tablo 4, Grafik 4).



Grafik 4. Gruplar arası ALP düzeyi

Serum GGT düzeyleri

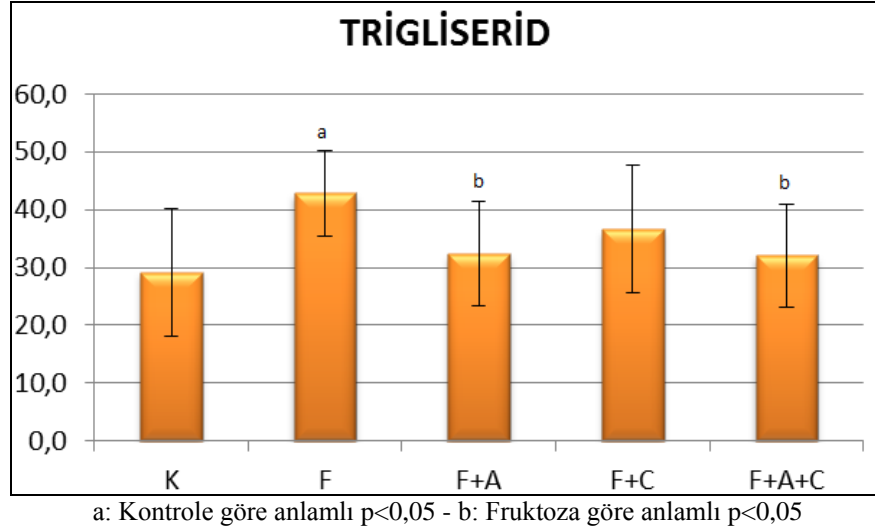
(F) ($1,50 \pm 0,76$ U/L) grubunda GGT düzeyini (K) ($1,13 \pm 0,35$ U/L) grubuna göre yükselttiği, ancak anlamlı çıkmadığı görüldü ($p > 0,05$). (F+A) ($1,63 \pm 0,74$ U/L), (F+C) ($1,50 \pm 0,53$ U/L) ve (F+A+C) ($1,50 \pm 0,53$ U/L) gruplarında ise (F) grubuyla karşılaştığımızda GGT düzeylerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4, Grafik 5).



Grafik 5. Gruplar arası GGT düzeyi

Serum Trigliserit düzeyleri

(F) ($42,81 \pm 7,45$ mg/dl) grubunun, (K) ($29,19 \pm 15,12$ mg/dl) grubuna göre trigliserid düzeyini anlamlı olarak arttırdığı görüldü ($p < 0,05$). (F+C) ($36,65 \pm 11,14$ mg/dl) grubunu; (F) grubu ile karşılaştığımızda trigliserid düzeyini düşürdüğü ancak anlamlı olmadığı bulundu ($p > 0,05$). (F+A) ($32,34 \pm 9,09$ mg/dl) ve (F+A+C) ($32,03 \pm 8,99$ mg/dl) gruplarının trigliserid düzeylerini (F) grubuyla karşılaştığımızda anlamlı olarak düşürdüğü görüldü ($p < 0,05$). (Tablo 4, Grafik 6).

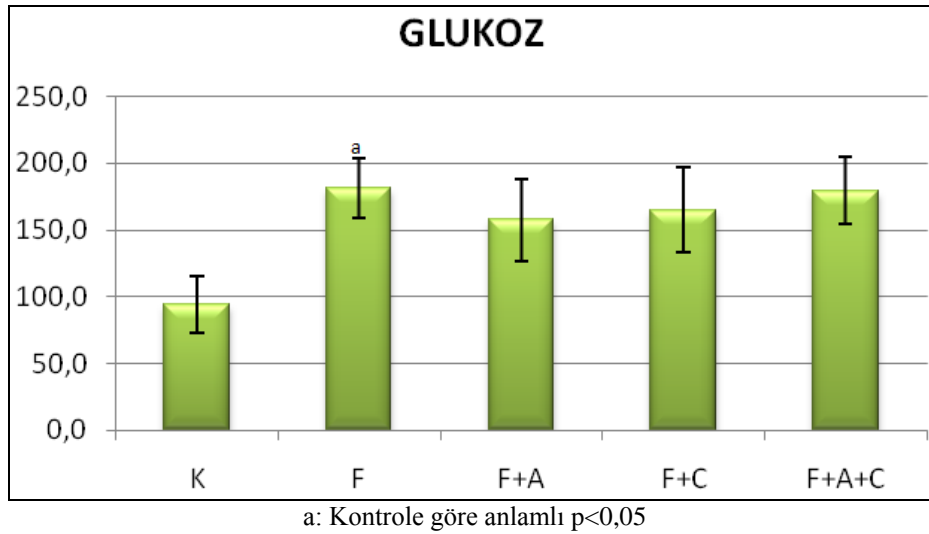


Grafik 6. Gruplar arası trigliserid düzeyi

4.1.3. Açlık Kan Glukozu, İnsülin Düzeyleri ve HOMA-IR (İnsülin Direnci)

Serum Açlık Glukoz Düzeyleri

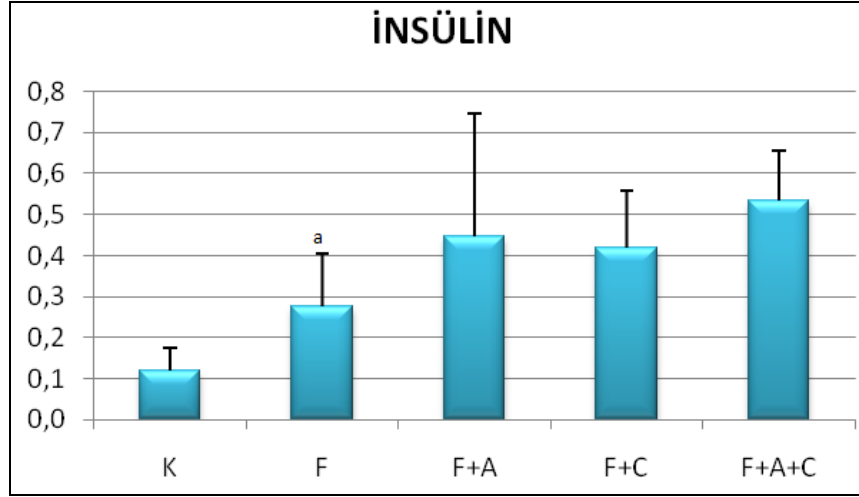
(F) ($181,57 \pm 22,41$ mg/dl) grubunun açlık glukoz düzeyini (K) ($93,88 \pm 21,25$ mg/dl) grubuna göre anlamlı olarak artırdığı görüldü, ($p < 0,05$). Tedavi uygulanan (F+A) ($157,25 \pm 30,41$ mg/dl), (F+C) ($164,86 \pm 31,74$ mg/dl) ve (F+A+C) ($179,43 \pm 25,57$ mg/dl) grupları; (F) grubu ile karşılaştırdığımızda açlık glukoz düzeylerindeki düşüşün anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$). (Tablo 4, Grafik 7).



Grafik 7. Gruplar arası glukoz düzeyi

Serum İnsülin Düzeyleri

(F) ($0,28 \pm 0,13$ mg/dl) grubunun, (K) ($0,12 \pm 0,06$ mg/dl) grubuna göre insülin düzeyini anlamlı olarak arttırdığı görüldü, ($p < 0,05$). (F+A) ($0,45 \pm 0,30$ mg/dl), (F+C) ($0,42 \pm 0,14$ mg/dl) ve (F+A+C) ($0,53 \pm 0,12$ mg/dl) gruplarını; (F) grubu ile karşılaştırdığımızda insülin düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 4, Grafik 8).

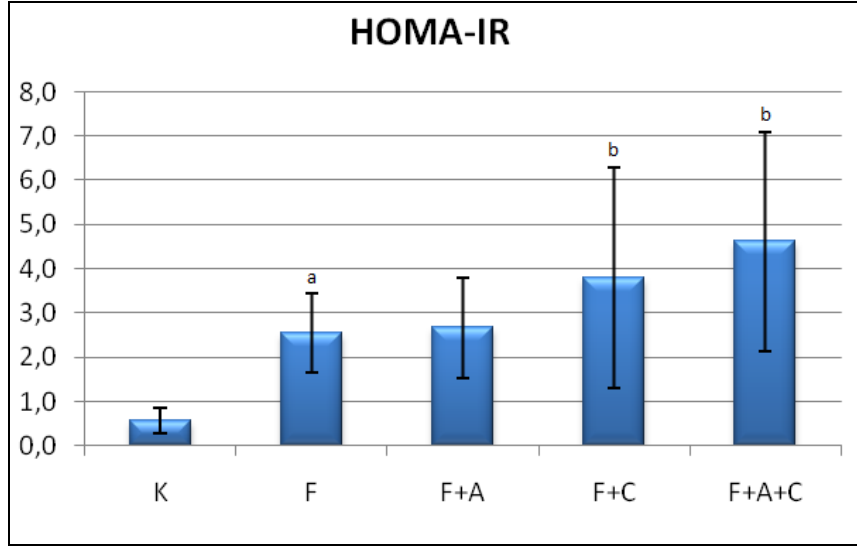


a: Kontrole göre anlamlı $p < 0,05$

Grafik 8. Gruplar arası insülin düzeyi

HOMA-IR indeksi Düzeyi

(F) ($2,55 \pm 0,89$) grubunun, (K) ($0,57 \pm 0,29$) grubuna göre HOMA-IR düzeyini anlamlı olarak arttırdığı görülürken ($p < 0,05$); (F+A) ($2,66 \pm 1,12$) grubu ile (F) grubu arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ($p > 0,05$). (F+C) ($3,80 \pm 2,50$) ve (F+A+C) ($4,62 \pm 2,47$) gruplarını; (F) grubu ile karşılaştırdığımızda HOMA-IR düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p < 0,05$). (Tablo 4, Grafik 9).



a: Kontrole göre anlamlı $p<0,05$ - b: Fruktaza göre anlamlı $p<0,05$

Grafik 9. Gruplar arası HOMA-IR düzeyi

Tablo 4. Gruplara ait Glukoz, İnstülin ve HOMA indeksi, AST, ALT, ALP, GGT, Kolesterol, Trigliserid düzeyleri

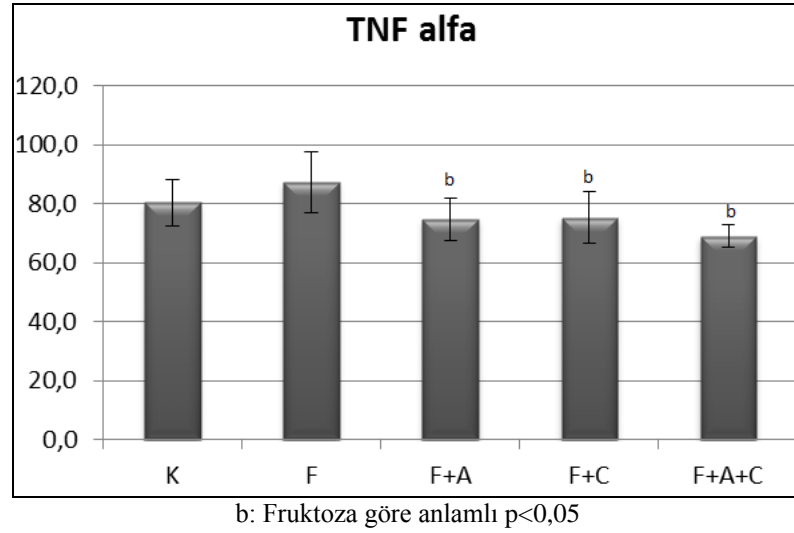
| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | Grup 5 |
|----------------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Glukoz (mg/dl) | 93,88±21,25 | 181,57±22,41 ^a | 157,25±30,41 | 164,86±31,74 | 179,43±25,57 |
| İnstülin (mg/dl) | 0,12±0,06 | 0,28±0,13 ^a | 0,45±0,30 | 0,42±0,14 | 0,53±0,12 |
| HOMA indeksi | 0,57±0,29 | 2,55±0,89 ^a | 2,66±1,12 | 3,80±2,50 ^b | 4,62±2,47 ^b |
| Kolesterol (mg/dl) | 75,29±6,60 | 103,40±8,17 ^a | 100,10±4,08 | 90,88±5,49 ^b | 87,31±8,37 ^b |
| AST (U/L) | 137,13±15,35 | 205,38±37,6 ^a | 125,63±16,43 | 106,25±14,05 ^b | 104,63±12,60 ^b |
| Trigliserit (mg/dl) | 29,19±15,12 | 42,81±7,45 ^a | 32,34±9,09 ^b | 36,65±11,14 | 32,03±8,99 ^b |
| ALT (U/L) | 52,25±10,46 | 53,50±12,88 ^b | 45,00±13,67 | 44,88±10,34 | 42,50±8,47 ^b |
| ALP (U/L) | 141,63±18,49 | 164,71±64,64 | 152,12±35,85 | 164,14±17,53 | 167,43±65,59 |
| GGT (U/L) | 1,13±0,35 | 1,50±0,76 | 1,63±0,74 | 1,50±0,53 | 1,50±0,53 |

Grup 1: (K), **Grup 2:** (F), **Grup 3:** (F+A), **Grup 4:** (F+C), **Grup 5:** (F+A+C)

a: Kontrolle göre anlamlı p<0,05 - b: Fruktioza göre anlamlı p<0,05

4.1.4. Serum TNF- α Düzeyleri

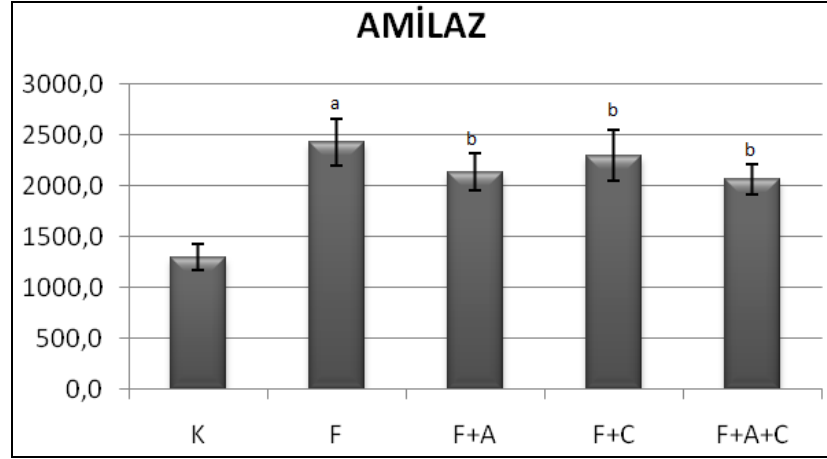
(F) ($87,34 \pm 10,40$ pg/ml) grubunun, (K) ($80,30 \pm 7,99$ pg/ml) grubuna göre TNF- α düzeyini anlamlı olmasa da arttırdığı görüldü ($p > 0,05$). Tedavi uygulanan (F+A) ($74,73 \pm 7,19$ pg/ml), (F+C) ($75,23 \pm 7,19$ pg/ml) ve (F+A+C) ($69,96 \pm 3,75$ pg/ml) gruplarında TNF- α düzeylerini (F) grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p < 0,05$). (F+A+C) grubunda bu düşüşün (K) grubuna göre daha fazla olduğu bulundu ($p < 0,05$) (Grafik 10).



Grafik 10. Gruplar arası TNF alfa düzeyi

4.1.5. Serum Amilaz Düzeyleri

Serum amilaz düzeyleri (F) ($2423,25 \pm 230,72$ U/L) grubunda; (K) ($1294,00 \pm 126,14$ U/L) grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi uygulanan (F+A) ($2133,50 \pm 180,47$ U/L), (F+C) ($2293,90 \pm 248,63$ U/L) ve (F+A+C) ($2060,40 \pm 152,96$ U/L) gruplarını (F) grubu ile karşılaştırdığımızda amilaz düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Grafik 11).

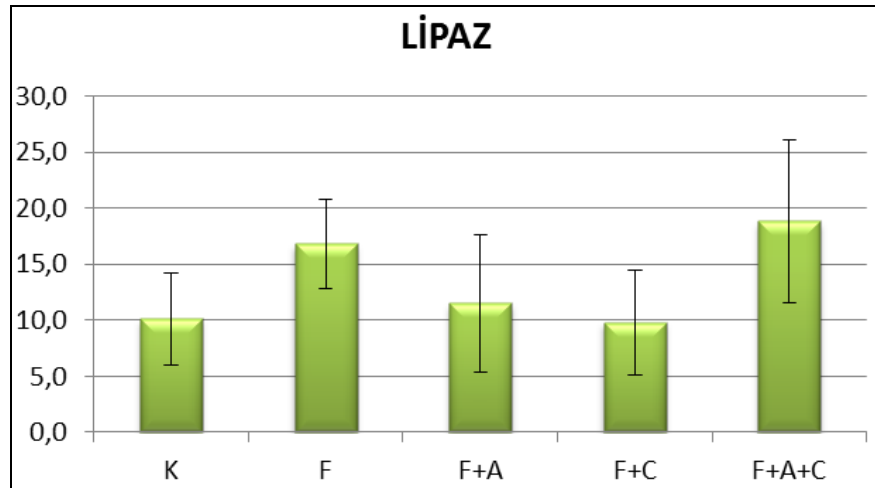


a: Kontrole göre anlamlı $p < 0,05$ - b: Fruktosa göre anlamlı $p < 0,05$

Grafik 11. Gruplar arası amilaz düzeyi

4.1.6. Serum Lipaz Düzeyleri

(F) ($16,8 \pm 3,97$ U/L) grubunun, (K) ($10,1 \pm 4,12$ U/L) grubuna göre lipaz düzeyini anlamlı olmasa da artırdığı görüldü ($p > 0,05$). Tedavi uygulanan (F+A) ($11,50 \pm 6,12$ U/L), (F+C) ($9,80 \pm 4,67$ U/L) ve (F+A+C) ($18,80 \pm 7,31$ U/L) gruplarını; (F) grubu ile karşılaştırdığımızda lipaz düzeylerindeki düşüşün anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Grafik 12).

