



**YÜKSEK FRUKTOZ DİYETİNDE OLUŞAN KARACİĞER
HASARINA *Pistacia vera* L. DIŞ KABUK EKSTRESİNİN ETKİLERİ**

Egemen Erdem ÖZTÜRK

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Elif GÜREL**

**İkinci Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR**

Doktora Tezi – 2025

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK FRUKTOZ DİYETİNDE OLUŞAN KARACİĞER HASARINA
Pistacia vera L. DIŞ KABUK EKSTRESİNİN ETKİLERİ

Egemen Erdem ÖZTÜRK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Elif GÜREL

İkinci Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

Tez Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Elif GÜREL
Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Prof. Dr. Elif KARACA
Doç. Dr. İsmail KOYUNCU
Doç. Dr. Tuğba Raika KIRAN

Bu Araştırma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 24035 Proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA
2025

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Elif GÜREL ve Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Yüksek Fruktoz Diyetinde Oluşan Karaciğer Hasarına *Pistacia vera L.* Dış Kabuk Ekstresinin Etkileri” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

10/02/2025

Egemen Erdem ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Karaciğer	3
2.2 Karaciğer Hasarının Metabolik İlişkileri	5
2.3 Fruktoz	7
2.3.1 Fruktozun Alınma Yolları	8
2.3.2 Fruktoz Metabolizması	8
2.3.3 Fruktozun Fizyopatolojisi	9
2.3.4 Yüksek Fruktoz Diyetinde Karaciğer Hasarı Deney Hayvanı Modeli ...	10
2.4 <i>Pistacia vera</i> L.	11
2.4.1 <i>Pistacia vera</i> L. Dış Kabuğu	12
2.5 Biyokimyasal Parametreler	13
2.5.1 Rutin Parametreler	13
2.5.2 Spesifik Parametreler	15
3. MATERYAL VE METOT	23
3.1 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	23
3.2 Çalışmanın Planlanması	24
3.2.1 PvL Etanol ekstresinin hazırlanması	24
3.2.2 Deney Hayvanları ve Grupların Oluşturulması	25
3.2.3 Yüksek Fruktoz Diyetinde Yem ve Su Tüketiminin Belirlenmesi	25
3.2.4 Vücut Kitle İndeksinin Belirlenmesi	26
3.2.5 Deney hayvanlarının bakımı ve uygulamalar	26
3.3 Doku ve Kan Örneklerinin Alınması ve Analizler	26
3.3.1 Biyokimyasal Analizler	26
3.3.2 ELISA Analizleri	27
3.3.3 Histopatolojik İnceleme	29

3.4	İstatistiksel Analiz.....	30
4.	BULGULAR.....	31
4.1	Histopatolojik Bulgular.....	42
4.2	Biyokimyasal Analizler	52
4.2.1	Rutin Parametreler	52
4.2.2	ELISA Analizleri	56
5.	TARTIŞMA.....	65
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
	KAYNAKLAR	71
	EKLER	88
	EK 1. Özgeçmiş.....	88
	EK 2. Etik Kurul Belgesi.....	89

TEŞEKKÜR

Doktora sürecinde bana destek olan danışman hocalarım sayın Prof. Dr. Elif GÜREL ve Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR başta olmak üzere İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte yol arkadaşlığı yaptığımız Dr. Şükrü AKMEŞE' ye, ihtiyaç duyduğum her anda destek ve katkılarını esirgemeyen, samimi ve içten yaklaşımlarıyla hep yanımda olan çalışma arkadaşlarım Dr. Kürşat FİLİKCİ ve Dr. Teyfik ÇELEN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sizlerin destekleri olmasaydı, bu çalışmayı tamamlamak çok daha zor olurdu. Akademik yolculuğumdaki değerli katkılarınız için sizlere teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, koşulsuz sevgisini ve desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşim Aslı ÖZTÜRK' e ve bu yolculukta aramıza katılan canım çocuklarım Ayşe ve Mehmet ÖZTÜRK' e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Sizlerin varlığı, bana her zaman güç ve motivasyon kaynağı oldu. Sabırlı ve anlayışlı tutumlarınız, bu zorlu süreçte bana büyük bir destek sağladı. Bu başarıda sizin de payınız var, hayatımda olduğunuz için minnettarım.

Egemen Erdem ÖZTÜRK

ÖZET

Yüksek Fruktoz Diyetinde Oluşan Karaciğer Hasarına *Pistacia vera L.* Dış Kabuk Ekstresinin Etkileri

Amaç: Bu çalışmada sıçanlarda yüksek fruktoz ile indüklenen karaciğer hasarında *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresinin yüksek ve düşük dozlarının potansiyel koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla çeşitli biyokimyasal parametreler ve karaciğer dokusu örnekleri analiz edildi.

Materyal ve Metot: Toplam 36 adet 6 haftalık erkek *Wistar albino* sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı: Kontrol (standart yem ve su), Pozitif Kontrol (standart yem ve %20 fruktozlu su), Karaciğer Hasarı + Yüksek Doz (standart yem, %20 fruktozlu su ve 200 mg/kg *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresi), Karaciğer Hasarı + Düşük Doz (standart yem, %20 fruktozlu su ve 100 mg/kg *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresi). *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresi oral gavaj yoluyla 4 hafta boyunca gün aşırı uygulandı.

Bulgular: Fruktoz tüketimi, oksidatif stres parametreleri, leptin, adiponektin, irisin, adropin, trigliserid, VKİ, karaciğer ağırlığı, karaciğer / vücut ağırlığı oranı, dejenerasyon ve disosiyasyon verilerinde istatistiksel anlamlı bir değişikliğe ($P<0,005$) neden oldu. *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresi uygulanan gruplarda, oksidatif stres parametreleri ve trigliserid seviyelerinde pozitif kontrol grubuna kıyasla anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Yüksek doz *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresi uygulanan grupta, trigliserid düzeyleri en düşük seviyede bulundu. Glukoz ve insülin serum konsantrasyonları arasında gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmadı.

Sonuç: Çalışma, fruktozun trigliserid seviyelerini artırarak metabolik sendrom riskini artırdığını, *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresinin ise bu artışı anlamlı bir şekilde azalttığını göstermektedir. Bu bulgular, *Pistacia vera L.* yeşil dış kabuk ekstresinin fruktoz kaynaklı metabolik bozukluklardan korunmada ve oksidatif stresi azaltmada potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Fruktoz, Gıda Takviyesi, Karaciğer Hasarı, *Pistacia vera L.*

ABSTRACT

Effects of *Pistacia vera* L. Hull Extract on High Fructose Diet-Induced Liver Damage

Aim: In this study, various biochemical parameters and liver tissue samples were analyzed to evaluate the potential protective effects of different doses of *Pistacia vera* L. green hull extract on fructose-induced liver damage in rats.

Materials and Methods: A total of 36 male *Wistar albino* rats, 6 weeks old, were used. The rats were divided into four groups: Control (standard feed and water), Positive Control (standard feed and 20% fructose water), Liver Damage + High Dose (standard feed, 20% fructose water, and 200 mg/kg *Pistacia vera* L. green hull extract), Liver Damage + Low Dose (standard feed, 20% fructose water, and 100 mg/kg *Pistacia vera* L. green hull extract). *Pistacia vera* L. green hull extract was administered orally every other day for 4 weeks.