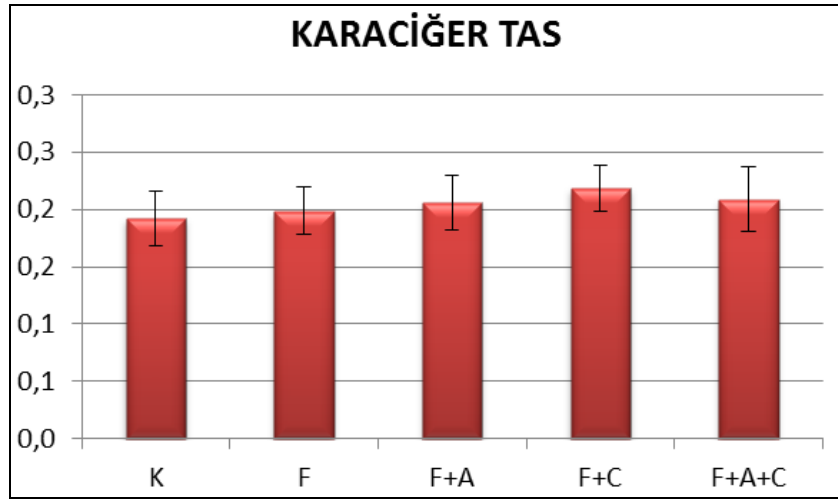


Grafik 12. Gruplar arası lipaz düzeyi

4.1.7. Karaciğer Dokusundaki TAS - TOS Düzeyleri

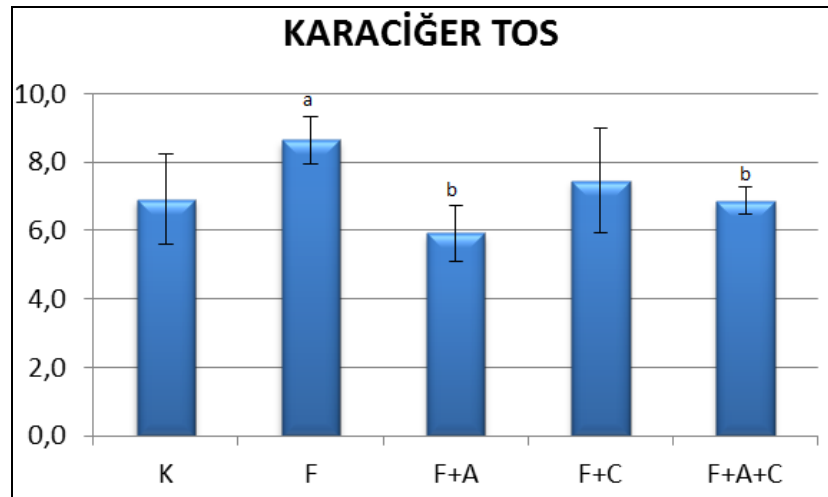
Karaciğer dokusundaki TAS düzeylerini karşılaştırdığımızda (F) ($0,199 \pm 0,02$ mmol trolox Eq/gr.protein) grubunun (K) ($0,192 \pm 0,02$ mmol trolox Eq/gr.protein)

grubuna göre anlamlı olarak yükseltmediği görüldü ($p>0,05$). Tedavi uygulamasının ise TAS düzeyini anlamlı olarak düşürmediği gözlemlendi ($p>0,05$) (Grafik 13).



Grafik 13. Gruplar arası karaciğer TAS düzeyi

Karaciğer dokusundaki TOS düzeylerini (F) ($8,6\pm0,71$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) grubunun, (K) ($6,9\pm1,33$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) grubuna göre anlamlı olarak arttırdığı görüldü ($p<0,05$). Tedavi uygulanan (F+A) ($5,9\pm0,80$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) ve (F+A+C) ($6,9\pm0,41$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) gruplarını; (F) grubu ile karşılaştığımızda karaciğer TOS düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p<0,05$) (Grafik 14).

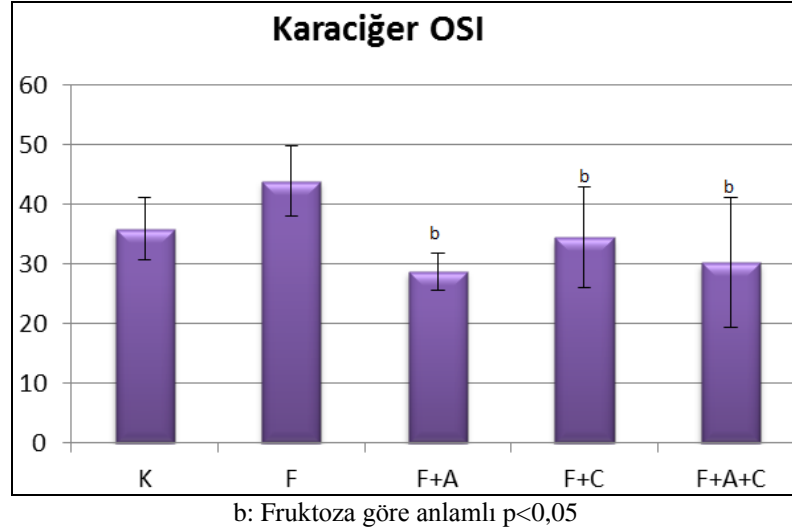


a: Kontrole göre anlamlı $p<0,05$ - b: Fruktosa göre anlamlı $p<0,05$

Grafik 14. Gruplar arası karaciğer TOS düzeyi

4.1.8. Karaciğer Dokusundaki OSI Düzeyleri

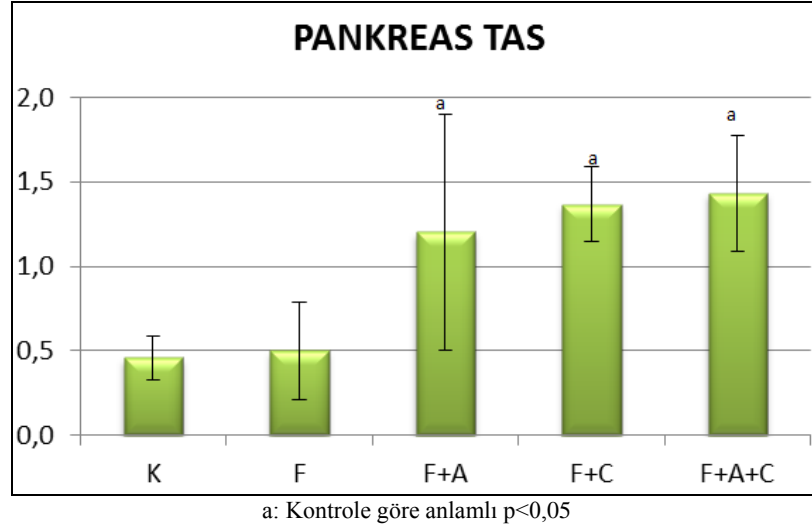
(F) ($43,88 \pm 5,89$ AU) grubunun, (K) ($35,91 \pm 5,28$ AU) grubuna göre karaciğer OSI düzeyini anlamlı olmasa da artırdığı görüldü ($p > 0,05$). Tedavi uygulanan (F+A) ($28,79 \pm 3,12$ AU), (F+C) ($34,43 \pm 8,43$ AU) ve (F+A+C) ($30,25 \pm 10,86$ AU) gruplarını; (F) grubu ile karşılaştırdığımızda karaciğer OSI düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Grafik 15).



Grafik 15. Gruplar arası karaciğer OSI düzeyi

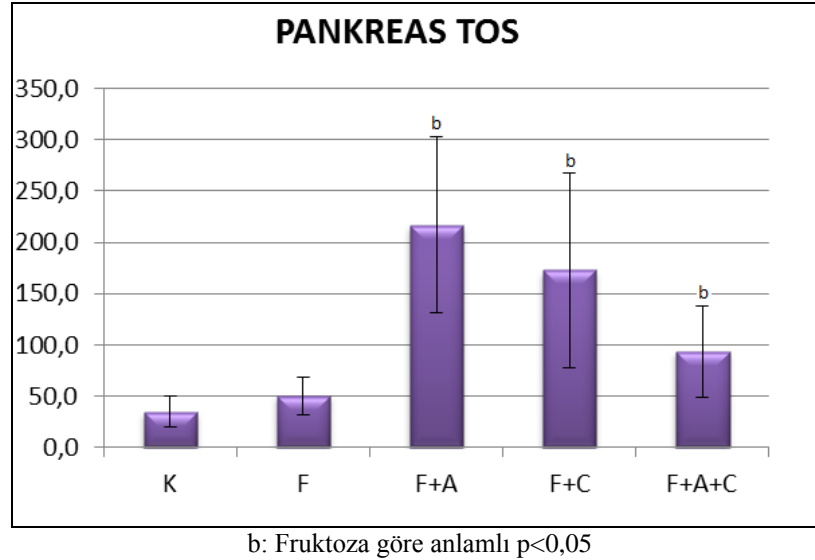
4.1.9. Pankreas Dokusundaki TAS - TOS Düzeyleri

Pankreas dokusundaki TAS düzeylerini karşılaştırdığımızda (F) ($0,5 \pm 0,29$ mmol trolox Eq/gr.protein) grubunun (K) ($0,5 \pm 0,13$ mmol trolox Eq/gr.protein) grubuna göre anlamlı olarak yükseltmediği görüldü ($p > 0,05$). Tedavi uygulanan (F+A) ($1,2 \pm 0,70$ mmol trolox Eq/gr.protein), (F+C) ($1,4 \pm 0,22$ mmol trolox Eq/gr.protein) ve (F+A+C) ($1,4 \pm 0,34$ mmol trolox Eq/gr.protein) gruplarını; (F) grubu ile karşılaştırdığımızda pankreas TAS düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p < 0,05$) (Grafik 16).



Grafik 16. Gruplar arası pankreas TAS düzeyi

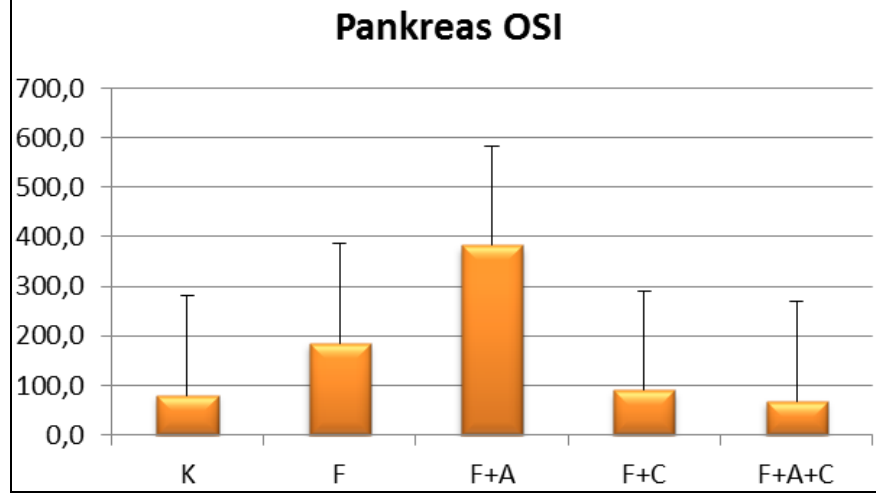
Pankreas dokusundaki TOS düzeylerini karşılaştırdığımızda (F) ($50,7 \pm 18,23$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) grubunun (K) ($35,2 \pm 15,12$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) grubuna göre anlamlı olarak yükseltmediği görüldü ($p > 0,05$). Tedavi uygulanan (F+A) ($216,9 \pm 85,37$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein), (F+C) ($172,7 \pm 95,12$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) ve (F+A+C) ($93,6 \pm 44,72$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/gr.protein) gruplarını; (F) grubu ile karşılaştırdığımızda pankreas TOS düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p < 0,05$) (Grafik 17).



Grafik 17. Gruplar arası pankreas TOS düzeyi

4.1.10. Pankreas Dokusundaki OSI Düzeyleri

Pankreas dokusundaki OSI hesaplamalarına bakıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Grafik 18).



Grafik 18. Gruplar arası pankreas OSI düzeyi

4.2. Histolojik Bulgular

Kontrol grubu ile deney gruplarına ait karaciğer ve pankreas doku kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Abdel-Wahhab et al. (117)'nin yapmış oldukları derecelendirmeye göre değerlendirildi. Gruplar arasında gözlenen değişikliklerin 'p' değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

DeneySEL parametrelerin histolojik (yapısal) değerlendirmesi skorlandı.

- (negatif skor): Hiçbir yapısal değişikliğin olmaması,
- + (1 pozitif skor): Hafif derecede,
- ++ (2 pozitif skor): Orta derecede,
- +++ (3 pozitif skor): Ciddi derecede yapısal değişikliği ifade etmektedir.

4.2.1. Karaciğer Doku Kesitlerinin Histopatolojik Bulguları

Kontrol grubu sıçan karaciğer doku kesitlerinin histolojik incelenmesinde, normal histolojik yapılar gözlenirken; Fruktozla beslenen deney grubu sıçanlarının, karaciğer dokuları incelendiğinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlı makro ve mikroveziküler yağlanma, hemoraji, mononükleer hücre

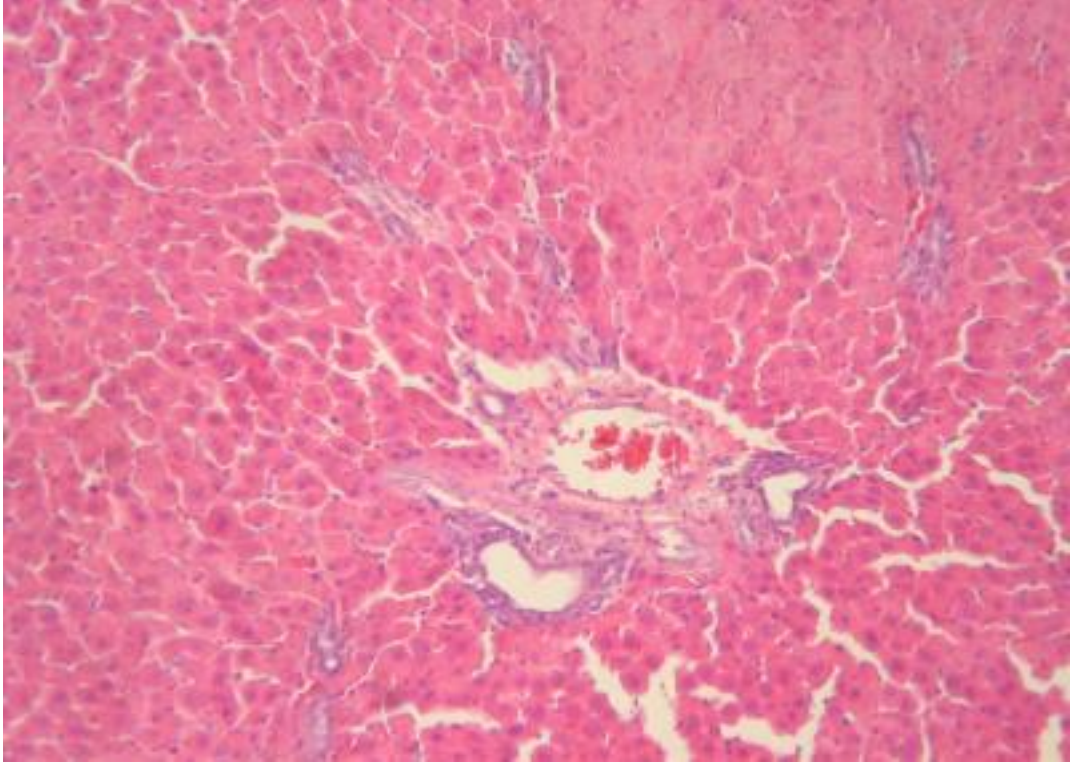
infiltrasyonları, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar, safra kanalı proliferasyonu ve sinüzoidal dilatasyon ve dejenerasyon gözlemlendi. (F+A) verilen grupta (F) grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme tespit edildi. (F+C) verilen grupta da (F+A) verilen gruptakine benzer bulgular elde edilmiş ancak karaciğer yağlanması üzerindeki iyileştirici etkisinin Aspirin kadar etkili olmadığı gözlemlenmiştir. (F+A+C) verilen grupta ise karaciğer yağlanmasının istatistiksel olarak ($p<0,05$) daha fazla azaldığı tespit edilmiştir.