Results: Fructose consumption caused statistically significant changes ($P < 0.005$) in oxidative stress parameters, leptin, adiponectin, irisin, adropin, triglycerides, BMI, liver weight, body weight/liver weight ratio, degeneration, and dissociation data. In groups treated with *Pistacia vera* L. green hull extract, significant changes in oxidative stress parameters and triglyceride levels were observed compared to the positive control group. The group treated with a high dose of *Pistacia vera* L. green hull extract had the lowest triglyceride levels. There were no significant differences in glucose and insulin serum concentrations between the groups.

Conclusion: The study showed that fructose increases triglyceride levels and thus the risk of metabolic syndrome, while *Pistacia vera* L. green hull extract significantly reduces this increase. These findings suggest that *Pistacia vera* L. green hull extract may be a potential agent for reducing oxidative stress and protecting against fructose-induced metabolic disorders.

Keywords: Antioxidant, Dietary Supplement, Fructose, Liver Damage, *Pistacia vera* L.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin Amino Transferaz
AMP	: Adenozin Mono Fosfat
ANOVA	: Varyans Analizi
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BAT	: Kahverengi Yağ Dokusu
BMI	: Body Mass Index – Vücut Kitle İndeksi
DHAB	: Dihidroksi Aseton Fosfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
GLUT	: Glukoz Taşıyıcısı
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HE	: Hematoksilen Eozin
IR	: İnsülin Direnci
KCH	: Karaciğer Hasarı
KCHDD	: Karaciğer Hasarı Düşük Doz Kabuk Deney Grubu
KCHYD	: Karaciğer Hasarı Yüksek Doz Kabuk Deney Grubu
KHK	: Ketohekzokinaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NK	: Negatif Kontrol Deney Grubu
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PAS	: Periodic Acid Schiff
PK	: Pozitif Kontrol Deney Grubu
PvL.	: <i>Pistacia Vera L.</i>
PvL.HE	: <i>Pistacia vera L.</i> Kabuk Ekstresi

TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WAT	: Beyaz Yağ Dokusu
YFMS	: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Karaciğer hasarı aşamaları.	4
Şekil 2.2. Fruktoz molekülü.	7
Şekil 2.3. Fıstık dış kabuğunun katmanları	13
Şekil 3.1. Çalışma planı.	24
Şekil 4.1. Haftalara göre VKİ düzeylerinin gruplardaki değişimi.....	41
Şekil 4.2. Deney gruplarının vücuttaki karaciğer ağırlığı oranı (%) değişimleri	42
Şekil 4.3. Negatif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.	45
Şekil 4.4. Negatif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.	46
Şekil 4.5. Pozitif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.	47
Şekil 4.6. Pozitif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.....	48
Şekil 4.7. KCHYD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.	49
Şekil 4.8. KCHYD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.....	50
Şekil 4.9. KCHDD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.	51
Şekil 4.10. KCHDD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.....	52
Şekil 4.11. ALT serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	53
Şekil 4.12. AST serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	53
Şekil 4.13. LDH serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	54
Şekil 4.14. Total kolesterol serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı ...	54
Şekil 4.15. Glukoz serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı.....	55
Şekil 4.16. İnsülin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	55
Şekil 4.17. Trigliserid serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı.....	56
Şekil 4.18. İnsülin ELISA analiz kitinin standart grafiği	57
Şekil 4.19. İnsülin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	57
Şekil 4.20. Leptin ELISA analiz kitinin standart grafiği	58
Şekil 4.21. Leptin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı.....	58
Şekil 4.22. Adiponektin ELISA analiz kitinin standart grafiği.....	59
Şekil 4.23. Adiponektin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	59
Şekil 4.24. İrisin ELISA analiz kitinin standart grafiği	60
Şekil 4.25. İrisin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı.....	60
Şekil 4.26. Adropin ELISA analiz kitinin standart grafiği	61
Şekil 4.27. Adropin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	61

Şekil 4.28. TAS serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı	62
Şekil 4.29. TOS serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı.....	63
Şekil 4.30. OSI serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı.....	64



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.	23
Tablo 3.2. Serum örneklerinde otoanalizörde incelenen parametreler.	27
Tablo 4.1. Shapiro-Wilk testi sonucu elde edilen P değerleri.	31
Tablo 4.2. Levene testi sonucu elde edilen P değerleri.	32
Tablo 4.3. Grup ortalamaları ve standart sapmalar.....	33
Tablo 4.4. Tüm gruplarda ANOVA ve Kruskal-Wallis sonuçları.	34
Tablo 4.5. Leptin (ELISA) verilerinin Tukey Testi Sonuçları.....	35
Tablo 4.6. Adropin (ELISA) verilerinin Tukey Testi Sonuçları.	35
Tablo 4.7. Trigliserid verilerinin Tukey Testi Sonuçları.	35
Tablo 4.8. Vücut ağırlığı verilerinin Tukey Testi Sonuçları.	36
Tablo 4.9. Açlık kan şekerlerinin (Glukometre ile) Tukey Testi Sonuçları.....	36
Tablo 4.10. Karaciğer ağırlıklarının Dunn Testi Sonuçları.	36
Tablo 4.11. Gruplardaki hayvanların karaciğerlerinde gözlenen dejenerasyonların Mann-Whitney U testi analizi sonuçları.	37
Tablo 4.12. Gruplardaki hayvanlarda gözlenen disosiyasyonların Mann-Whitney U testi analizi sonuçları.	37
Tablo 4.13. TAS değerlerinin Tukey Testi Sonuçları.	38
Tablo 4.14. TOS değerlerinin Dunn Testi Sonuçları.	38
Tablo 4.15. OSI değerlerinin Dunn Testi Sonuçları.	38
Tablo 4.16. Histopatolojik inceleme sonucu gözlenen lezyonlar ve dereceleri.	42

1. GİRİŞ

Aşırı fruktoz tüketimi, özellikle yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS) gibi rafine şekerlere dayalı beslenme alışkanlıklarında, karaciğer yağlanmasını tetikleyen ve ilerleyen süreçte inflamasyon ve fibroze neden olabilen önemli bir risk faktörüdür. Fruktoz metabolizması sırasında oluşan yan ürünler, oksidatif stresin artmasına, mitokondriyal disfonksiyonlara ve hepatositlere zarar veren serbest radikallerin üretilmesine yol açar (1). Ayrıca, fruktozun karaciğerde lipogenez süreçlerini hızlandırdığı ve bu durumun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi sorunlara yol açabileceği gösterilmiştir (2). Fruktozun karaciğerde metabolize edilmesi, diğer şeker türlerinden farklı olarak insüline bağımlı olmayan bir süreçtir ve bu da lipid birikimini kolaylaştırır (3). Ayrıca, fruktozun yüksek tüketimi, bağırsak mikrobiyotasını bozarak bağırsak geçirgenliğini artırır ve bu durum, bakteriyel endotoksinlerin karaciğere ulaşmasına ve inflamasyonun tetiklenmesine neden olur (4).

Birçok çalışmada, şeker içeren içecekler ve gıdaların içerisinde kullanılan YFMS insülin direnci, dislipidemi ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması gibi birçok hastalığın başlıca nedeni olduğu gösterilmektedir. Fruktoz tüketiminin trigliseridlerin, toplam kolesterolün ve vücut yağının artmasına yol açarak dislipidemi ve obeziteye yol açtığı gösterilmiştir (5–8).