Tablo 5. Karaciğer dokularının histolojik skorlaması (Mann-Whitney testine göre değerlendirilen gruplar arasındaki histolojik değişikliklerinin p değerleri)

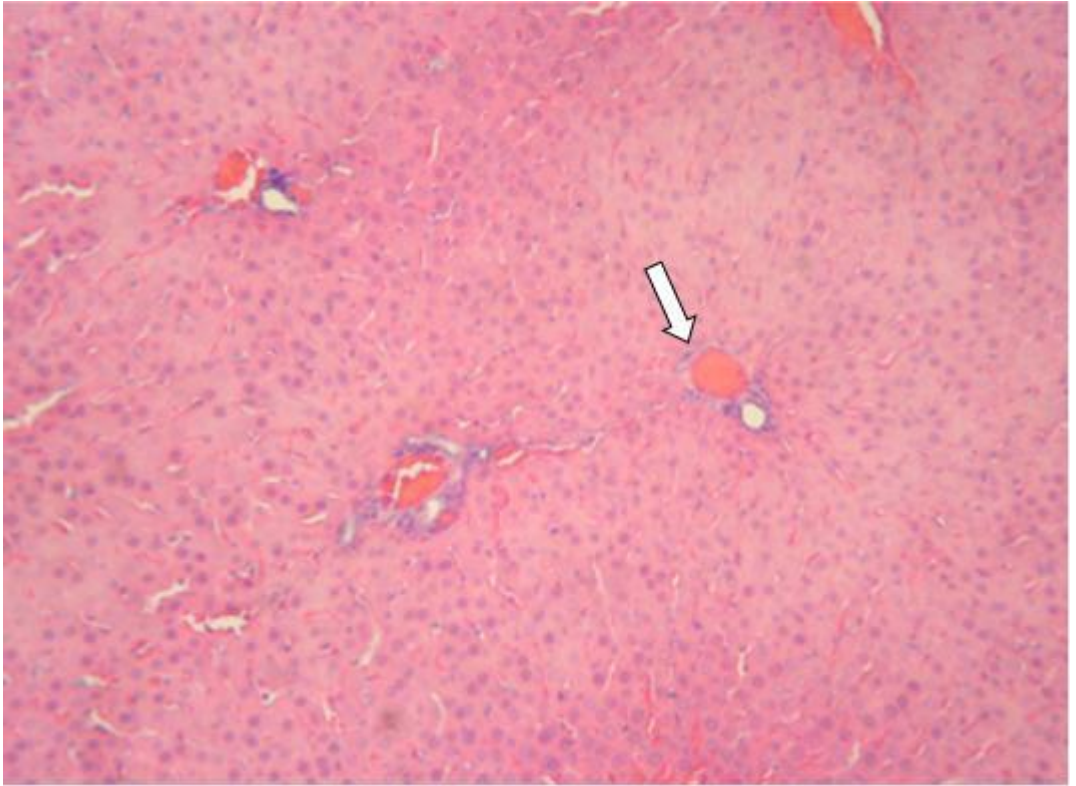
| GRUPLAR | Hepatositlerde granüller dejenerasyon | Safra kanalı proliferasyonu | Sinüzoidal dilatasyon ve dejenerasyon | Hepatositlerde piknotik çekirdek | Portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu | Vasküler konjesyon veya desinüzoidal filtrasyon | Karaciğer yağlanması |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---|---|----------------------|
| I | - | - | - | - | - | - | - |
| II | ++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| III | - | + | - | - | + | + | + |
| IV | + | - | + | - | - | ++ | + |
| V | + | + | ++ | - | + | ++ | - |
| I-II | P<0,001 | P<0,004 | P<0,001 | P<0,012 | P>0,079 | P<0,002 | P<0,001 |
| I-III | P>0,143 | P<0,003 | P>0,063 | P>0,239 | P<0,013 | P<0,005 | P<0,014 |
| I-IV | P<0,009 | P>0,317 | P<0,003 | P>1,000 | P>0,268 | P<0,014 | P<0,003 |
| I-V | P<0,009 | P<0,010 | P<0,010 | P>0,317 | P<0,045 | P<0,009 | P>0,487 |
| II-III | P<0,005 | P>0,461 | P<0,014 | P>0,129 | P>1,000 | P>0,084 | P<0,028 |
| II-IV | P<0,021 | P<0,012 | P>0,308 | P<0,012 | P>0,399 | P>0,138 | P>0,511 |
| II-V | P<0,021 | P>0,473 | P>0,399 | P<0,004 | P>0,779 | P>0,242 | P<0,005 |
| III-IV | P>0,143 | P<0,014 | P>0,084 | P>0,239 | P>0,215 | P>0,860 | P>0,152 |
| III-V | P>0,143 | P>0,954 | P>0,152 | P>0,064 | P>0,653 | P>0,517 | P>0,105 |
| IV-V | P>1,000 | P<0,038 | P>1,000 | P>0,317 | P>0,418 | P>0,680 | P<0,021 |

Koyu renkte boyananlar, anlamlı olan gruplardır (p < 0,05). Anlamlı olmayan gruplarda p > 0,05 tir.

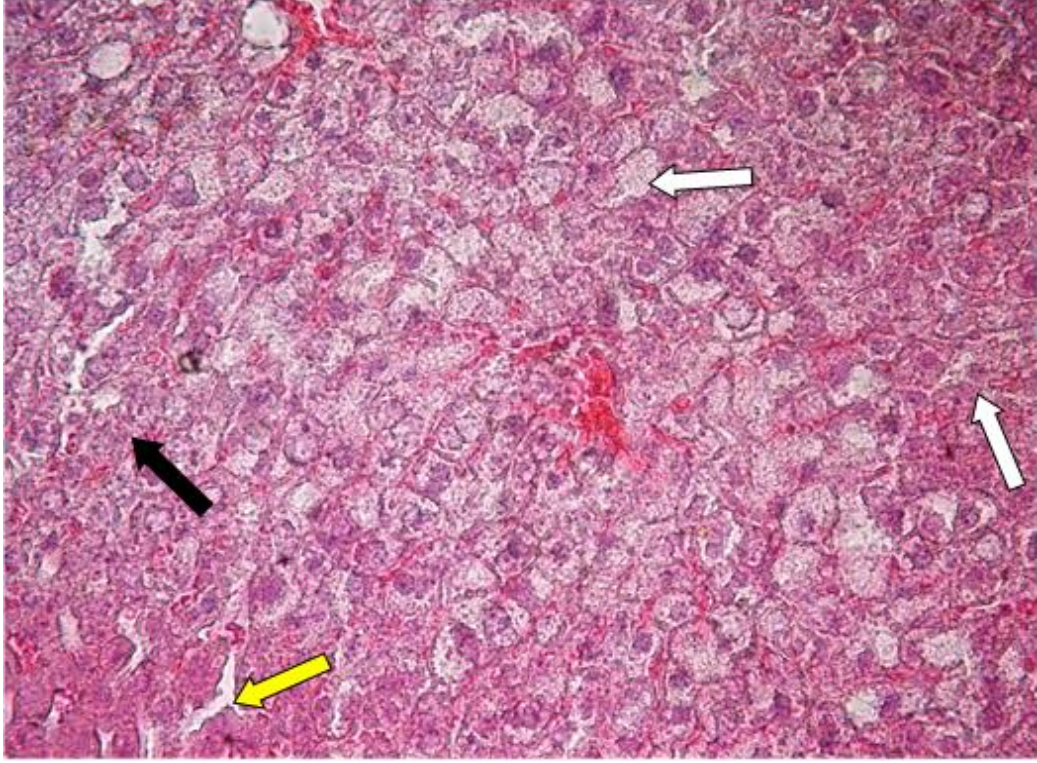
I.Grup: (K), **II.Grup:** (F), **III.Grup:** (F+A), **IV. Grup:** (F+C), **V. Grup:** (F+A+C)



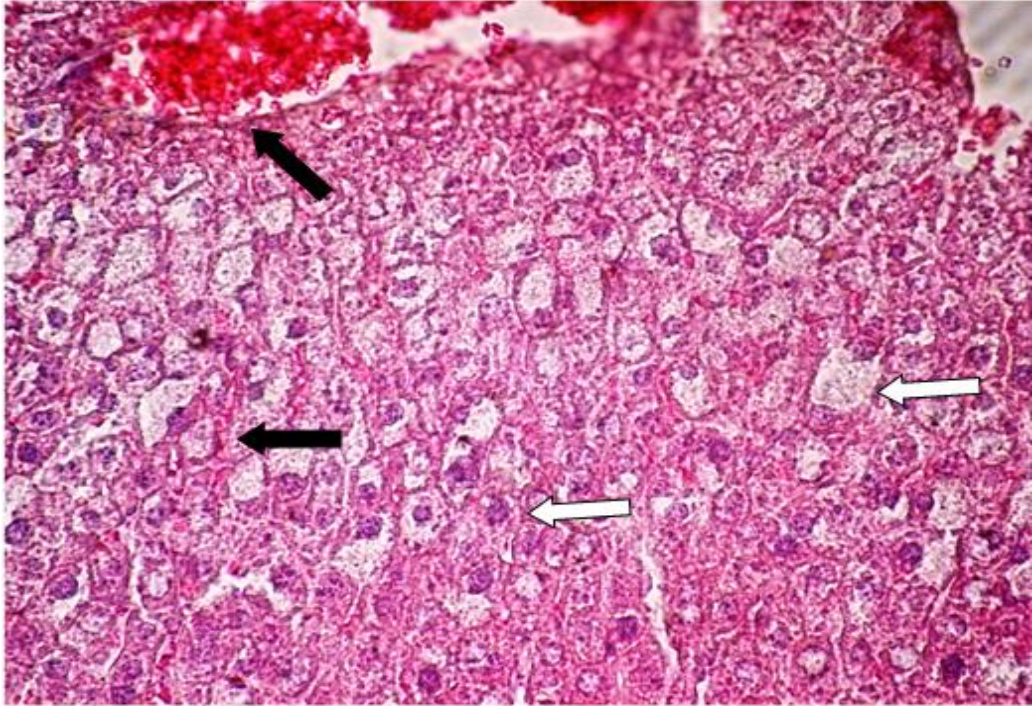
Resim 3. (K) grubu karaciğer doku kesiti, portal alan (H-E, x20).



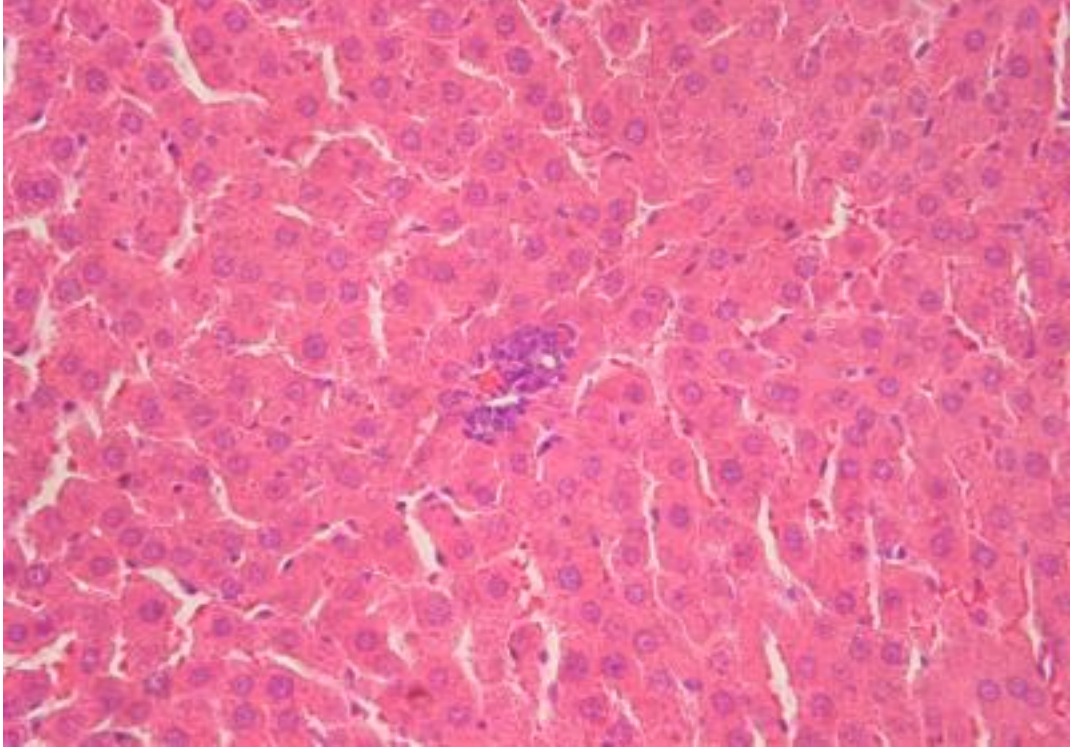
Resim 4. (K) grubu karaciğer doku kesiti, sentral ven (beyaz ok) (H-E, x20).



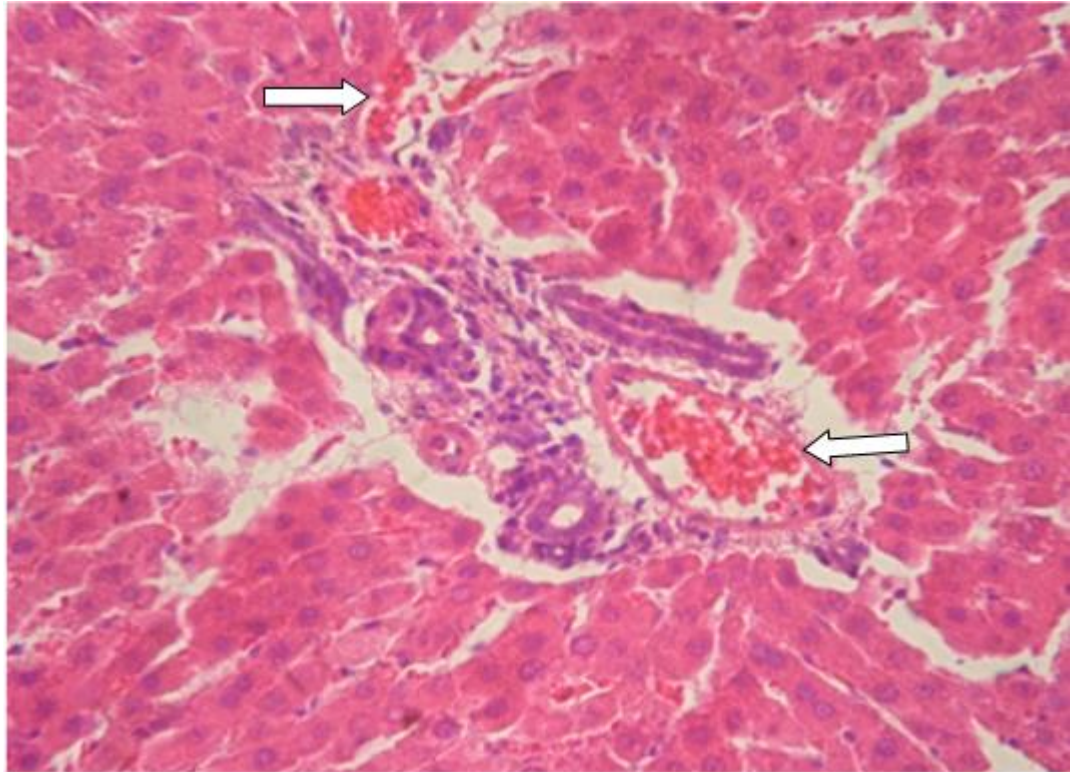
Resim 5. (F) grubu karaciğer doku kesiti, makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma (beyaz oklar), hepatositlerde granüler dejenerasyon ve piknotik çekirdekli hücreler (siyah ok), Sinüzoidal dilatasyon ve dejenerasyon (sarı ok) görülmektedir (H-E, x40).



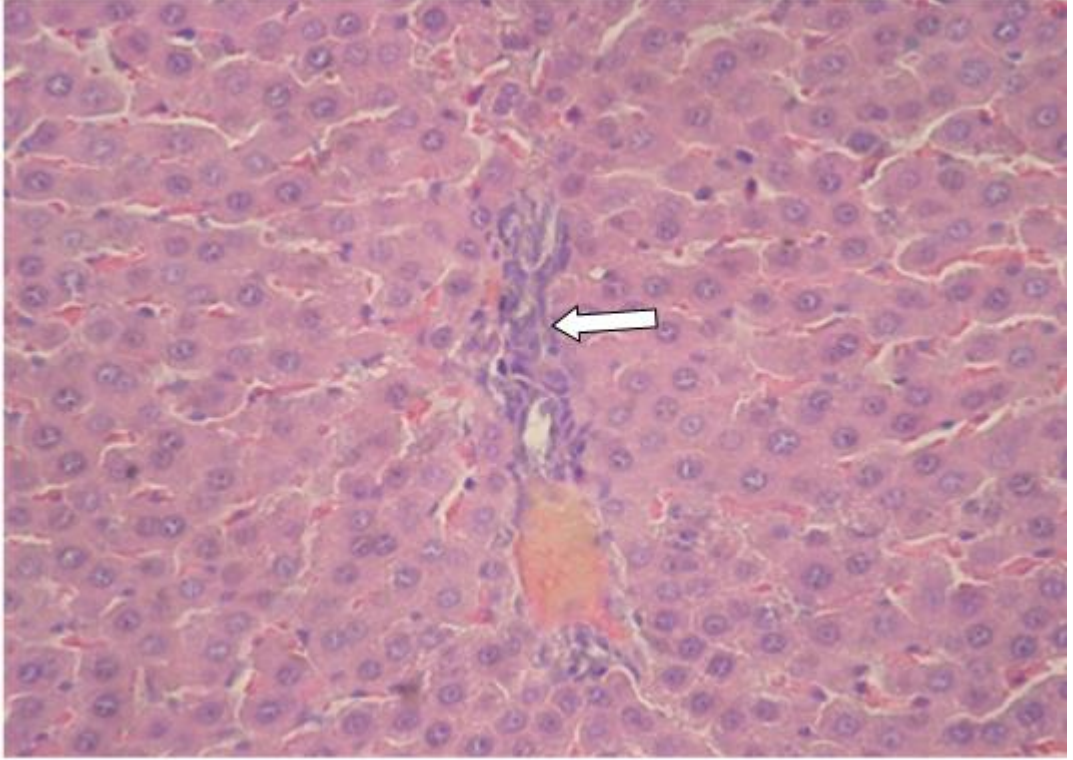
Resim 6. (F) grubu karaciğer doku kesiti; makroveziküler ve mikroveziküler yağlanmalar (beyaz ok), Vasküler konjesyon ve hemoraji (siyah ok)(H-E x20).



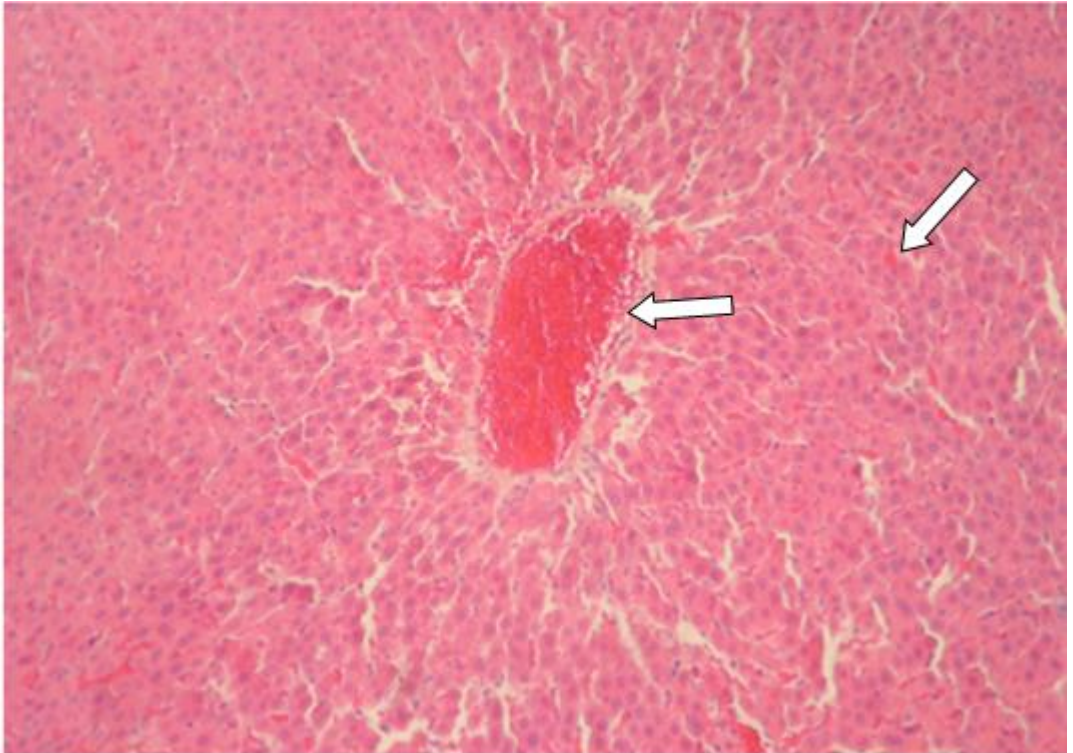
Resim 7. (F+A) grubu karaciğer doku kesiti; hepatositler arasındaki sinüzoidal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (H-E x40).



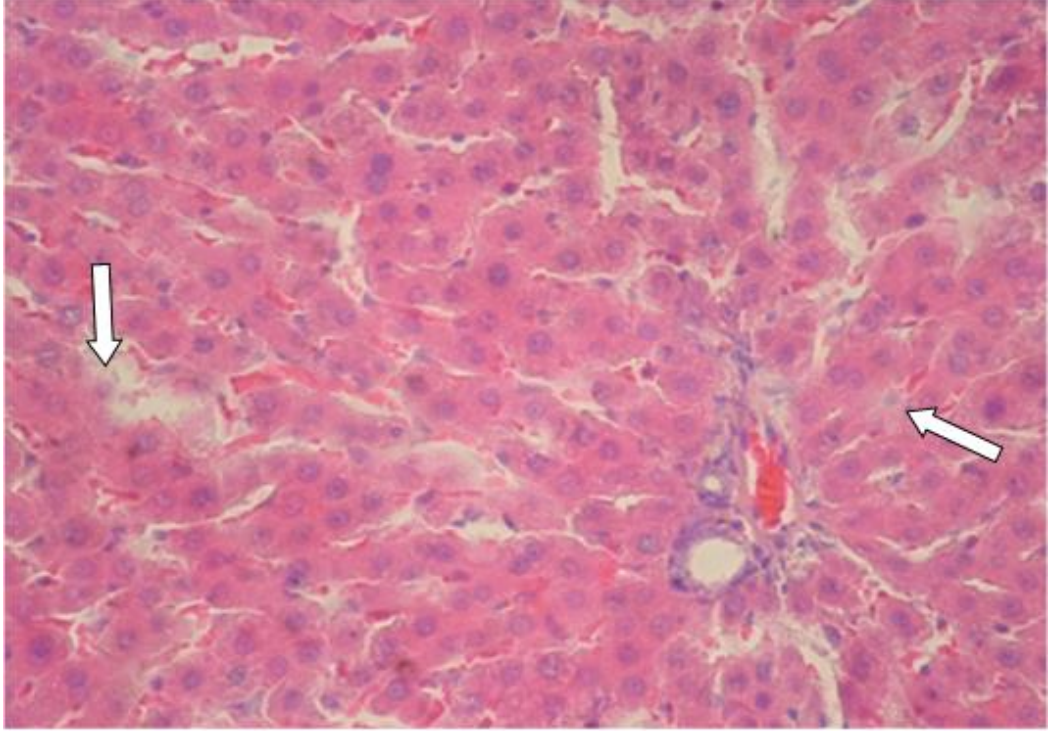
Resim 8. (F+A) grubu karaciğer doku kesiti; vasküler konjesyon ve hemoraji (beyaz ok) (H-E x40).



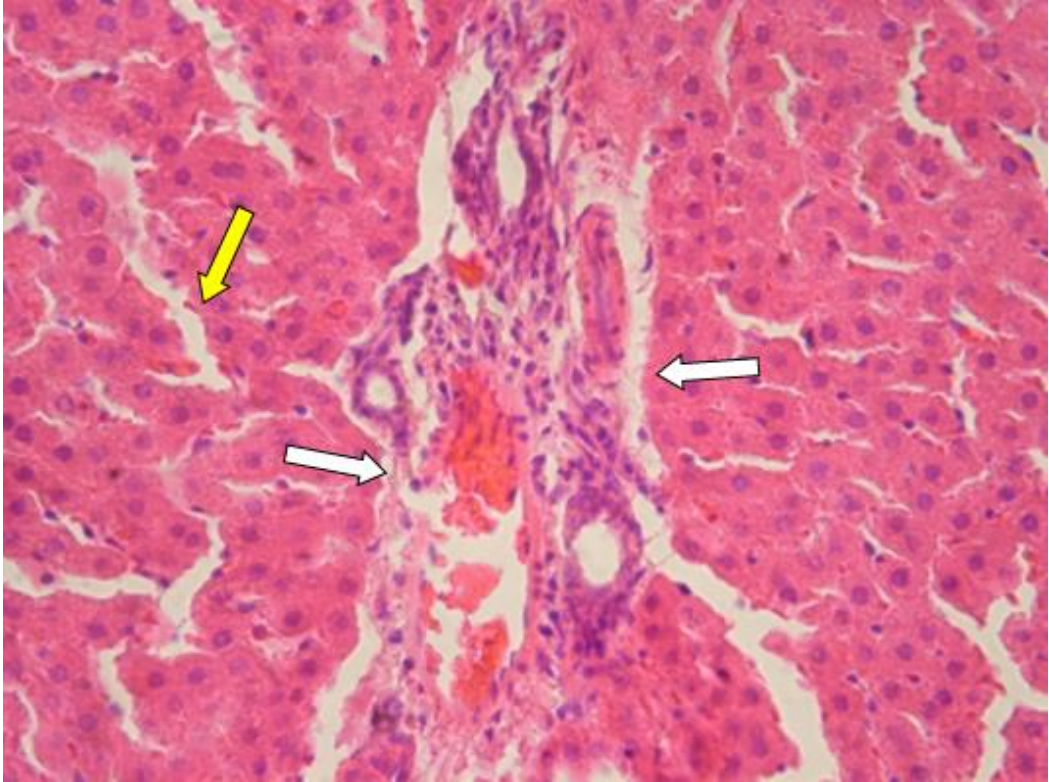
Resim 9. (F+C) grubu karaciğer doku kesiti; hepatositler arasındaki sinüzoidal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (beyaz ok) (H-E x40).



Resim 10. (F+C) grubu karaciğer doku kesiti; vasküler konjesyon ve hemoraji (beyaz ok) (H-E x20).



Resim 11. (F+A+C) grubu karaciğer doku kesiti; mikroveziküler yağlanmalar (beyaz ok), (H-E x40).



Resim 12. (F+A+C) grubu karaciğer doku kesiti; vasküler konjesyon ve hemoraji (beyaz ok), Sinüzoidal dilatasyon ve dejenerasyon (sarı ok) görülmektedir (H-E x40).

4.2.2. Pankreas Doku Kesitlerinin Histopatolojik Bulguları

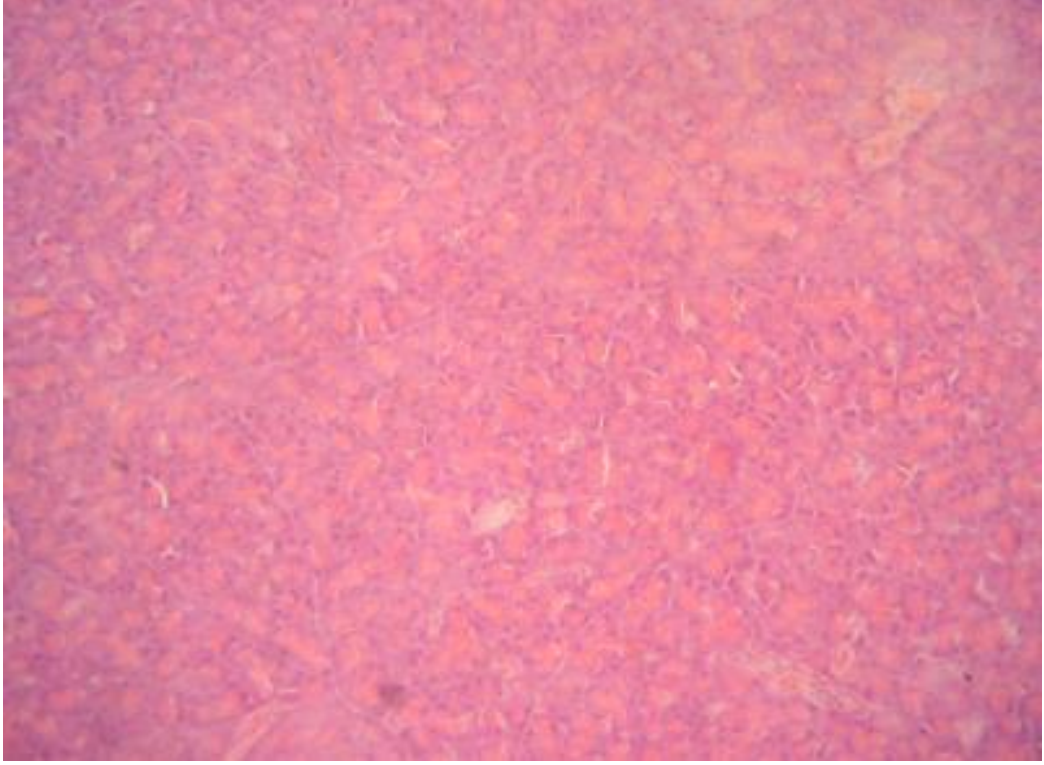
Kontrol grubu pankreas dokularının histolojik görüntülerinin değerlendirilmesi sonucunda herhangi bir patolojik yapıya rastlanmadı. Pankreas dokularında da karaciğer dokusundakine benzer bulgular gözlemlendi. Fruktoz verilen sıçanların pankreas dokusunda kontrol grubuna göre mikroskopik görüntüler ışığında intralobüler kanal çapında artış, ekzokrin bölgede yağ doku artışı ve bağ dokusundaki damarlarda konjesyon ve proliferasyon gibi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) değişiklikler tespit edildi. (F+A) verilen grupta ise intralobüler kanal çapındaki artışta ve ekzokrin bölgedeki yağ doku artışında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir azalma gözlenirken, bağ dokusundaki damarlarda konjesyon ve proliferasyonun (K) ve (F) grubuna göre daha fazla olduğu belirlendi. (F+C) verilen grupta (F) grubuna göre intralobüler kanal çapında ve ekzokrin bölgedeki yağ doku artışlarında, bağ dokusundaki damar konjesyon ve proliferasyonunda azalma gözlenmiştir. (F+A+C) grubunda ise diğer gruplara göre (kontrol hariç) intralobüler kanal çapındaki artışta azalma, özellikle ekzokrin bölgedeki yağ doku artışında azalma, bağ dokusundaki damarların konjesyon ve proliferasyonunda azalmalar ($p<0,05$) istatistiksel ve mikroskopik incelemeler sonucu belirlendi.

Tablo 6. Pankreas dokularının histolojik skorlaması (Mann-Whitney testine göre değerlendirilen gruplar arasındaki histolojik değişikliklerinin p değerleri)

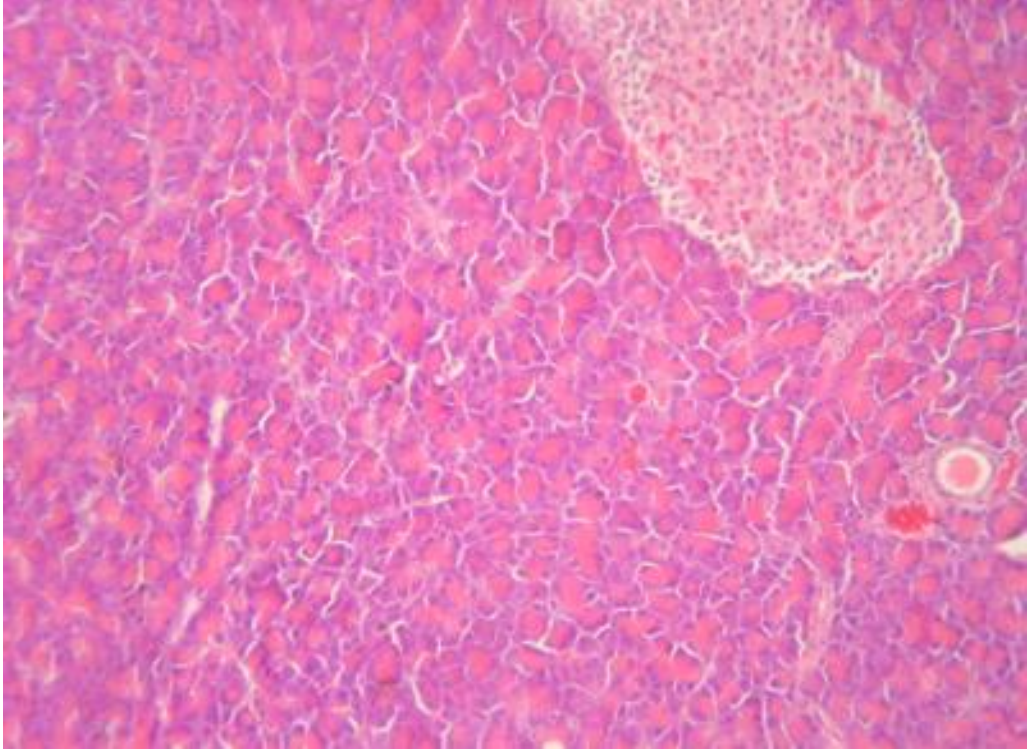
| GRUPLAR | Ekzokrin bölgede fibrozis | İnterlobüler kanal çevresinde fibrozis | İntralobüler kanal çapında artış | Bağ dokusu septalarında fibrozis ve yağ doku artışı | Ekzokrin bölgede yağ doku artışı | Bağ dokusundaki damarlarda konjesyon ve proliferasyon |
|---------|---------------------------|--|----------------------------------|---|----------------------------------|---|
| I | - | - | - | - | - | - |
| II | + | - | + | - | + | + |
| III | - | - | - | + | - | - |
| IV | + | - | + | + | + | + |
| V | - | - | - | - | - | - |
| I-II | P<0,001 | P<0,034 | P<0,004 | P<0,022 | P<0,006 | P<0,046 |
| I-III | P>0,063 | P>0,192 | P>0,480 | P<0,025 | P>0,213 | P<0,009 |
| I-IV | P<0,000 | - | P>0,120 | P<0,019 | P<0,004 | P<0,036 |
| I-V | P>0,143 | - | P>1,000 | P>0,071 | P>0,487 | P>1,000 |
| II-III | P>0,066 | P>0,480 | P<0,015 | P>0,419 | P>0,342 | P>0,428 |
| II-IV | P>0,171 | - | P>0,114 | P<0,527 | P>0,562 | P>0,947 |
| II-V | P<0,023 | - | P<0,004 | P>0,666 | P>0,070 | P<0,046 |
| III-IV | P<0,008 | - | P>0,365 | P>0,746 | P>0,234 | P>0,361 |
| III-V | P>0,602 | - | P>0,365 | P>0,746 | P>0,234 | P>0,361 |
| IV-V | P>0,602 | - | P>0,480 | P>0,926 | P>0,563 | P<0,009 |

Koyu renkte boyananlar, anlamlı olan gruplardır (p < 0,05). Anlamlı olmayan gruplarda p > 0,05'tir.