Antepfıstığı olarak bilinen *Pistacia vera* L. (PvL.), sakız ağacıgiller (Anacardiaceae) familyasına ait bir *Pistacia* türü olup, tohumları yenilebilen kabuklu bir meyvedir. Bu bitki, ticari olarak önemli bir kuruyemiş olan PvL. kaynağıdır ve dünya genelinde geniş bir yetiştirme alanına sahiptir (9, 10). Türkiye'de PvL. üretimi ağırlıklı olarak Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yapılmaktadır. Gaziantep ve Şanlıurfa, Türkiye'nin en büyük PvL. üretim merkezleridir (11, 12). PvL. anavatanı Türkiye, Türkmenistan ve İran'dır. İran, Amerika Birleşik Devletleri (özellikle Kaliforniya), Türkiye, Yunanistan ve İtalya, dünya genelinde önemli PvL. üreticileridir (13).

PvL. fenolik bileşikler bakımından zengin bir kaynak olup, gallik asit, kateşin ve epikateşin adında yüksek antioksidan aktivitesine sahip maddeleri birlikte bulundurması ve özellikle bu maddeleri kabuk kısmında daha fazla içermesi sebebiyle dikkat çekmektedir. Antioksidan potansiyeli bakımından ilk elli gıda arasında bulunan PvL., kabuklu yemişler içinde suda ve yağda çözünen antioksidan içeriği bakımından ilk sırada olup, aynı zamanda antosiyanin taşıyan tek kabuklu yemiş olma özelliği gösterir (14).

PvL. içeriğinde en çok bulunan fenolik bileşikler flavanol türevleridir, özellikle prosiyanidin B1 ve gallokateşin öne çıkarken quercetin türevleri de yaygındır (15–18). Gallotaninler ve gallik asit, PvL. fenolik profilinin önemli bir kısmını oluşturur. Gallotaninler özellikle kabuklarda yüksek miktarda bulunur (17, 19, 20) Hidroksibenzoik asitler, özellikle 3,4-dihidroksibenzoik asit, PvL.'de yüksek oranda bulunur (18, 21). PvL. kabukları, antioksidan aktivite bakımından çekirdeklerine göre daha yüksek aktivite gösterir. Bu durum, kabukların fenolik bileşik içeriğinin tohumdan daha yüksek olmasından ileri gelir (16, 19, 20).

Yapılan çalışmalarda PvL.'nin, tokluk hissini sağlayarak ve net metabolize edilebilir enerjiyi azaltarak vücut ağırlığını kontrol etmekte yardımcı olabileceği ve yüksek glisemik indeksli beslenmeye PvL. eklenmesinin, postprandiyal glisemik cevabı düşürdüğü gösterilmiştir (22). PvL. tüketiminin, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerle yapılan çalışmada serum trigliserid ve kolesterol seviyelerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (23, 24).

PvL. kabukları, atık olarak kabul edilen ve çevresel sorunlara yol açabilen biyolojik materyallerdir. Ancak, bu atıkların beslenme ve diğer endüstriyel uygulamalarda kullanımı üzerine yapılan araştırmalar, önemli besin ve fonksiyonel bileşenler içerdiğini göstermektedir. Ayrıca bu bileşenlerin, antioksidan, sitoprotektif, anti-diyabetik, anti-obezite, anti-inflamatuar ve anti-kanser özellikleri gösterilmiştir (25–27).

Bu çalışma, ratlarda yüksek fruktoz diyeti ile indüklenen karaciğer hasarı (KCH) modelinde PvL. yeşil dış kabuğunun etanol ekstresinin (PvL.HE) karaciğer üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmada fruktoz aracılı KCH modeli oluşturulmak üzere 12 hafta boyunca içme suyu olarak %20 fruktoz çözeltisi ile beslenen erkek *Wistar Albino* ratlara 8. haftadan itibaren PvL.HE farklı dozları oral gavaj yoluyla verildi ve vücut kitle indekslerindeki değişim takip edildi.

Çalışma sonunda irisin, adropin, insülin, adiponektin, leptin, TAS ve TOS analizleri ticari ELISA kitleriyle; serum örneklerinde glukoz, ALT, AST, GGT, LDH, total kolesterol ve trigliserid seviyeleri otoanalizör kullanılarak tespit edildi. Karaciğer doku örneklerinde histopatolojik muayeneler gerçekleştirildi. Analizlerle elde edilen veriler vasıtasıyla karaciğer hasarı üzerinde PvL.HE takviyesiyle oluşması muhtemel değişimlerin araştırılması amaçlandı. Çalışmanın sonundaki veriler değerlendirilerek herhangi bir ekonomik değeri olmayan PvL. dış kabuğunun gıda takviyesi olarak farklı kullanım alanlarının ortaya çıkabileceği hakkında bilgiler elde edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer

Karaciğer, insan vücudunun en büyük organlarından biri olup metabolik, detoksifikasyon ve bağışıklık işlevlerinin merkezinde yer alır. Ağırlığı insanda yaklaşık 1,5 kilogramdır ve diyaframın hemen altında, sağ üst karın bölgesinde konumlanır (28). Anatomik yapısı ve çok yönlü işlevleri nedeniyle, karaciğer sağlık açısından kritik bir organdır. Besinlerin metabolize edilmesinden toksinlerin uzaklaştırılmasına kadar çeşitli görevleri yerine getirir (29).

Anatomik Yapı ve İşlevsel Bölümler

Karaciğer dört ana loba ayrılmıştır ve bu loblar, organın kompleks işlevlerini yerine getirmek için özel hücresel yapı ve kan akışı düzenine sahiptir (30). Karaciğeri besleyen iki ana damar vardır: hepatik arter oksijen açısından zengin kanı taşıırken, portal ven besin açısından zengin kanı sağlar. Bu damarların sağladığı kan, karaciğer lobülleri içinde dağıtılarak metabolik ve detoksifikasyon süreçlerinde kullanılır (28).

Hepatosit adı verilen karaciğer hücreleri, organın temel işlevlerinin çoğunu yerine getirir. Bu hücreler safra üretir, toksinleri etkisiz hale getirir ve enerji metabolizmasında rol oynar (29). Karaciğerin safra kanalları, üretilen safrayı safra kesesine taşır ve bu süreç, yağların sindirimi için gereklidir (30).

Metabolik İşlevler

Karaciğer, enerji metabolizmasında kritik bir rol oynar. Glukozu depolayarak glikojene dönüştürür ve gerektiğinde glukozu serbest bırakarak kan şekeri seviyelerini düzenler (31). Ayrıca lipid metabolizması sırasında yağ asitlerini parçalar ve enerji üretimini destekler. Protein metabolizmasında da önemli bir rol oynayan karaciğer, amino asitlerden ürettiği enzimlerle toksik azotlu bileşikleri detoksifiye eder (1).