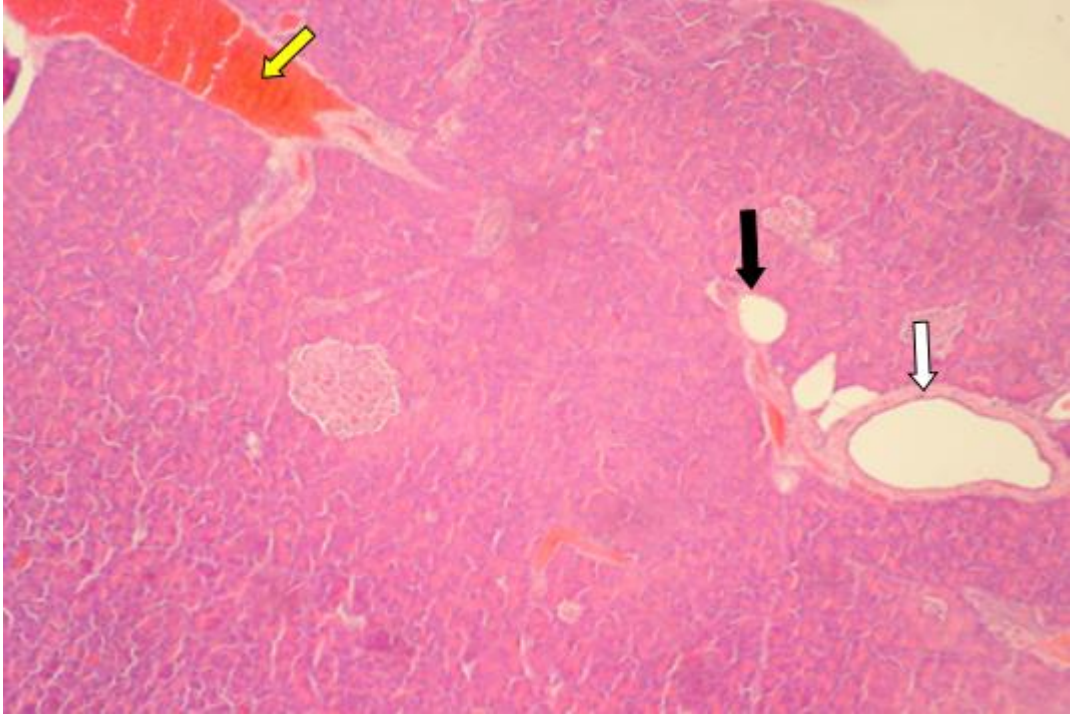
I.Grup: (K), **II.Grup:** (F), **III.Grup:** (F+A), **IV. Grup:** (F+C), **V. Grup:** + (F+A+C)



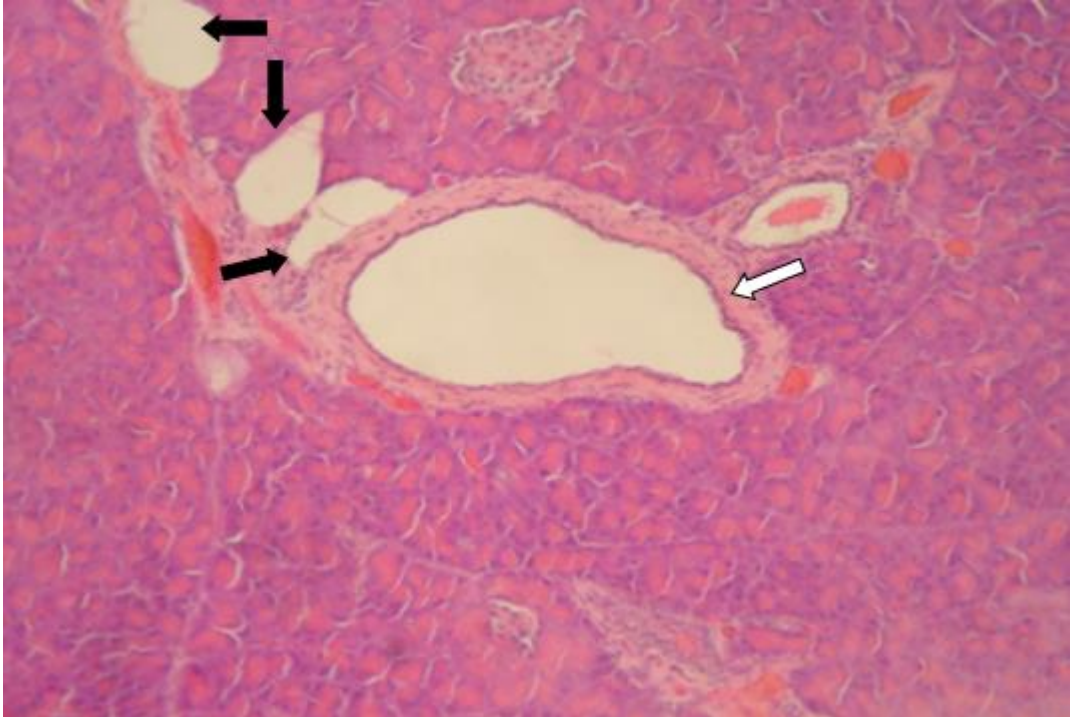
Resim 13. (K) grubu pankreas doku kesiti; ekzokrin pankreas bölgesi (H-E x20).



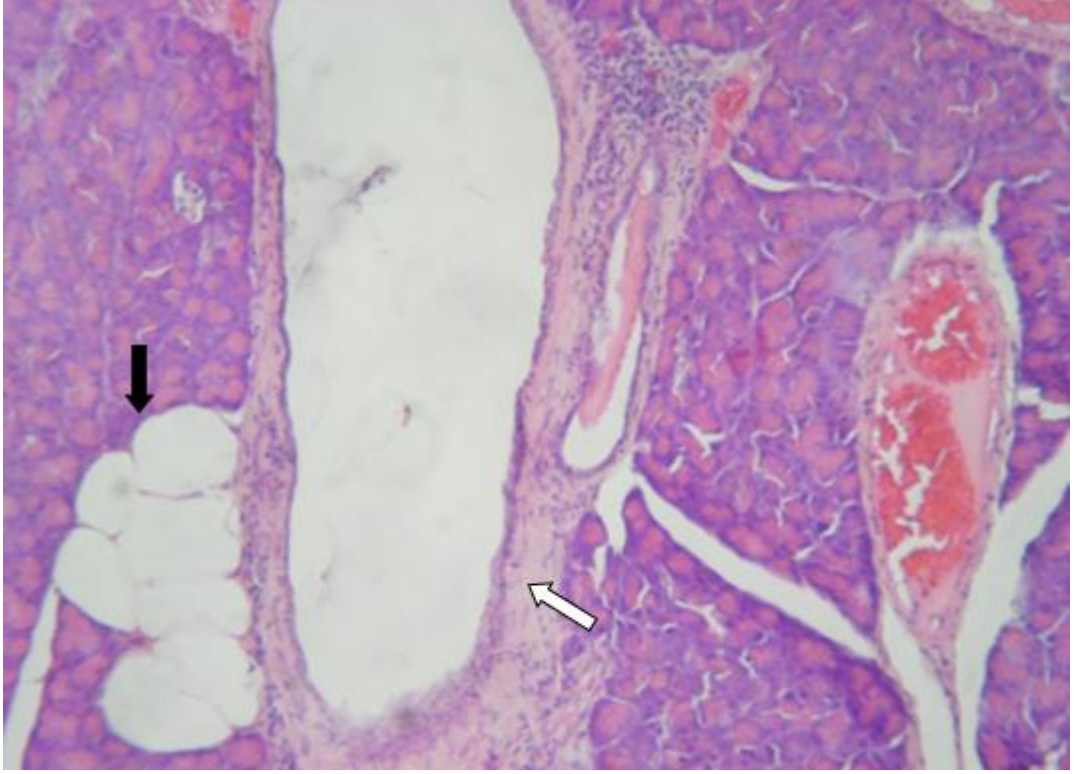
Resim 14. (K) grubu pankreas doku kesiti; ekzokrin ve endokrin (Langerhans adacığı) pankreas bölgesi (H-E x20).



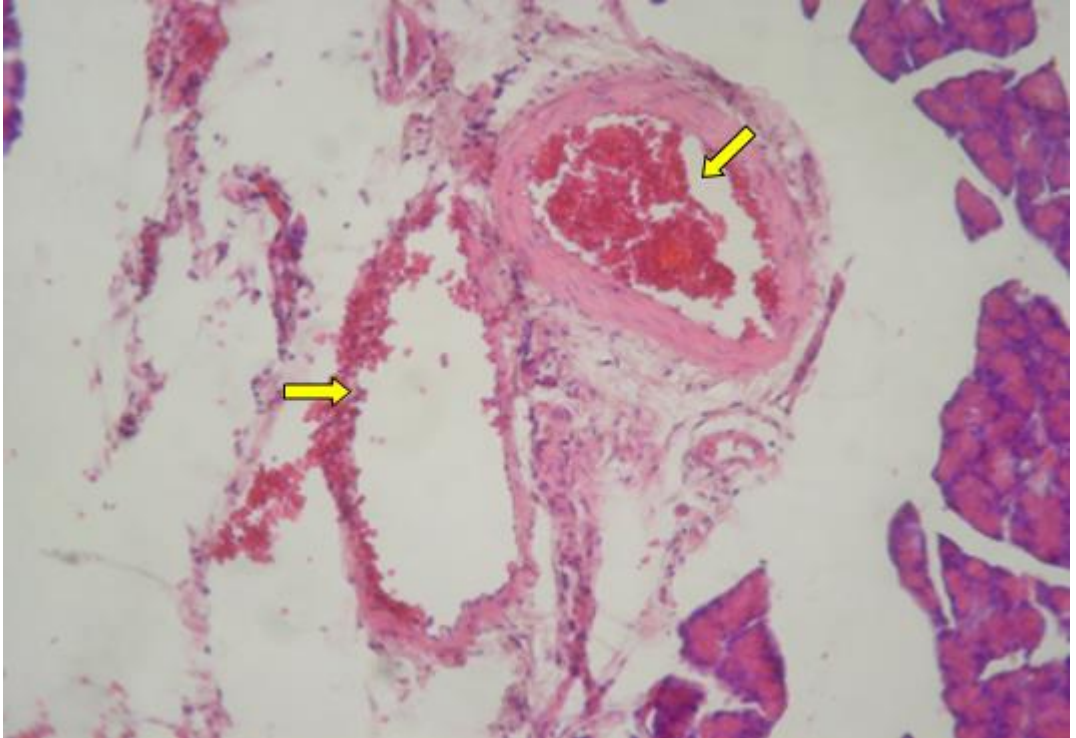
Resim 15. (F) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), Ekzokrin bölgede yağ doku artışı (siyah ok), Bağ dokusundaki damarlarda konjesyon (sarı ok) (H-E x10).



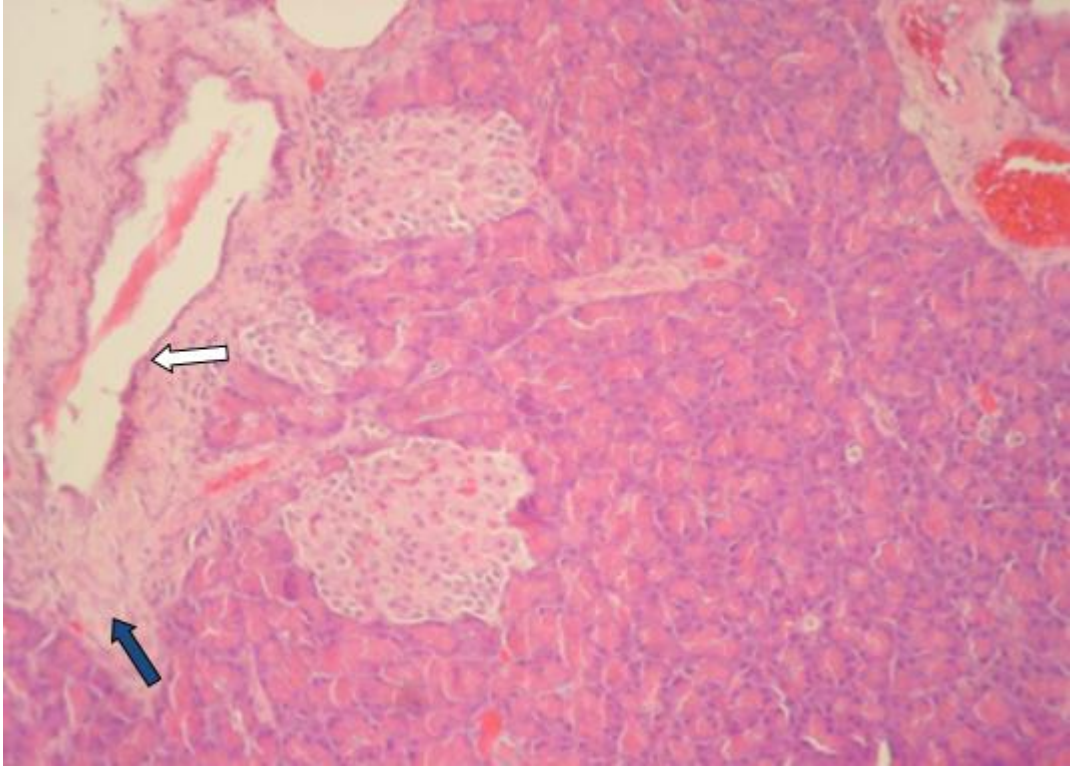
Resim 16. (F) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), ekzokrin bölgede yağ doku artışı (siyah ok) (H-E x20).



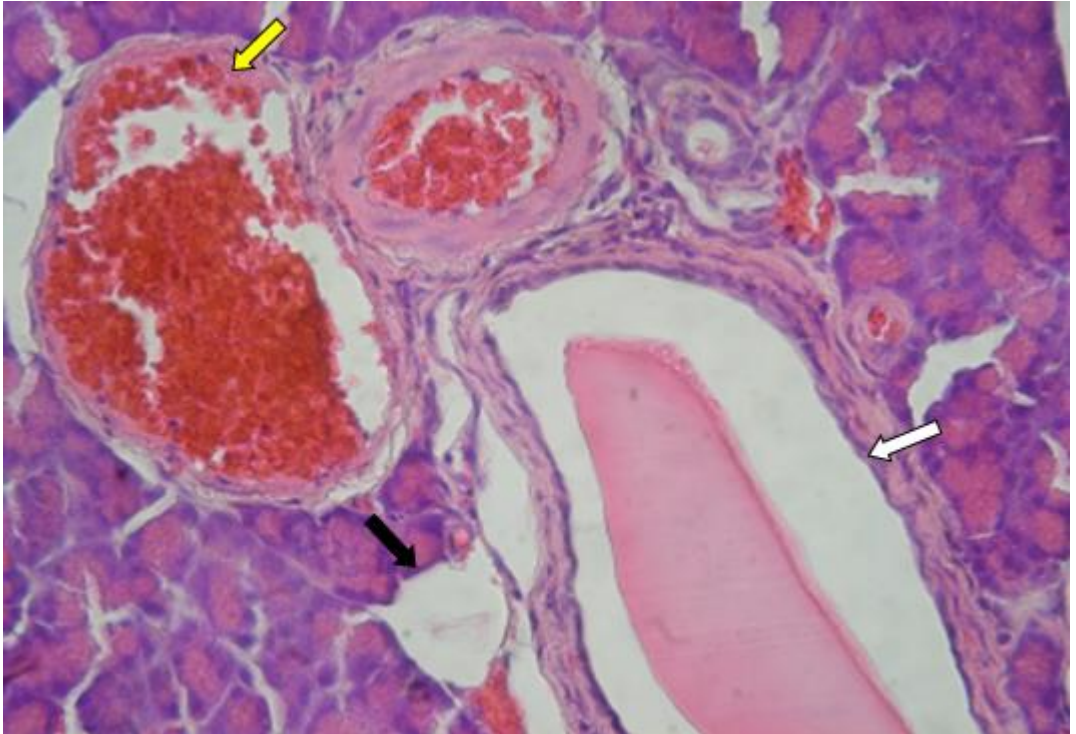
Resim 17. (F+A) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), ekzokrin bölgede yağ doku artışı (siyah ok) (H-E x20).