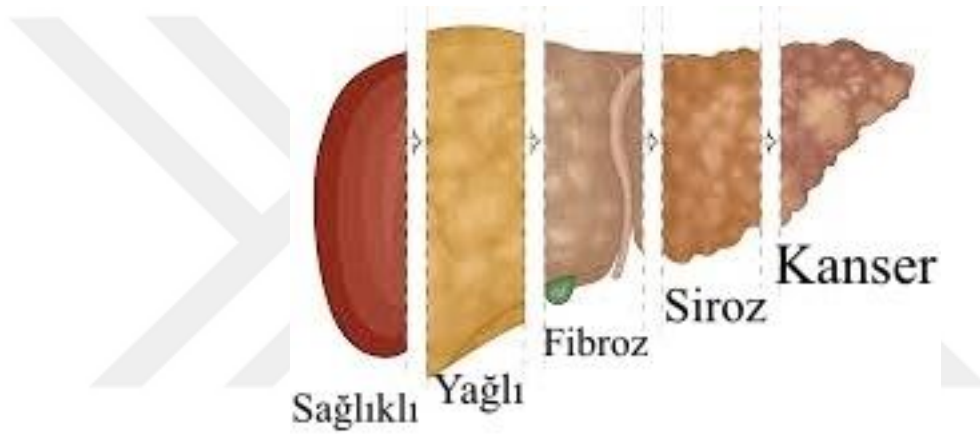
Bağışıklık Sistemine Katkıları

Karaciğer, vücudun bağışıklık savunmasında önemli bir yere sahiptir. Kupffer hücreleri olarak bilinen özel makrofajlar, kan dolaşımında bulunan zararlı mikroorganizmaları ve toksinleri temizler. Ayrıca, antijen sunumu ve immünomodülasyon süreçleri yoluyla bağışıklık tepkilerini düzenler (32).

Karaciğer Hastalıkları ve Risk Faktörleri

Karaciğer hasarı, enfeksiyonlardan, metabolik sendromdan ve toksik maddelere maruz kalmaktan kaynaklanabilir. Hepatit, karaciğerin viral enfeksiyonlar nedeniyle iltihaplanmasına yol açan bir hastalıktır (28). Siroz, karaciğer dokusunun yara dokusuyla değiştirildiği kronik bir durumdur ve genellikle alkol kötüye kullanımı veya hepatit enfeksiyonları sonucu gelişir (33).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. Fazla yağ birikimi, karaciğerde inflamasyon ve fibrozise yol açarak ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir (34). Karaciğer kanseri ise genellikle kronik inflamasyon ve sirozun ilerlemesiyle (Şekil 2.1.) ilişkilendirilir (29).



Şekil 2.1. Karaciğer hasarı aşamaları.

Karaciğer Sağlığını Koruma Yöntemleri

Karaciğer sağlığını korumak için sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek önemlidir. Dengeli bir diyet uygulamak, fruktoz ve doymuş yağ tüketimini sınırlamak, karaciğerin yükünü hafifletir (34). Alkol tüketiminin azaltılması, siroz ve diğer karaciğer hastalıklarının önlenmesine yardımcı olabilir (33). Düzenli sağlık kontrolleri ve hepatit aşısı, karaciğer sağlığını korumanın etkili yollarından biridir (29).

Karaciğer, insan vücudu için hayati öneme sahip bir organdır ve işlevlerinin korunması genel sağlık için kritiktir (28). Metabolik, bağışıklık ve detoksifikasyon işlevlerini başarıyla yerine getirebilmesi için sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek gereklidir. Karaciğer hastalıklarının önlenmesi ve tedavisine yönelik daha fazla araştırma, bu organın işlevlerinin korunmasına ve iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır (29).

2.2 Karaciğer Hasarının Metabolik İlişkileri

Karaciğer, insan vücudunun en büyük metabolik organı olup, enerji üretimi, toksik maddelerin detoksifikasyonu ve besinlerin metabolik düzenlemesi gibi hayati işlevlere sahiptir (28). Ancak, çevresel faktörler, yaşam tarzı alışkanlıkları ve genetik eğilimler gibi unsurlar karaciğerin fonksiyonlarını bozarak akut veya kronik hasara neden olabilir (1). Karaciğer hasarının metabolik süreçler üzerindeki etkileri, özellikle oksidatif stres, fruktoz tüketimi, lipid metabolizması ve bağırsak mikrobiyotası ile olan ilişkilerin incelenmesi büyük önem taşımaktadır (29).

Karaciğer hasarı, hücresel ve biyokimyasal düzeyde karmaşık mekanizmalarla ortaya çıkar. Reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türleri gibi moleküllerin birikimi, karaciğer hücrelerinde oksidatif strese neden olur (1). Oksidatif stres, hücresel DNA, proteinler ve lipitler üzerinde tahribata yol açarak karaciğerin işlevlerini olumsuz etkiler. Ayrıca, otoimmün hepatit ve viral enfeksiyonlar gibi durumlar bağışıklık tepkilerini tetikleyerek karaciğerde inflamasyona neden olabilir (32). Bunların yanı sıra, aşırı fruktoz tüketimi, karaciğer yağlanmasını artırarak lipogenez süreçlerini hızlandırır ve bu durum karaciğerin biyokimyasal dengesini bozar (31).

Fruktoz metabolizması, glukoza kıyasla farklı bir yol izler ve özellikle karaciğerde hızlı bir şekilde trigliseritlere dönüşür (29). Artan fruktoz tüketimi, hücresel enerji rezervlerini hızla tüketerek ATP tükenmesine neden olur ve bu süreç reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır (34). ATP tükenmesiyle birlikte fruktoz, inflamatuvar sitokinlerin ve profibrotik faktörlerin üretimini tetikleyerek karaciğer fibrozisine yol açar (29). Bu süreçler, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde kritik bir rol oynar.

Lipid metabolizması bozuklukları, karaciğer hasarının önemli bir başka boyutunu oluşturur ve bu süreç, fruktoz tüketimi ile doğrudan ilişkilidir. Fruktozun aşırı tüketimi, karaciğerde de novo lipogenez adı verilen süreçle trigliserit sentezini hızlandırır ve bunun sonucunda hepatositlerde yağ birikimi meydana gelir (29,34). Bu durum, halk arasında karaciğer yağlanması olarak bilinen hepatik steatozun temel nedenlerinden biridir (34). Karaciğerde biriken yağ, zamanla inflamasyon ve fibrozise yol açarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (29). Fruktoz ayrıca, lipid profili üzerinde olumsuz etkiler gösterir (33). Bu lipid dengesizlikleri, karaciğerde serbest yağ asitlerinin birikimini artırır ve bu durum inflamasyonun yanı sıra oksidatif stresin de şiddetlenmesine yol açar (1,29). Karaciğer dokusunda biriken bu serbest yağ asitleri, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak hücresel hasarı tetikler (34). Bunun yanı sıra, lipid metabolizmasındaki

bu değişiklikler, insülin direncini kötüleştirebilir ve metabolik sendromun ilerlemesine katkı sağlayabilir (29). Fruktozun lipid metabolizması üzerindeki bu çok yönlü etkileri, hem karaciğerin biyokimyasal dengesini bozmakta hem de genel sağlık üzerinde uzun vadeli olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (29,33).