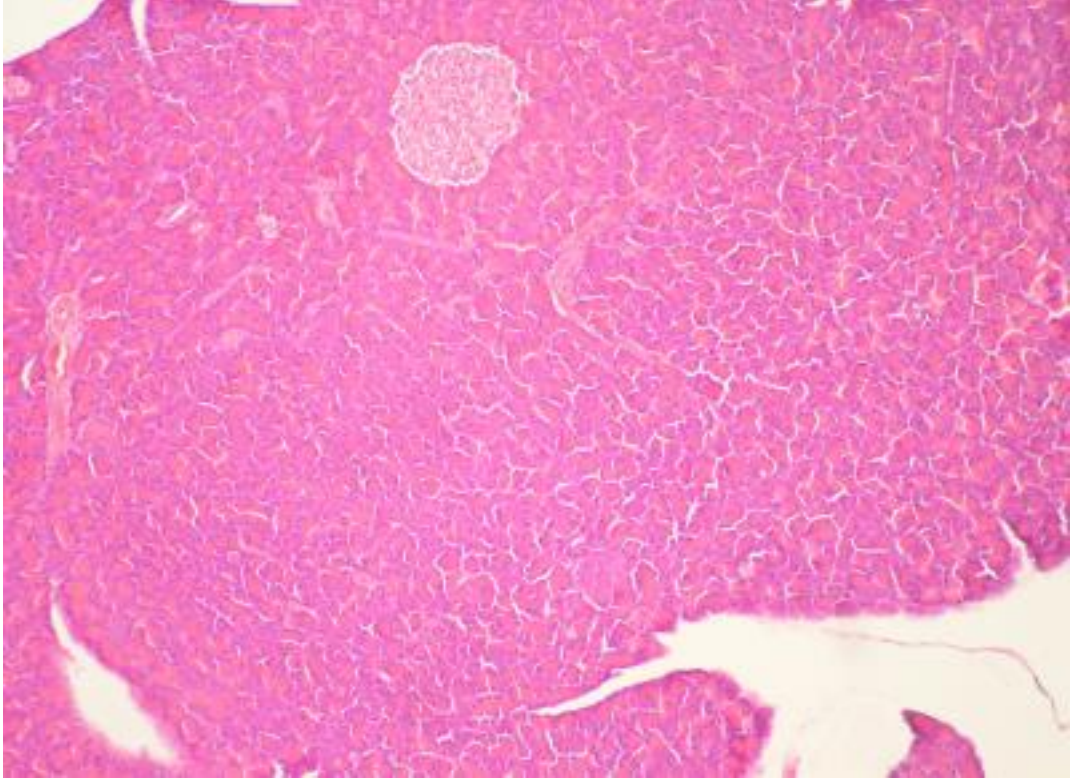
Resim 18. (F+A) grubu pankreas doku kesiti; bağ dokusundaki damarlarda konjesyon ve proliferasyon (sarı ok) (H-E x20).



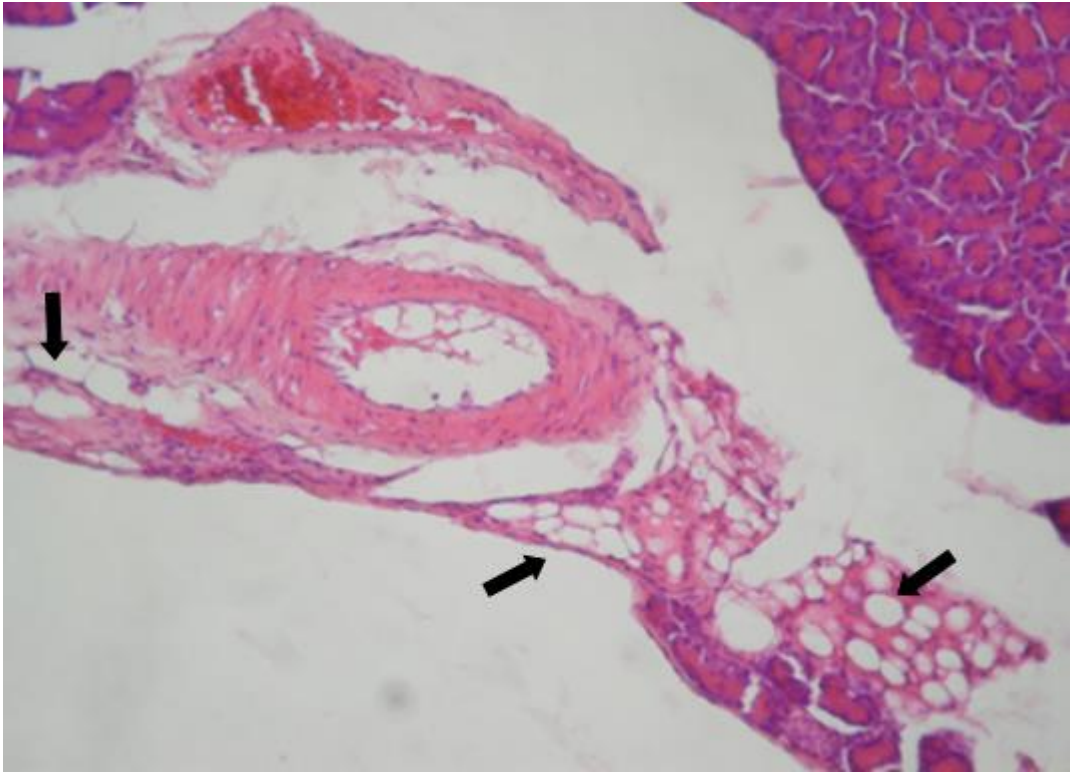
Resim 19. (F+C) grubu pankreas doku kesiti; Ekzokrin bölgede fibrozis (mavi ok), İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok) (H-E x20).



Resim 20. (F+C) grubu pankreas doku kesiti; İntralobüler kanal çapında artış (beyaz ok), ekzokrin bölgede yağ dokusu (siyah ok), konjesyon ve hemoraji (sarı ok) (H-E x40).



Resim 21. (F+A+C) grubu pankreas doku kesiti (H-E x10).



Resim 22. (F+A+C) grubu pankreas doku kesiti, Bağ dokusu septalarında fibrozis ve yağ doku artışı (siyah ok) (H-E x20)

5. TARTIŞMA

Son yıllarda gıda sanayinde kullanımı giderek artan mısır kaynaklı fruktozun, yapılan çalışmalar sonucu insan sağlığı için önemli bir tehdit haline geldiği görülmektedir. Fruktoz, meyve şekeri olarak bilinmekle birlikte, diyetteki en önemli kaynağı fruktozdan zengin mısır şurubu kullanılarak üretilen hazır gıdalardır. Fruktoz, temel olarak karaciğerde metabolize edilir ve glukoz ile aynı enerji yüküne sahiptir. Ancak glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmaz. Bu nedenle yüksek fruktoz içeren hazır yiyecek ve içecekler doyma hissi oluşturmadıkları için daha çok tüketilirler. Son dönemde yapılan çalışmalarda yüksek fruktoz içeren bir diyet ile; çeşitli patolojik değişiklikler, oksidatif stres, glukoz intoleransı, insülin direnci, tip 2 diyabet, şişmanlık, hipertansiyon, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarla arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu hatta zararlı etkisinin beyne kadar gidebildiği bildirilmektedir (32, 33).

Yem ve su içinde yüksek fruktoz verilerek oluşturulan metabolik sendromda; kan glukoz düzeyinin genel olarak değişmediği, fakat insülin salınımında artış olduğu, insülin direnci geliştiği, kan basıncının ve trigliserit düzeyinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar yüksek fruktoz içeren beslenme şeklinin obezite olmadan metabolik sendromu oldukça iyi taklit ettiğini göstermektedir (118).

Çalışmamızda deney süresince (6 hafta) rat ağırlıkları değerlendirildiğinde; her bir grubun ağırlık artışında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenirken, çalışma sonrasında gruplar arasında ağırlık artışı açısından K ve F+A gruplarında F+A+C grubuna göre kilo artışı anlamlı ($p<0,05$) olarak daha fazla gözlemlendi. Gözlem süresinin daha uzun tutulduğu deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda bu kilo artışının obezite ile ilişkilendirildiği görülmektedir (119). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 2005 yılı için, fazla kilolu ve şişman insan sayısının 2 milyar olduğu ve 2015 yılında 3 milyara ulaşacağı hesaplanmıştır. Şekerli içecek tüketimindeki artışın yanı sıra içeceklere bir de fruktoz eklenmesi, dünya genelinde yaygınlaşan şişmanlığın asıl nedeni olarak görülmektedir (34).

Çalışmamızda F, F+A, F+C, F+A+C gruplarında mısır şurubu (F) ile beslenen bütün grupların kolesterol seviyesi K göre anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulunurken; F+C ve F+A+C gruplarında; F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak

düşük bulundu. Bu düşüş C vitamininin antioksidan özelliğinden ve kolesterol metabolizmasındaki rolünden kaynaklanmaktadır. Askorbik asit karaciğerde kolesterolün katabolizması için gereklidir. Eksikliğinde kolesterolün safra asitlerine dönüşümü yavaşlamakta ve karaciğerde kolesterol birikimi olmaktadır (120). C vitamininin antioksidan yeteneği ile hücre membranındaki lipid ve lipoproteinlerin oksidatif süreçlerini inhibe ettiği bilinmektedir (121).

Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış karaciğer yağlanması olan hastalarda baskın laboratuvar bulgusudur. Genellikle AST, ALT veya her ikisi hafif-orta derecede artmıştır. Bu enzimlerin serum düzeyi karaciğer dışındaki bazı hastalıklarda da arttığından hepatik inflamasyon veya fibrozisin histolojik ağırlığını tahmin etmekte kullanılamaz. AST/ALT oranı genellikle 1'den azdır. Siroz geliştiğinde bu oran artmaya başlar (122). Nonalkolik karaciğer yağlanması olanlarda alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde yükseklik olabilir. GGT artışının, insülin direncinin duyarlı bir belirteci olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle GGT artışı, NAYKH için erken biyokimyasal bulguları arasında yer alır (123). Bayram ve ark.'nın (124) yaptığı karaciğer hasarı oluşturulmuş bir çalışmada elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar; vitamin E ve vitamin C'nin, lipid peroksidasyonu ile meydana gelebilecek hasarlardan, karaciğeri çok başarılı bir biçimde koruduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda serum AST düzeyi F grubunda; K grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulunurken; F+C ve F+A+C gruplarında F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük bulundu. Bu sonuca göre C vitamininin AST'yi düşürücü etkisi olduğunu söyleyebiliriz. AST F+A grubunda; F+C ve F+A+C gruplarına göre anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulundu. Bu yükseklik Aspirinin kullanımına bağlı oluşabilecek salisilat hepatotoksitesine bağlı olabilir. Okumara et al., (125) aspirinin geçmişinde karaciğer hasarı olan hastalarda hepatik hasarı artırdığını bildirirken; Manso et al., (126) 13 ve 23 yaşları arasında aspirin ya da sodyum salisilat tedavisi gören kişilerde, serum transaminaz düzeylerinin yüksekliğini saptamışlardır. Romatik ateşli çocukların % 50'sinden fazlasının, AST ve ALT serum düzeylerinde artış olduğunu ve bunun aspirinin indüklediği hepatik hasarın sonucu olabileceği yargısına varmışlardır. Serum ALT düzeyi F grubunda; K grubuna göre anlamlı olarak yüksek

bulunurken; F+A+C grubunda F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük bulundu. Bu düşüş C vitamininin AST ve ALT üzerine olumlu etkilerini göstermektedir. Serum ALP düzeyi kontrole göre mısır şurubu verilen bütün gruplarda artarken bu artış anlamlı değildi ($p>0,05$). Serum GGT düzeylerinde kontrole göre bir artış varken tüm gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Serum trigliserit düzeyleri F grubunda; K grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulunurken; F+A ve F+A+C gruplarında F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) bir düşüş gözlemlendi. Fruktozlu içecek tüketimine bağlı en erken saptanan anormallik, trigliserit düzeyindeki yükselme olarak tespit edilmiştir. Karaciğer, fruktozun yağ asitlerine metabolize edildiği yer olduğu için organ içi yağlanma söz konusu olmaktadır (52). Akar ve ark. (127) yaptıkları bir çalışmada % 20'lik YFMS tüketiminin serum trigliserit, VLDL ve insülin seviyelerini arttırdığını göstermişlerdir.

Çalışmalarda, NAYKH'de insülin direncinin, normal popülasyona göre artışı gösterilmiştir. Marchesini et al., (123) insülin direncini HOMA ile değerlendirdikleri 46 hastalık kontrollü çalışmada, NAYKH'de ortalama HOMA-IR değerini kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Mager et al., (128) yaptıkları bir çalışmada NAKYH tanısı almış 7-14 yaş arası çocukların diyetlerine fruktoz eklenerek 0, 3 ve 6 aylık gözlem sonrası plazma AST, ALT, GGT, insülin, trigliserit ve HOMA-IR seviyelerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür. Çalışmamızda serum açlık glukoz düzeyleri K grubuna göre; F, F+A, F+C ve F+A+C gruplarında anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulundu. Serum insülin düzeyleri K grubuna göre; F, F+A, F+C ve F+A+C gruplarında anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulundu. HOMA-IR indeksi F grubunda K grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulundu. F+C ve F+A+C gruplarında; F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulundu. Diyete fruktoz ilavesi insülin direncini arttırırken; Aspirin ve C vitamini verilmesinin insülin direnci üzerine olumlu bir etkisi olmamış, hatta insülin direncini daha da arttırdığını söyleyebiliriz.

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) üretimi karaciğer zedelenmesinde en erken reaksiyonlardan biri olup diğer inflamatuvar sitokinlerin yapımını tetiklemekte, inflamatuvar hücrelerin birikimini, hepatosit zedelenmesi ve fibrozisin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. TNF- α ile hücre içi sinyaller tetiklenmekte,

mitokondrial geçirgenlikte ve reaktif oksijen türlerinde (ROS) artma olmaktadır. Sonuç olarak, apoptozis hızlanmakta, apoptozise uğramayan hücrelerde ise hasarlanmaya duyarlılık artmaktadır (129). Çalışmamızda serum TNF- α düzeyleri F grubunda K grubuyla karşılaştırdığımızda yüksek bulunmuştur ($p>0,05$). F+A, F+C ve F+A+C gruplarında TNF- α 'yı F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak azaltmıştır. Bu azalmanın Aspirin ve C vitaminin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Antioksidanların faydalı etkilerinin gösterilmesi karaciğer hasarında oksidatif stresin rolüne dolaylı bir kanıt olabilir. Karaciğer yağlanması olan çocuklarda vitamin E verilmesinin serum transaminaz düzeylerini normalleştirdiği gözlenmiştir (130). Altı ay süre ile vitamin E ve vitamin C'nin kombine verildiği bir başka çalışmada histolojik olarak belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (131).

Shi X et al.'nın (110) silika ile oluşturulan oksidatif stres modelinde, aspirinin antioksidan kapasitesini (lipit peroksidasyon, DNA hasarı, NF- κ B aktivasyon ve TNF- α üretimini baskılama kapasitesini) elektron spin rezonans yöntemiyle (ESR) incelemişler. Deneylerinde, iyi bilinen birçok antioksidana (askorbat, glutatyon ve sistein) göre aspirinin OH $^{\cdot}$ radikal süpürmede daha hızlı olduğunu göstermişler. Bununla birlikte, aspirin O $^{\cdot 2}$ veya H $_2$ O $_2$ için iyi bir süpürücü olmadığını görmüşler. Dolayısıyla, lipit peroksidasyon ve DNA çift kırığına karşı antioksidan özelliğini bulmuşlar. Sonuçta, aspirinin antioksidan özelliğinin OH $^{\cdot}$ radikali süpürücü etkisinden kaynaklandığı, değişik fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin bu yeteneği aracılığıyla açıklanabileceği kanısına varmışlar. Askorbik asitin antioksidan olarak esas görevi lipit hidroperoksitlerinin oluşumunu engellemektir. Vitamin C insan plazmasında lipit peroksidasyonunun en güçlü inhibitörüdür ve süperoksit hidroksil radikali gibi çeşitli ROS'ların etkili temizleyicisidir (113). Yapılan çalışmalarda aspirin verilen farelerde kandaki askorbik asit miktarının arttığı görülmekte ve bu etkinin hücre membrandaki geçirgenlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir (102;105). Aspirinin C vitaminin etkinliğini arttırdığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda; karaciğer dokusundaki OSI hesaplamalarına bakıldığında F+A, F+C ve F+A+C gruplarında; F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bu da mısır şurubunun oluşturduğu oksidatif stresin göstergesi

olup, Aspirin ve Vitamin C'nin karaciğerdeki oksidatif hasarı azalttığını söyleyebiliriz.

Stock 1916'da pankreatik hastalıklarda amilaz tayinini bildirmiştir. O günden bu yana birçok biyokimyasal gösterge önerilmiş olmasına rağmen amilaz tayini halen en sık kullanılan parametredir. Amilazla birlikte pankreatik izoamilaz ve lipaz tayinleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kan lipaz düzeyindeki ileri derecede artmış pankreatit için patognomonik kabul edilir. Kan şekeri, AST, ALT, alkali fosfataz, bilirubin düzeyi yüksekliği de buna eşlik edebilir (132). Akut pankreatit atağının ilk gününde karaciğer fonksiyon testlerindeki belirgin değişikliğin bilier etyoloji ile olan ilgisi otuz yıldan fazla süredir bilinmektedir. Bu zamandan beri bilier sebebi saptamak için kullanımı kolay, ucuz ve güvenli yöntemler araştırılmıştır. Sonuç olarak bilier kaynaklı akut pankreatit olgularında AST, ALT, Total Bilurubin ve ALP istatikselsel olarak belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (133, 134). Mollaoğlu ve ark.'nın (135), yaptıkları bir çalışmada oluşturdukları pankreas hasarına karşı vitamin E+C kombinasyonunun lipaz aktivitesini düşürdüğü, amilaz aktivitesini ise artırdığını; amilazdaki bu artışın C vitamini kaynaklı olabileceğini bulmuşlardır. Çalışmamızda serum amilaz düzeyleri F grubunu K ile karşılaştırdığımızda anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulunurken; F+A, F+C ve F+A+C gruplarında; F grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük bulunmuştur. Serum Lipaz düzeyini F grubunun; K grubuna göre anlamlı olmasa da arttırdığı bulunmuştur ($p>0,05$). Pankreas dokusundaki OSI hesaplamalarına bakıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır. F grubunda OSI artarken F+C ve F+A+C gruplarında OSI düşmüştür ama bu düşüş anlamlı değildir ($p>0,05$). Yüksek fruktoz ile beslenmenin olumsuz etkileri fruktoz konsantrasyonu ve beslenme süresine bağlı olarak değişmektedir.

Nonalkolik steatohepatitte karaciğerin histopatolojik bulguları, yağlı değişikliklerin yanı sıra, fibrozisle birlikte veya fibrozis olmadan hepatosit zedelenmesi, inflamasyon, mallory cisimcikleri veya nekroz ile karakterizedir. Steatohepatitin histolojik özellikleri hafif yağlanma ve inflamasyon tablosundan, köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar değişen geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Bazı çalışmalarda nonalkolik steatohepatitte sadece parankimal inflamasyonla

birlikte makroveziküler stetaozisin bulunması olarak tanımlanır. Bu tanım genellikle benign stetaozisi ve özgün olmayan reaktif inflamasyonu içerir (136).

Çalışmamızın histopatolojik karaciğer sonuçları değerlendirildiğinde; K grubunda normal histolojik yapılar gözlenirken; F grubunda K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) makro ve mikroveziküler yağlanma, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonları, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar, safra kanalı proliferasyonu ve sinüzoidal dilatasyon ve dejenerasyon gözlemlendi. Aspirin ve C vitamini verilen gruplarda histolojik olarak iyileşme gözlenirken; Aspirin ve C vitamininin kombine verildiği F+A+C grubunda karaciğer yağlanmasının istatistiksel olarak daha fazla azaldığı ($p<0,05$) tespit edilmiştir.

Çalışmamızın histopatolojik pankreas sonuçları değerlendirildiğinde; K grubunda herhangi bir patolojik yapıya rastlanmadı. F grubunda K grubuna göre intralobüler kanal çapında artış, ekzokrin bölgede yağ doku artışı ve bağ dokusundaki damarlarda konjesyon ve proliferasyon gibi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) değişiklikler tespit edildi. F+A verilen grupta ise intralobüler kanal çapındaki artışta ve ekzokrin bölgedeki yağ doku artışında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir azalma gözlenirken, bağ dokusundaki damarlarda konjesyon ve proliferasyonun K ve F gruplarına göre daha fazla olduğu belirlendi. C vitamini kullanımının, özellikle C vitamini ve Aspirinin birlikte kullanımının intralobüler kanal çapındaki artışta azalma, özellikle ekzokrin bölgedeki yağ doku artışında azalma, bağ dokusundaki damarların konjesyon ve proliferasyonunda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) azalmalar oluşturduğu gözlemlendi.

Van Geenen et al. (91)'nin nonalkolik steatozu olan ve yeni pankreatik lipomatozisi gelişen 80 ölü hastadan elde edilen karaciğer ve pankreas dokuları ve bu hastaların geriye dönük bilgisayar verileri üzerinden yaptıkları bir çalışmada; interlobuler ve total pankreatik yağlanmanın NAYKH ile ilişkili olduğunu ve total pankreas yağlanmasının, karaciğer yağlanmasının varlığı için istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğunu buldular. Çalışmada karaciğerdeki yağlanma ve inflamasyon bulguları NAYKH'na göre skorlanırken; pankreas için kanıta dayalı böyle bir skorlama olmadığı için Van Geenen ve arkadaşları intralobuler, interlobular

ve toplam pankreas yağlarının dağılımını vurgulayan bir skorlama sistemi geliştirmiştir. NAYKH'ında trigliserit birikimine bağlı makroveziküler yağlanma oluşurken mikroveziküler yağlanma örneğin toksinlerin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon sonucu oluşur. İnsülin direnci periferik lipolizi etkiler böylece NAYKH'ının ilk vuruş teorisinde öne sürüldüğü gibi yağ asitlerinin portal akışı artar. Pankreatik adipositlerdeki lipoliz ayrıca yağ asitlerinin portal akışını arttırır. Bunun bir sonucu olarak, hepatik insülin direnci ve NAYKH gelişir.

Ou et. al. (97)'nin yaptıkları kesitsel bir çalışmada glisemik bir artış ile deneklerin anlamlı oranda daha fazla NAYKH ve yağlı pankreası olduğu gösterilmiştir

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak; elde ettiğimiz biyokimyasal parametreler ile histopatolojik sonuçlar birbirini desteklemiş ve mısır şurubu tüketimine bağlı nonalkolik karaciğer yağlanması ve nonalkolik pankreas yağlanmasını göstermiştir. Yapılan son çalışmalarla da nonalkolik karaciğer yağlanması ve nonalkolik pankreas yağlanması arasındaki bağlantı aydınlatılmaya başlamıştır. Mısır şurubu tüketimine bağlı oluşan nonalkolik karaciğer yağlanması görülen ratlarda Aspirin ve C vitamini uygulanması ile; karaciğer fonksiyon testlerinde, lipid profilinde ve proinflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinde karaciğer ve pankreasın histopatolojisinde dikkat çekici bir düzelme gözledik. Mısır şurubu kaynaklı fruktozun kronik olarak tüketimi karaciğer yağlanması ile beraberinde birçok hastalığı tetiklemektedir. Yüksek fruktoz ile beslenmenin olumsuz etkileri fruktoz konsantrasyonu ve beslenme süresine bağlı olarak değiştiğinden bizim deney süremiz organ hasarına ilerlemesine yetmemiş olabilir.

Aspirin ve C vitaminin olmak birlikte kullanılması ya da farklı antioksidanların denenmesi nonalkolik karaciğer yağlanması ve beraberinde getireceği hastalıkların gelişimini önlemede ve tedavisinde önemli ve umut verici bir seçenek gibi görülmektedir.

ÖZET

C vitamini ve Aspirin, Mısır Şurubu (Fruktoz) Tüketiminin Oluşturduğu Organ Hasarlarına Karşı Koruyucu Olabilir mi?

İşlenmiş hazır gıdalar içindeki fruktoz (F), mısır nişastasından elde edilen kimyasal bir şeker olup glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmadığı için daha çok tüketilir. Araştırmalar, günlük gereksinimin üzerinde uzun süreli fruktoz kullanımının nonalkolik karaciğer yağlanması başta olmak üzere; metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişmesine yol açtığını ortaya koymaktadır. Çalışmamızda mısır şurubu tüketimi ile oluşacak çeşitli organ hasarlarına (karaciğer, pankreas) karşı C vitamini ve Aspirin'in koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 250-300 g ağırlığında erkek Sprague Dawley cinsi ratlar kullanılarak her bir grupta 8 rat olmak üzere 5 çalışma grubu oluşturuldu. **Grup 1** (K grubu; içme suyu 6 hafta); **Grup 2** (F grubu; %30'luk fruktozlu içme suyu 6 hafta); **Grup 3** (F+A grubu; %30 F + 10 mg/kg/gün ASA 6 hafta); **Grup 4** (F+C grubu; %30 F + 200 mg/kg/gün Cvit. 6 hafta); **Grup 5** (F+A+C grubu; %30 F + 10 mg/kg/gün ASA + 200mg/kg/gün Cvit. 6 hafta). Tüm gruplardaki ratlar, 6. haftanın sonundaki son uygulamayı takip eden 24 saat sonra sakrifiye edildi. Kan serumu, karaciğer ve pankreas dokuları alınarak histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi.

Serum kolesterol ve AST düzeylerinin F+C ve F+A+C gruplarında F grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak azaldığı; ALT ve TG düzeylerinin F+A+C grubunda F grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak azaldığı bulundu. Aspirin ve C vitamini insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR üzerine olumlu bir etki yapmazken; inflamatuvar sitokinlerden sorumlu TNF-alfa'yı F grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak düşürmüştür. Aspirin ve C vitamini pankreas hasarının göstergesi olan Amilazı F grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak düşürürken; Lipazdaki bu düşüş anlamlı değildir ($p>0.05$). Aspirin ve C vitamini karaciğer dokusunda OSI'ni F grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak düşürürken; pankreas OSI'inde bu düşüş anlamlı değildir ($p>0.05$). Histopatolojik incelemeler sonucu mısır şurubunun karaciğer ve pankreas dokularında yaptığı hasar ve yağlanmaya karşı Aspirin ve C vitamininin koruyucu etkilerini gördük.

Sonuç olarak; Aspirin ve C vitamini uygulanması ile; karaciğer fonksiyon testlerinde, lipid profilinde ve proinflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinde karaciğer ve pankreasın histopatolojisinde dikkat çekici bir düzelme gözledik. Mısır şurubu tüketimine bağlı nonalkolik karaciğer yağlanması ve beraberinde getireceği hastalıkların gelişimini önlemede antioksidanların kullanılması önemli ve umut verici bir seçenek gibi görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: C vitamini, Aspirin, Mısır Şurubu, Organ Hasarı, NAYKH

ABSTRACT

May vitamin C and Aspirin be protective against organ damage caused by consumption of corn syrup?

Fructose which is an essential ingredient of processed ready-made foods, is a chemical sugar achieved from corn starch and more preferred than glucose for creating a feeling of satiety. Studies have shown that chronic consumption of fructose over daily requirement causes specially non-alcoholic hepatosteatosis, obesity, resistance to insulin, metabolic syndrome, type 2 diabetes and hypertension. In this study we aimed to research the protective effect of vitamin C and Aspirin against to several organ damages which are caused by consuming corn syrup.

In our study male Sprague Dawley rats weighing 250-300g are used and created 5 groups are about each group 8 rats. **Group 1** (n=8, C; drinking water; 6 weeks); **Group 2** (n=8, F; drinking water with fructose %30; 6 weeks); **Group 3** (n=8, F+A group; F %30 + 10 mg/kg/day ASA; 6 weeks); **Group 4** (n=8, F+C group; F %30 + 200 mg/kg/day Vit.C; 6 weeks); **Group 5** (n=8, F+A+C group; F %30 + 10 mg/kg/day + 200 mg/kg/day; 6 weeks). All group of animals sacrificed after the 24 hours following the last application at end of the 6 week. Blood serum, liver and pancreatic tissues are evaluated histologically and biochemically.

Serum cholesterol and AST levels found significantly ($p<0.05$) decreased in groups F+C and F+A+C according to group F; ALT and TG levels are significantly ($p<0.05$) decrease in group F+A+C according to group F. Aspirin and Vitamin C are not a positive influence on an indicator of insulin resistance HOMA-IR; TNF-alpha which responsible for inflammatory cytokines is significantly ($p<0.05$) decreased by Aspirin and Vitamin C than group F. Amylase which is indicative of damage to pancreas is significantly ($p<0.05$) decreased by Aspirin and Vitamin C than group F. This decreasing was not significant in lipase ($p>0.05$). OSI which is in liver tissue is significantly ($p<0.05$) reduced by Aspirin and Vitamin C than group F. This reducing was not significant in Pancreas's OSI ($p>0.05$). We have seen the liver and pancreas tissues of injury and lipoidosis with corn syrup against the protective effect of aspirin and vitamin C at the end of histopathological examinations.

As a result, we have observed a remarkable improvement on the liver function tests, lipid profile and proinflammatory serum levels of cytokines with the implementation of aspirin and vitamin C in the histopathology of liver and pancreas. Use of antioxidants is seen as an important and promising option for preventing Nonalcoholic fatty liver disease due to consumption of corn syrup and development of disease because of Nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: Vitamin C, Aspirin, Corn Syrup, Organ Damage, NAFLD

KAYNAKLAR

1. Şenol D. Doğal beslenmeye insan eliyle müdahale Fruktoz Şurubu. *Bilim ve Teknik Dergisi* 2011; 2:54-57.
2. Libuda L, Mathilde K. Soft drinks and body weight development in childhood is there a relationship? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2009; 12(6): 596–600.
3. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L and Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans *J. Clin. Invest* 2009; 119(5): 1322–34.
4. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiol. Behav.* 2010; 100(1): 47–54.
5. Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition* 2010; 26(11-12): 1044–1049.
6. Diwan V, Paudyal H, Brown L. Piperine Attenuates Cardiovascular, Liver and Metabolic Changes in High Carbohydrate, High Fat-Fed Rats. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 297-304.
7. Pitt HA. Hepato-pankreato-biliary fat: The good, the bad and the ugly. *HPB* 2007; 9(2): 92-97.
8. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(17): 1293-1300.
9. Nöthlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: The Multiethnic Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(5): 1495-1501.
10. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007; 18(3) 184– 195
11. Yesilot S, Ozer MK, Bayram D, Oncu M, Karabacak HI, Cicek E. Effects of Aspirin and Nimesulide on tissue damage in diabetic rats. *Cytokine* 2010; 52(3) 163-167.
12. Uzunhisarcikli M, Kalender Y. Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methyl parathion in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2011; 74(7): 2112–2118.

13. Forshee R, Storey M, Allison D, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, Miller SA, Nicklas TA, Weaver GA, White JS. A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; 47(6):561-82.
14. Bjorkman O, Crump M, Phillips RW. Intestinal metabolism of orally administered glucose and fructose in Yucatan miniature swine. *J Nutr* 1984; 114(8): 1413–1420.
15. Havel P. Dietary Fructose: Implications for Dysregulation of Energy Homeostasis and Lipid/Carbohydrate Metabolism. *Nutrition Reviews* 2005; 63(5):133-157.
16. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010; 90(1): 23-46.
17. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, Diehl AM. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Jama* 1999; 282(17):1659-64.
18. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr.*1993; 58(5): 754-765.
19. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev.* 2007; 65(1): 13-23.
20. Björkman O, Gunnarson R, Hagström E, Felig P, Wahren J. Splanchnic and renal exchange of infused fructose in insulin-deficient type 1 diabetic patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1989; 83(1):52-59.
21. Bode C, Durr HK, Bode JC. Effect of fructose feeding on the activity of enzymes of glycolysis, gluconeogenesis, and the pentose phosphate shunt in the liver and jejunal mucosa of rats. *Horm Metab Res* 1981; 13(7):379-383.
22. Topping DL, Mayes PA. The immediate effects of insulin and fructose on the metabolism of the perfused liver. Changes in lipoprotein secretion, fatty acid oxidation and esterification, lipogenesis and carbohydrate metabolism. *Biochem J* 1972; 126: 295-311.
23. Van den Berghe G. Metabolic effects of fructose in the liver. *Curr Top Cell Regul* 1978; 13: 97-135.
24. Waddell M, Fallon HJ. The effect of high-carbohydrate diets on liver triglyceride formation in the rat. *J Clin Invest* 1973; 52(11): 2725-31.
25. Funari VA, Crandall JE, Tolan DR. Fructose metabolism in the cerebellum. *The Cerebellum.* 2007; 6(2): 130-40.
26. Gonzales GF. Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian J Androl.* 2001; 3(4): 251-8.
27. Gonzales GF, Villena A. True corrected seminal fructose level: a better marker of the function of seminal vesicles in infertile men. *Int J Androl.* 2001; 24(5): 255-60.
28. Karaoğlu M M. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu. *Gıda Mühendisliği dergisi* 2011; 33.