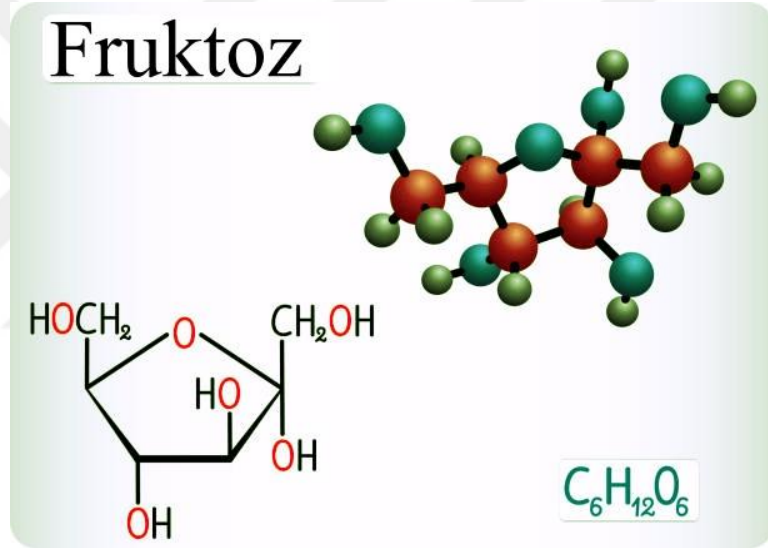
Bağırsak mikrobiyotası, karaciğer sağlığı üzerinde önemli bir role sahiptir ve bu ilişki bağırsak-karaciğer eksenini olarak bilinir. Fruktoz tüketimi, bağırsak bariyerinin geçirgenliğini artırarak inflamasyon ve toksinlerin karaciğere taşınmasını kolaylaştırır (34). Bakteriyel endotoksinlerin kana geçişi, karaciğer inflamasyonunu tetikleyen önemli bir faktördür (29). Ayrıca, fruktozun bağırsak mikrobiyotasını bozduğu ve faydalı bakterilerin popülasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler, hem bağırsak hem de karaciğer işlevlerini olumsuz etkiler (34).

Oksidatif stres, karaciğer hasarının yaygın bir mekanizmasıdır ve bu süreç, reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türlerinin dengesiz üretimi ile tetiklenir (32). Bu durum, hücresel proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın yapısının bozulmasına yol açarak hücre ölümüne neden olabilir. Antioksidan terapiler, oksidatif stresin zararlarını hafifletmek için önemli bir müdahale yöntemi olarak öne çıkmaktadır (1). Vitamin C ve E gibi antioksidanlar, serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize ederek hücrelerin korunmasına yardımcı olur. Ayrıca, bitkisel polifenoller ve glutatyon gibi bileşikler, hücresel düzeyde oksidatif stresin azaltılmasında etkili olabilecek diğer antioksidan seçeneklerdir. Mitokondriyal fonksiyonların korunması da oksidatif stresle mücadelede kritik bir öneme sahiptir. Mitokondriyal disfonksiyonun azaltılması, enerji üretiminin sürdürülebilirliği ve hücresel homeostazın sağlanması açısından hayati bir rol oynar. Bu bağlamda, koenzim Q10 gibi mitokondriyi hedef alan terapiler üzerine yapılan araştırmalar umut verici sonuçlar sunmaktadır (29).

Karaciğer hasarının metabolik ve biyokimyasal bağlantıları, modern yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının bir yansımasıdır. Fruktoz tüketiminin sınırlandırılması, antioksidan terapilerin kullanımı ve bağırsak mikrobiyotasının iyileştirilmesi, karaciğer sağlığını korumak için etkili stratejilerdir (29). Daha fazla araştırma, karaciğer hasarı mekanizmalarının, özellikle oksidatif stresin, fruktozun biyokimyasal etkilerinin ve bağırsak-karaciğer eksenini üzerindeki değişikliklerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu tür çalışmalar, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve hastalıkların önlenmesi için kritik bir temel sunmaktadır (29,34).

2.3 Fruktoz

Fruktoz, doğal olarak meyvelerde, balda ve bazı sebzelerde bulunan bir şeker türüdür. Kimyasal olarak glukozla aynı moleküler formüle (Şekil 2.2.) sahip olmasına rağmen, yapısal farklılıkları nedeniyle farklı metabolik etkilere sahiptir (35). Fruktoz, tatlı ve lezzetli bir tadı olan bir monosakkarittir. Fruktozun sindirilmesi ve emilimi, vücuttaki diğer şekerlerden farklıdır. Geçtiğimiz yüzyıllarda beslenme alışkanlıkları içerisinde hemen hemen hiç bulunmayan fruktoz, artık metropol hayatındaki beslenme alışkanlıklarının başlıca öğelerinden biri halini aldı. Temel fruktoz kaynakları şeker pancarı ve şeker kamışından üretilen sakkaroz, yüksek fruktoz içeren mısır şurubu, meyve ve bal olarak sıralanabilir (36).



Şekil 2.2. Fruktoz molekülü.

Bağırsaklarda glukozdan daha yavaş ve daha az insülin bağımlı bir şekilde emilir. Bu özellikleri, fruktozun kan şekerini daha istikrarlı bir şekilde artırmamasına yol açabilir. Ancak, aşırı miktarda fruktoz tüketimi, karaciğerde yağ birikimine yol açabilir ve insülin direncini artırabilir. Bu durumlar metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin gelişme riskini artırabilmektedir (37). Fruktoz, tatlandırıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve işlenmiş gıdalarda yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi formlarda bulunabilir. Aşırı tüketimi, obezite ve metabolik sendrom gibi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilebilir (38). Ancak, doğal olarak meyve ve sebzelerde bulunan fruktoz, lif, vitaminler ve mineraller gibi diğer besleyici bileşenlerle birlikte dengeli oranlarda alındığında sağlık açısından faydalı da olabilir (39). Sonuç olarak, fruktoz doğal olarak

bulunan bir şeker türüdür ve dengeli bir şekilde tüketildiğinde sağlıklı bir beslenme planının bir parçası olabilir. Ancak, işlenmiş gıdalardaki aşırı miktarda fruktoz tüketiminden kaçınılmalı ve genel olarak sağlıklı bir beslenme düzeni benimsenmelidir.

2.3.1 Fruktozun Alınma Yolları

Fruktoz, diyetle sükröz yapısı ya da serbest fruktoz şeklinde alınabilir. Sükröz yapısında alınan fruktoz, bağırsaklardaki sükras enzimi vasıtasıyla yıkılır (40). İnce bağırsaktan fruktozun tam olarak nasıl taşındığı henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bilinen fruktoz emilim mekanizması kolaylaştırılmış difüzyonla gerçekleşir ve spesifik taşıyıcılar aracılığıyla meydana gelir. Bilinen iki taşıyıcı, GLUT-2 ve GLUT-5'tir. GLUT-5, enterositlerin apikal yüzeyinde yerleşerek fruktozun hücre içine girmesini aracılık eder (52, 56–58).

Fruktoz, glukoz emilimi gibi olmayıp ATP hidrolizine ihtiyaç duymaz ve sodyumdan bağımsız emilir. Ayrıca, GLUT-8 ve GLUT-12 yüksek fruktoz alımına adaptasyon bakımından potansiyel öneme sahiptir (43). Fruktozun büyük bir kısmı intakt olarak emilir, ancak sağlıklı bireylerde emilim kapasitesi geniş varyasyonlar gösterebilir (56).

Emilim sonrası fruktoz, portal dolaşım vasıtasıyla karaciğere taşınır. Ağız yoluyla alınan fruktozun küçük bir kısmı, bağırsak duvarından geçerken glukoz ve laktoza dönüştürülebilir, ancak bu dönüşümün kanıtları karmaşıktır. Karaciğer, fruktozu GLUT2 taşıyıcısı aracılığıyla alır ve metabolize eder. Fruktozun farklı hücre tiplerine alımı çoğunlukla GLUT-5 ve GLUT-2 aracılığıyla gerçekleşir (44–46). Fruktozun periferik konsantrasyonu, açlık veya oral fruktoz yüklemesi sonrasında düşük olabilir. Sağlıklı bireylerde, açlık durumunda fruktoz konsantrasyonları belirgin olarak 1 mg/dL altındadır. Fruktoz pik konsantrasyonu genellikle enjeksiyondan 30-60 dakika sonra belirginleşir (41). Fruktozun eritrositler tarafından periferik bölgelere taşınması da mümkündür. İnsan eritrositleri, fruktoz taşıyıcısı GLUT5 ile fruktozu taşır. Ancak, fruktozun eritrosit içinde nasıl işlendiği hala belirsizdir (44).

2.3.2 Fruktoz Metabolizması

Fruktozun önemli bir kısmı (%50-75'i), karaciğerde, geri kalan kısmı ise başlıca olarak böbrek ve yağ hücreleri (adipositler) tarafından metabolik yıkıma uğrar (45). Fruktoz, hücre tarafından alınmasının ardından fruktokinaz (ketoheksoz kinaz, KHK) enzimi ile fosforilasyona uğrar ve fruktoz-1-fosfat oluşturulur. Bu yapı, aldolaz B enzimi

aracılığıyla kırılarak dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve gliseraldehiti oluşturur ve bu moleküller glikoliz ile metabolik yıkıma uğrar (57, 61, 63). KHK, iki farklı izoform yapısında şekillenebilir ve izoform KHK-C, fruktoz metabolizmasında en çok aktif olan izoform olarak kabul edilir. KHK-C ekspresyonu için başlıca bölgeler karaciğer, bağırsak epitel hücreleri, böbrek proksimal tübülleri, yağ hücreleri ile vasküler epitelyumdur. Fruktozun fruktoz-1-fosfat'a fosforile edilmesi sırasında ATP kullanılır ve intraselüler ATP düzeyleri düşer. Bu aşama, glukozun glukokinaz vasıtasıyla fosforile edilmesi işleminden farklılık gösterir, glukozun fosforile edilmesinde bir geri besleme sistemi, fosforilasyonu ve ATP tüketilmesini engeller (44). Fruktozun metabolize edilmesi esnasında ise, hücre içi ATP azalımı genelde gözlenir ve AMP üretimi meydana gelir. Bu, sonuç olarak AMP'nin AMP-deaminaz enzimi vasıtasıyla ürik aside parçalanmasına neden olur. Fruktozun enjeksiyonundan sonra, 30 dakika içinde ürik asitin artması, sadece fruktoz metabolize eden hücreler içinde değil, aynı zamanda dolaşım sisteminde de görülür (45).

2.3.3 Fruktozun Fizyopatolojisi

Fruktoz kan glukoz düzenlemesi üzerinde olumsuz etkiler yapmadığından dolayı, genellikle diyabetik bireylerde sükroza nazaran daha zararsız bir monosakkarit olarak görülüyordu. Ancak, fruktoz tarafından metabolizmada farklı bölgelerde zararlı etkiler oluşturma potansiyeli anlaşıldı (57, 61).

Fruktozun çeşitli organlar üzerindeki etkileri, Johnson ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (45). Meyvelerin çoğunda bulunan fruktoz, hazır yemeklerin ve içeceklerin popülerliği nedeniyle insanlar tarafından sükroz veya YFMS içeren ürünlerle birlikte aşırı miktarlarda tüketilmektedir (48). YFMS, çoğu hazır yiyecek ve içeceklerde bulunmaktadır ve %55-90 fruktoz ihtiva eder. YFMS kullanımı yıllar içerisinde çok fazla artış göstermiştir (49).

Yüksek-fruktozlu diyetlerin, insülin direncini, kilo alımını, hiperlipidemi ve yüksek tansiyonu tetiklediği, fareler, hamsterler, köpekler ve belirli fare ırklarında deneysel hayvan modellerinde ortaya konmuştur (57, 64). Çalışmalar, fruktoz tüketimine bağlı serum ürik asit düzeylerinin yükselebileceğini göstermiştir. Ancak, ürik asitin artmadığı rat çalışmaları da vardır; bu durum ratlarda, insanlarda bulunmayan ürikaz enziminin ürik asiti metabolize etmesinden kaynaklanır. Rat türlerinin fruktoza insanlardan daha dayanıklı olmasının bir diğer nedeni ise, ratlarda askorbatın

sentezlenebilmesi ve fruktoz tarafından oluşan olumsuz etkilerin askorbat vasıtasıyla engellenebilmesidir (61, 66).

2.3.4 Yüksek Fruktoz Diyetinde Karaciğer Hasarı Deney Hayvanı Modeli

Metabolik hastalıkların araştırılmasında, deney hayvanı modelleri oldukça yaygın kullanılmaktadır. Karaciğer hasarı modeli çalışmalarda fare, sıçan, hamster gibi çeşitli türlerin kullanılmasıyla model oluşturulabilir. Fakat, hem ratların daha kolay manipüle edilebilir olmaları, hem kan alma vb. protokollerde daha rahat kullanılabilir olmaları hem de sıçanın karaciğer yapısının anatomik olarak insandakine benzemesi ve insanlardaki karaciğer parametrelerine yakın değerler içermesi ratların deneysel modellemelerde sıklıkla tercih edilen tür olmasını sağlamıştır (67, 68).

Karaciğer hasarını tetiklemek için içme suyuna yüksek fruktoz katılan sıçan modelleri kullanılmış olup, çalışmalar 8 hafta boyunca %20 fruktozlu içme suyunun etkili olduğunu göstermektedir (53). Ayrıca, uzun süreli yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda ciddi obezite, azalmış glukoz toleransı, artan serum insülin ve trigliserid düzeyleri ve intramiyokardiyal lipid birikimi geliştiği gösterilmiştir (54).

Yüksek fruktoz diyetinin karaciğer hasarına etkileri, son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarla geniş ölçüde incelenmiştir. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalar, yüksek fruktoz tüketiminin özellikle karaciğerde trigliserid birikimini artırarak steatoz gelişimini teşvik ettiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, aşırı fruktoz tüketiminin metabolik süreçlerdeki olumsuz etkileriyle ilişkilendirilmiştir (55,56).

Yüksek fruktoz alımının karaciğerdeki yağ metabolizmasını bozduğu, özellikle lipogenezi hızlandırarak ve yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu inhibe ederek non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını tetiklediği gösterilmiştir (57). Araştırmalarda, fruktozun aşırı tüketilmesinin karaciğerde oksidatif stres oluşturduğu ve bu durumun hücresel hasarı artırdığı belirtilmektedir (58). Aynı zamanda, fruktoz metabolizmasının, insülin direnci ve inflamatuvar yanıtı tetikleyerek karaciğer dokusundaki hasarı daha da şiddetlendirdiği gözlemlenmiştir (59).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir diğer çalışma, yüksek fruktoz diyetinin, hepatositlerde apoptozu artırarak karaciğerin histolojik yapısında bozulmaya yol açtığını ortaya koymuştur (60). Fruktozun neden olduğu bu bozulmanın, karaciğer enzim düzeylerindeki artışla doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda karaciğer dokusunda artan oksidatif stresin, inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesinde kritik bir rol oynadığı vurgulanmıştır (61).

Yüksek fruktoz tüketiminin, karaciğer hücrelerinde oksidatif strese yol açarak mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu da literatürde gösterilmiştir. Bu durumun özellikle mitokondriyal DNA hasarını artırdığı ve tamir mekanizmalarını bozduğu tespit edilmiştir (62). Deney hayvanlarında yapılan başka bir çalışmada, fruktozun hepatositlerde apoptoz mekanizmasını tetiklediği ve bunun karaciğer fibrozisi ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir (63).