29. Bulut Kaplan İ, Mir S. Fruktoz ve böbrek hastalıkları. Cumhuriyet Med J 2011; 33(4): 499-507.
30. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Michels Blanck H. Dietary fructose consumption among US children and adults; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Medscape Journal of Medicine, 2008; 10(7): 160.
31. Morell SF, Nagel R. Worse than we thought the lowdown on high fructose corn syrup and agave “nectar”. Wise Traditions. Spring 2009; 44-52
32. Korkmaz A. Fruktoz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. TAF Prev Med Bull 2008; 7(4):343-346
33. Ross AP, Bartness TJ, Mielke JG, Parent MB. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. Neurobiology of Learning and Memory, 2009;92(3): 410–416.
34. Akar F. Şeker ve Hazır Gıdalara Eklenen Früktozun Toplum Sağlığı Üzerine Etkileri. Türk Farmakoloji Derneği Bülteni. 2011; 108:16-18.
35. LeBlanc BW, Eggleston G, Sammataro D, Cornett C, Dufault R, Deeby T, et al. Formation of hydroxymethylfurfural in domestic high-fructose corn syrup and its toxicity to the honeybee (*Apis mellifera*). Journal of Agricultural and Food Chemistry 2009;57(16): 9369–9376.
36. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. Curr Opin Lipidol. 2008; 19(1):16-24.
37. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. Am J Clin Nutr. 2002;76(5): 911-22.
38. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Annu Rev Nutr. 2005; 25: 391-406.
39. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. Life Sci. 2003; 73(19): 2395-411.
40. Reaven G. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease: the end of the beginning. Circulation. 2005;112(20): 3030-2.
41. Collison KS, Saleh SM, Bakheet RH, Al-Rabiah RK, Inglis AL, Makhoul NJ. and et al. Diabetes of the Liver: The Link Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and HFCS-55. Obesity 2009; (17): 2003–2013. doi: 10.1038/oby.2009.58
42. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest. 2004; (114): 147-152.
43. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? Gastroenterology 1998; 114(4): 842-845.
44. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. Science 1991; 254(5031): 573-576.

45. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90(4): 1323-1327.
46. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, Lutz EP, Kako Y, Velez-Carrasco W, Goldberg IJ, Breslow JL, Shulman GI. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(13): 7522-7527
47. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2409-2415.
48. Barzilai N, Wang J, Massillon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997; 100(12): 3105-3110.
49. Farrell GC. Non-alcoholic Steatohepatitis: What is it, and Why is it Important in the Asia-Pacific Region?. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003;18(2): 124–138.
50. Schulze MB, Manson JAE, Ludwig DS et al. Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA* 2004; 292(8): 927–34.
51. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116(5):480–8.
52. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease World. *J. Gastroenterol.* 2010; 16(21): 2579-2588
53. www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-16.pdf, Erişim Tarihi: 15.11.2013
54. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7): 434-438
55. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8:283-298.
56. Oh MK, Winn J, Poordad F. Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 503-522.
57. Demircioğlu F, Arslan N. Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 339-346
58. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172 (7): 899-905.
59. Vural Ö. Hepatosteatoz tanısı konan olgularda biyokimyasal değişiklikler ve tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi. Aile hekimliği uzmanlık tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2008.
60. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am.* 2007; 91(6):1125-49

61. Day C, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002; 17(3): 377–384
62. Xiong MA, Zhiping LI. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2006; 7(1); 7–11.
63. Sonsuz A. Alkole bağı olmayan karaciğer yağlanması. *Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar II, Sempozyum dizisi, Kasım 2007*, 91-98.
64. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; steatohepatit. *Gastroenteroloji*. Ed: Ökten A. Nobel Tıp Kitapevi 2001;483-485
65. Beyler AR, Aytaç S, Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Alkole bağı olmayan Steatohepatit. *Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık* 2002; 593-600
66. Neuroschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(2): 193-198,
67. Parola M, Pinzani M, Casini A, Albano E, Poli G, Gentilini A, Gentilini P, Dianzani MU. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194(3): 1044-1050,
68. Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995; 96(5): 2461-2468
69. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24(2): 200-208
70. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *Int J Tissue React* 1985; 7(2): 137-142
71. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-179
72. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, Banner BF. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(3): 421-429
73. Yakaryılmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, Akyol G, Bozkaya H, Ozenirler S. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor- α expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Internal Medicine Journal*. 2007;37(4): 229-235.
74. Maher JJ. Cytokines: Overview. *Semin Liv Dis* 1999; 19(2): 109-115,
75. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2002; 16(5): 663-678,
76. Duman D, Tözün N. Alkole bağı olmayan Yağlı Karaciğer: Karaciğerin En Sık Görülen Hastalığı. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2004; 8(1): 9-13

77. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: 34-38
78. Farahwash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9
79. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999; 116(6):1413-9.
80. library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html, Erişim Tarihi: 15.11.2013
81. Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit. *İst Tıp Fak Derg* 2010; 73(3):85-93.
82. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002; 17: 186-190.
83. Christine P. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and metabolic syndrome: one disease entity. *Resident and Staff Physician*. 2006;52(42).
84. Oliveira C, Gayotto LC, Tatao C, Della Ninno B, Lima ES, Abdalla D, Lopasso F, Laurindo RM, Carritho FJ. Vitamin C and vitamin E in prevention of nonalcoholic fatty liver disease in choline deficient diet fed rats. *Nutr J*. 2003; 2(9).
85. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J. Biomed. Biotech* (2011); doi:10.1155/2011/351982.
86. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(5):1128–34.
87. Le KA, Faeh D, Stettler D, Ith M, Kreis R, Vermathen P, Boerch C, Ravussin E, and Tappy L. A 4-wk High Fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy human. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84(6):1374–79.
88. Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri BA. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 295(5): 987–995.
89. Han J, Liu YQ. Suppressed glucose metabolism in acinar cells might contribute to the development of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010; 59(9): 1257-1267.
90. Mathur A, Marine M, LU D., Swartz-Basile D.A, Saxena R, Zyromski N.J. & Pitt H.A. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB*, 2007; 9(4): 312-318
91. Van Geenen E-JM, Smits SMM, Schreuder TCMA, van der Peet DL, Bloemena E. and Mulder CJJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Pancreas* 2010;39(8): 1185-1190

92. Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol.* 1984;15(7):677Y683.
93. Swartz-Basile DA, Goldblatt M, Coi SH, Svatek CL, Tran KQ, Nakeeb A and Pitt HA. Biliary lipids and cholesterol crystal formation in leptin-deficient mice. *HPB* 2006;8(5):386-92.
94. Yan MX, Li YQ, Meng M, Ren HB, Kou Y. Long-term highfat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;347(1):1929.
95. Birt DF, Julius AD, White LT, Pour PM. Enhancement of pancreatic carcinogenesis in hamsters fed a high-fat diet ad libitum and at a controlled calorie intake. *Cancer Res* 1989; 49:5848-51.
96. Birt DF, Pelling JC, Nair S, Lepley D. Diet intervention for modifying cancer risk. *Prog Clin Biol Res* 1996;395:223-34.
97. Ou H-Y, Wang C-Y, Yang Y-C, Chen M-F, Chang C-J. The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes *PLoS ONE* 2013;8(5):e62561. doi:10.1371
98. tr.wikipedia.org/wiki/Aspirin, Erişim Tarihi:15.11.2013
99. Roberts LS, Marrow JD. Analgesic-Antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Limbird LE, Hardman JG (Eds). *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2001; p687-703.
100. Turgut NH, Söylemezoğlu T. Aspirinin hepatotoksik etkisi ve Reye sendromu *Cumhuriyet Tıp Derg* 2011; 33: 125-132
101. Vane J.R. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs, *Nature-New. Biolog*; 1971;231(25),232-235.
102. şahin A. Aspirinin farelerde (mus musculus) kandaki askorbik asit düzeyine etkisinin araştırılması. *Ondokuz Mayıs Üni. Yüksek Lisans Tezi*, Samsun, 1994; 22s
103. Yanbeyi S. Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. *Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi*, Samsun, 1999;88s
104. Kayalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji Ankara: Hacettepe-Taş, 2002 Kayaalp, S.O: Non steriodal anti inflamatuvar ilaçlar. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 9. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San ve Tic.Ltd.şti., 2000; pp 1032-39.
105. Kılıçoğlu B. Aspirin ve antioksidant butylated hydroxyanisole'ün farelerde (mus musculus) karaciğer RNA miktarına etkileri. *Ondokuz Mayıs Üni. Yüksek Lisans Tezi*, Samsun, 1996;25s

106. Jagota SK. Depression of cytochrome P450-dependent drug biotransformation by poly(rI.rC) and aspirin. *Biochem Med Metab Biol.* Jun; 1989;41(3):212-6.
107. Nietsch P.. Therapeutic Applications of Aspirin. BAYER AG.1989.
108. Demirel C, Kılçksız S. Asetil salisilik asit'in radyokoruyucu etkisi *Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26(1):45-53
109. Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N, Cooper D, Gilroy DW. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med* 2004;200(1):69-78.
110. Shi X, Ding M, Dong Z, Chen F, Ye J, Wang S, et al. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-kappaB activation, and TNF-alpha production. *Mol Cell Biochem* 1999;199(1- 2):93-102.
111. tr.wikipedia.org/wiki/C_vitamini, Erişim Tarihi:15.11.2013
112. Aslan D. Tietz KLİNİK KİMYADA TEMEL İLKELER. Editörleri: Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. Beşinci Baskıdan Çeviri. Palme Yayıncılık. Ankara-2005
113. Frei B, Stocker R, England L, Ames BN. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Av Exp Med Biol.* 1990; 264:155-163.
114. Santos IM, Tomé Ada R, Saldanha GB, Ferreira PM, Militão GC, Freitas RM. Oxidative stress in the hippocampus during experimental seizures can be ameliorated with the antioxidant ascorbic acid. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(4):214-21.
115. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents increased endothelial permeability caused by oxidized low density lipoprotein. *Free Radic Res.* 2010;44(11):1359-1368.
116. Lee HY, Naha N, Ullah N, Jin GZ, Kong IK, Koh PO, Seong HH, Kim MO. Effect of the coadministration of vitamin C and vitamin E on tyrosine hydroxylase and Nurr1 expression in the prenatal rat ventral mesencephalon. *J Vet Med Sci.* 2008;70(8):791-7.
117. Abdel-Wahhab MA. Nada SA. and Arbid MS. Ochratoxicosis: Prevention of developmental toxicity by L-methionine in rats. *Journal of applied toxicology,* 1999; 19(1): 7–12.
118. Aytakin YA. Uzun süre fruktoz içen sıçanlarda resveratrol verilmesinin Vazokonstriktör cevap üzerine etkisinin incelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. 2009;55s
119. Dai S, McNeill JH. Fructose-induced hypertension in rats is concentration and duration dependent. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995; 33(2): 101-107.
120. Ginter E, Bobek P, Jurcovicova M: Role of ascorbic acid in lipid metabolism. In: *Ascorbic acid, chemistry, metabolism and uses.* Edited by: Seith PA, Toblert, BM. American Chemical Society, Washington, DC; 1982: 381-393
121. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta carotene, and other carotenoids. *Ann NY Acad Sci* 1992;669:7-20.

122. Diehl AM, Poordad F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed, Volume 2, Philadelphia: Saunders, 2002:1393-1401.
123. Marchesini G, Brizi M, Morselli Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 1999;107(5):450-455.
124. Bayram I, Özbek H, Ugras, Tuncer I, Reçber D. Askorbik Asit ve Alfa-Tokoferol'ün Karbon Tetraklorürle Olusturulmuş Akut Karaciger Toksikitesi Modelinde Karacigeri Koruyucu Etkisi *Van Tıp Dergisi*: 2004;11 (2):32-38
125. Okumara H, Ichikawa T, Obayashi K, Aramaki T. Studies on aspirin induced hepatic injury. *Rec Adv Gastroenterol* 1967; 3: 223.
126. Manso C, Nydick I, Taranta A. Effect of aspirin administration on serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases in children. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 93(1): 84-8.
127. Akar F, Uludag O, Aydın A, AYTEKİN Y A, Elbeg S, Tuzcu M, Sahin K. High-fructose corn syrup causes vascular dysfunction associated with metabolic disturbance in rats: Protective effect of resveratrol. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50(6) 2135–2141.
128. Mager DR, Iñiguez IR, Gilmour S, and Yap J. The Effect of a Low Fructose and Low Glycemic Index/ Load (FRAGILE) Dietary Intervention on Indices of Liver Function, Cardiometabolic Risk Factors, and Body Composition in Children and Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 37:10. DOI: 10.1177/0148607113501201
129. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-1476.
130. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr*. 2000; 136(6): 734-738.
131. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2485-2490.
132. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi C.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 • Ocak 2002; s. 239-262.
133. Paloyan D, Simonowizt D. Diagnostic considerations in acute alcoholic and gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1976; 132(3): 329-331.
134. Sadowski DC, Todd JK, Sutherland LR. Biochemical models as early predictors of the etiology of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38(4): 637-643.
135. Mollaoğlu H, Yılmaz H. R, Gökalp O, Altuntaş İ. Methidathion'un Pankreas Üzerine Etkileri: Vitamin E ve C'nin Rolü. *Van Tıp Dergisi*. 2003;10 (4):98-100.

136. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, Fernandez-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Laranaga E, Moreno-Otero R. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33(5): 716-724.

EKLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

BEYAN

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

Tezi Hazırlayan

Şükriye YEŞİLOT

İmza

Danışman

Yrd. Doç Dr. Ekrem ÇİÇEK

İmza

ETİK KURUL KARARI

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

| TOPLANTI TARİHİ | TOPLANTI SAYISI | KARAR SAYISI |
|-----------------|-----------------|--------------|
| 23.02.2012 | 06 | 01 |

Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu **23 ŞUBAT 2012** tarihinde Saat 14:45'de toplanarak aşağıdaki kararları almıştır,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D. Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK'in yürütücüsü olduğu Prof. Dr. Meral ÖNCÜ, Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN, Yrd. Doç. Dr. Halil AŞÇI, Arş. Gör. Şükriye YEŞİLOT, Arş. Gör. Fatma Nihan CANKARA'n ın yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "C vitamini ve Aspirin, Mısır Şurubu (Fruktoz) Tüketiminin Oluşturduğu Organ Hasarlarına Karşı Koruyucu Olabilir mi?" başlıklı çalışma;

| Deney Hayvanının | Türü | Cinsiyeti | Sayısı | Yaşı |
|------------------|----------------|-----------|--------|-------------|
| | Sprague Dawley | Erkek | 40 | 200 - 250gr |

Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından oy birliği ile UYGUN görülmüştür.

| | | |
|---|-------------------------------------|---|
| Doç. Dr. Efkân UZ BAŞKAN | Prof. Dr. Münire ÇAKIR ÜYE | Yrd. Doç. Dr. Pınar ASLAN KOŞAR ÜYE |
|  | KATILMADI |  |
| Yrd. Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ ÜYE | Yrd. Doç. Dr. Gülnur ÖZGÜNER ÜYE | Yrd. Doç. Dr. Müge ÇINA AKSOY ÜYE |
|  | KATILMADI |  |
| Öğr. Gör. İbrahim ONARAN ÜYE | Vet. Hekim İsmail UZ ÜYE | Ecz. Mustafa Serhan DERYAL ÜYE |
|  | KATILMADI |  |

SDÜ-HADYEK Sekreteri: Murat ÖZKAN 0246 211 3770, Faks: 0246 237 0240, E - mail: hadyek@sdu.edu.tr
Adres: SDÜ Tıp Fak. Morfoloji Binası Zemin Kat (Hastane karşısı) 32260 Çünür / ISPARTA

ÖZGEÇMİŞ

GENEL BİLGİLER:

Adı Soyadı : ŞÜKRIYE YEŞİLOT
Doğum Yeri ve Yılı : Isparta, 26.07.1981
Medeni Durumu : Evli
Daimi Adresi : Kepeci Mah. İstasyon Cad. Ustam-1 Apt. No:36 D:10
32300-Isparta
Telefon : 0 246 2113622 — 0 505 7592101
E-mail : sukriyeyesilot@yahoo.com / sukriyeyesilot@sdu.edu.tr

EĞİTİM DURUMU:

Lise : (1996-1999) Isparta Şehit Ali İhsan Kalmaz Lisesi
Üniversite : (1999 – 2004) Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü
– Biyoteknoloji Opsiyonu
Yüksek Lisans : (2005-2008) Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji A.D.
Doktora : (2008 – Halen) Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji A.D.

YABANCI DİL:

ÜDS (İngilizce) : 62,5 (Mart 2012)