Sonuç olarak, yüksek fruktoz diyetinin karaciğer sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yarattığı anlaşılmaktadır. Bu bulgular, insan beslenmesinde aşırı fruktoz tüketiminin sınırlandırılmasının önemini vurgulamaktadır. Deneysel çalışmaların ışığında, yüksek fruktoz tüketiminin uzun vadeli etkilerini anlamaya yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekliliği ortadadır.

2.4 *Pistacia vera* L.

Pistacia vera L., yaygın olarak bilinen adıyla antepfıstığı, dünya genelinde ekonomik olarak önemli bir kuruyemiş türüdür. Bu bitki, antioksidan kapasitesi ve kardiyovasküler hastalıklar ile kanser gibi sağlık sorunlarına karşı koruyucu etkileri ile dikkat çekmektedir.

Pistacia vera L. kabuğu, antioksidan kapasiteyi artırarak ve oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlar. Ayrıca, DNA hasarını ve hücre ölümünü azaltır (71, 72). *Pistacia vera* L. çekirdekleri, yüksek miktarda polifenol içeriği ile dikkat çeker. Bu polifenoller, özellikle hidoksibenzoik asitler ve flavan-3-oller, antioksidan aktivite gösterir (18).

Baklava ve tatlı sanayisinin hammaddelerinden olan boz fıstık, yeşil bir içe sahip olup olgun dönemden 30-40 gün önce, içi tam gelişmeden hasat edilir. Ülkemizde tatlı sanayisinin talep artışı sebebiyle erken hasat edilen boz fıstık miktarı giderek artmaktadır. Bu durum işletmelerde daha fazla kabuk atıkları oluşmasına sebep olmaktadır. PvL. meyvesinin dış kabuğu meyvede toplam ağırlığın ortalama %18'ini oluşturur. Türkiye'de TÜİK verilerine göre 2021 yılında 119.000 ton, 2022 yılında ise 239.000 ton PvL. üretilmiştir (66). Bu durum büyük miktarda dış kabuğun ortaya çıktığını ve herhangi bir kullanım alanı olmayan potansiyel bir atık olarak önemli çevre problemlerine neden olabileceğini göstermektedir (67).

2.4.1 *Pistacia vera* L. Dış Kabuğu

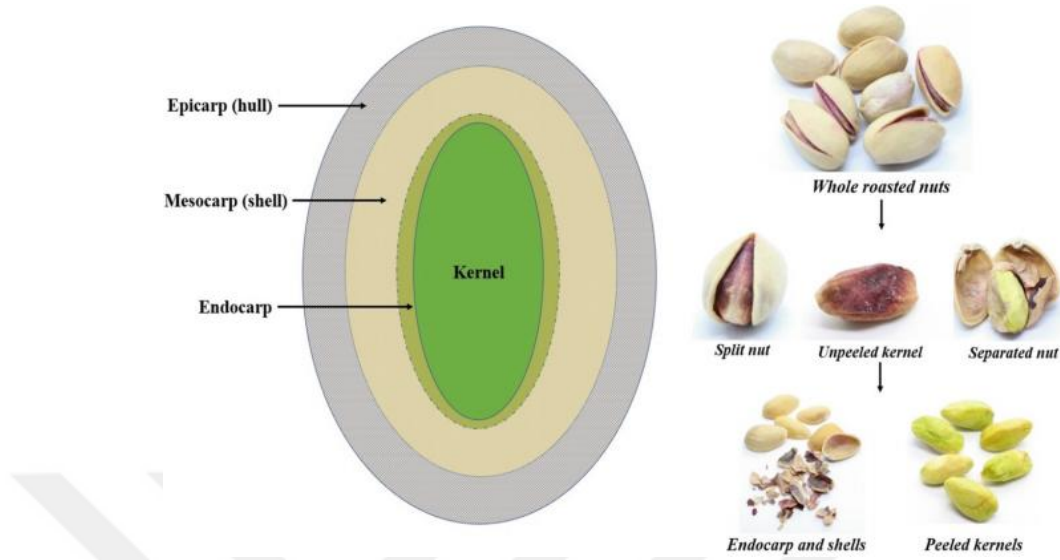
Pistacia vera L. kabuğunun çeşitli çalışmalarda umut verici sağlık yararları göstermiştir. Araştırmalar, *Pistacia vera* L. kabuğu ekstrelerinin antioksidan özelliklere sahip olduğunu, kalp dokularında apoptozu ve DNA hasarını azalttığını ve dolayısıyla kardiyoprotektif etkiler gösterdiğini göstermektedir (65). Ayrıca, PvL. kabukları, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere katkıda bulunan gallik asit ve rutin gibi fenolik bileşikler gibi biyoaktif bileşikler bakımından zengindir (75, 76).

Pistacia vera L. kabuğu, melanin biyosentezini inhibe ederek cilt beyazlatıcı ve anti-melanogenik etkiler göstermiştir. Bu etkiler, antioksidan ve serbest radikal temizleyici aktivitelerle ilişkilendirilmiştir (70). *Pistacia vera* L. kabuğu, meme kanseri hücrelerinde sitotoksik etki göstermiş ve apoptozu indüklemiştir. Bu etkiler, gallik asit ve kuersetin gibi aktif bileşiklerin varlığına bağlanmıştır (71). Ek olarak, PvL. kabuklarından ekstrakte edilen polisakkaritlerin hepatoprotektif ve nefroprotektif etkiler gösterdiği, oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan enzim aktivitelerini iyileştirerek karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (72). Ayrıca, *Pistacia vera* L. merheminin topikal uygulamasının, diz osteoartriti olan hastalarda ağrıyı, sertliği ve aktivite zorluklarını hafiflettiği ve bu dejeneratif eklem hastalığının semptomlarının yönetilmesinde terapötik bir seçenek olarak potansiyel gösterdiği bulunmuştur (73). Bu veriler *Pistacia vera* L. kabuğunun potansiyel sağlık avantajlarını daha da vurgulamaktadır.

Yapılan çalışmalarda PvL. dış kabuğunun Treonin, Triptofan, Histidin ve Arjinin esansiyel aminoasitlerinin yanı sıra 5-hidroksilizin, Asparajin, Sitrulin, Homosistein, Ornitin, Prolin, Tirozin, beta-Ala, Homositrulin ve Arjinosüksinat aminoasitlerini iç çekirdek kısmından daha fazla ihtiva ettiği tespit edilmiştir. Organik asitlerin profilinde ise sitrik asit ve malik asidin yüksek miktarlarda olduğu; kabukta iç kısma göre çok yüksek miktarda Pantotenik asit(B5), Tiamin(B1) ve Nikotinamid(B3) vitaminlerini içerdiği; biyokimyasal parametreler bakımından karşılaştırıldığında kabuk kısmının iç kısma göre yüksek oranda vit-B12 ve ferritin içerdiği tespit edilmiştir. PvL. kabuk ve iç kısmının antioksidan aktivitesi kıyaslandığında kabuk kısmının daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (75).

Fıstık işleme atıkları, fıstık kabukları ve kavuzları (Şekil 2.3.) dahil olmak üzere fonksiyonel bileşenler içerir ve bunlar nutrasötik, tıbbi ve yem endüstrilerinde

kullanılabilir. Bu durum, sürdürülebilir kullanım ve katma değerli ürün geliştirme potansiyellerini göstermektedir (25).



Şekil 2.3. Fıstık dış kabuğunun katmanları (74).

2.5 Biyokimyasal Parametreler

2.5.1 Rutin Parametreler

Serum Glukoz

Serum glukoz seviyesi, sıçanlarda çeşitli sağlık durumlarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu seviye, özellikle diyabet, insülin duyarlılığı ve tümör metabolizması gibi konularda önemli bilgiler verir.

Prediabetik sıçanlarda kan şekeri seviyeleri, lenfositler ve nötrofil-lenfosit oranıyla pozitif şekilde ilişkili görünüyor. Ayrıca, beyaz kan hücre sayısı ile glikozile albümin arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (76). Normal *Wistar albino* sıçanlarında ortalama açlık kan şekeri 3.95 mmol/L ve 120 dakika sonrası yemekten sonra kan şekeri 5.65 mmol/L olarak ölçüldü. Bu değerler, diyabet başlangıcını belirlemek için kullanılabilir (77). Diyabetik sıçanlarda yüksek kan şekeri dalgalanması, hiperglisemiden daha ciddi endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres oluşturur (78).

Serum glukoz düzeylerindeki artışın karaciğer sağlığı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Özellikle, yükselen glukoz seviyeleri, ALT ve GGT gibi karaciğer enzimlerinin yükselmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu durum, insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu gibi metabolik bozuklukların habercisi olabilir (79). GGT seviyelerinin yüksekliği, aynı zamanda tip 2 diyabet riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (80).

Glukoz metabolizmasındaki bozuklukların, karaciğer hastalıkları ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Örneğin, yükselmiş açlık glukoz seviyeleri, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi ciddi karaciğer hastalıklarının gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu ilişki özellikle hepatit B veya C gibi kronik karaciğer hastalıkları olan bireylerde daha belirgindir (81,82).

Total Kolesterol ve Trigliserid

Total kolesterol değeri, ratlarda farklı biyolojik ve fizyolojik süreçlerin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu değer, kolesterol metabolizması, lipoprotein profili ve karaciğer sağlığı gibi birçok önemli faktörün göstergesidir. Bu değer, kolesterol metabolizması, genetik faktörler ve diyet gibi birçok faktörden etkilenir (83). Fruktoz tüketiminin sıçanlarda toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini artırabildiği ancak HDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (87, 88). Ayrıca yüksek fruktoz alımı karaciğer ve diğer dokulardaki kolesterol üretimini ve lipoprotein seviyelerini etkilediği bildirilmiştir (86).

Fruktozla beslenmiş sıçanlarda dislipidemi gelişimi gözlenmiştir, bu durum kanda yüksek trigliserid seviyeleri ile beraber seyretmektedir (86). Çok fazla fruktoz tüketiminin (>100 g/gün), kan toplam kolesterol seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir (84).

Araştırmalar, yükselmiş LDL ve trigliserid seviyelerinin karaciğer yağlanması ve inflamasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve ilerleyici karaciğer hasarı riskini artırabilir. Benzer şekilde, düşük HDL seviyeleri, karaciğerin detoksifikasyon kapasitesinde azalmaya ve oksidatif stresin artmasına yol açabilir. Total kolesterol seviyelerindeki artış ise lipotoksiste ve hepatosit disfonksiyonu riskini yükseltmektedir (87).

Trigliseridlerin yüksekliği, karaciğerde lipid birikimini artırarak inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir ve hepatositlerde oksidatif strese yol açarak karaciğer hücre hasarını artırabilir (88).

AST, ALT, GGT ve LDH

Karaciğerin fizyopatolojisi hakkında bilgi veren AST, ALT, GGT ve LDH plazma, karaciğer ve böbrekteki çeşitli metabolik işlemlerde görev alan birer enzimdir. ALT, AST, GGT ve LDH enzimleri, protein sentezi, lipid peroksidasyonu ve hücre solunum gibi metabolik süreçlerde yer alır (89). Karaciğer enzimleri ALT, AST, GGT ve LDH'nin

metabolik sendromda arttığı, obezite gelişimi ve insülin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90).

ALT, AST, ALT ve GGT'nin yüksek serum seviyeleri karaciğer ve kolon kanseri gelişme riski artışıyla ilişkilendirilebilir ve tümör prognozunda, tanısında ve tedavisinde belirteç olarak kullanılabilir (91). AST, ALT ve GGT ölçümü karaciğer hasarının değerlendirilmesinde yüksek öneme sahiptir (92). Özellikle çocuklarda ve gençlerde fazla kilo ve obezitenin, karaciğer hasarının yüksek biyokimyasal belirteçleri ile ilişkilendirilir ve bu da önleme ve tedavinin gerekliliğine dikkat çekmektedir (93).

Karaciğer enzimleri olan GGT, ALT ve AST'nin yüksek seviyelerinin, karaciğer hasarını, yağlı karaciğeri ve oksidatif stresi yansıttığı ve bu hastalıklara bağlı ölümlerin habercisi olduğu belirtilmiştir (94).

Yüksek GGT ve ALT seviyesi artan tip 2 diyabet riskine işaret ederken; AST, ALP ve LDH'nin ise bu hastalıkla ilişkisinin daha zayıf olduğu belirtilmiştir (95). Başka bir çalışmada da serum ALT ve GGT seviyelerinin kardiyovasküler ve metabolik faktörlerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu vurgulanmıştır (96).

AST ve ALT, hepatositlerde yoğun şekilde bulunan enzimlerdir ve karaciğer hücre hasarının bir göstergesi olarak kabul edilir (80). Yükselmiş AST ve ALT seviyeleri, hepatit, siroz ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi durumlarla ilişkilidir (81). Bununla birlikte, ALT seviyelerinin yüksekliği, obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozuklukların bir göstergesi olarak da kullanılmaktadır (97).

GGT, özellikle hepatobiliyer sistemin fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılır ve oksidatif stresin bir göstergesidir (87). GGT'nin yüksekliği, alkolik ve non-alkolik karaciğer hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (88). Aynı zamanda GGT seviyeleri, tip 2 diyabet ve insülin direnci gelişim riskini artıran bağımsız bir faktör olarak tanımlanmıştır (98).

LDH, hücre yıkımı ve enerji metabolizmasının bir göstergesi olarak karaciğer sağlığında önemli bir rol oynar (99). LDH seviyelerindeki yükselme, akut karaciğer hasarı ve hepatosellüler kanser gibi ciddi durumlarla ilişkilendirilmiştir (82). Ayrıca LDH, kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer fibrozu derecesini değerlendirmede kullanılan bir parametre olabilir (100).

2.5.2 Spesifik Parametreler

İnsülin

İnsülin, pankreas Langerhans adacıklarında β hücreleri tarafından salgılanan polipeptit yapıda bir hormondur. İnsülin, doku gelişimi, büyümesi ve tüm vücut glukoz homeostazisinin sürdürülmesi için gerekli olan güçlü bir anabolik hormondur. Vücudun enerji depolama ve glukoz metabolizmasını düzenlemede kritik bir rol oynar. İnsülinin eksikliği veya işlev bozukluğu, diyabet gibi ciddi metabolik hastalıklara yol açabilir (98, 99).

İnsülin, kan şekeri seviyelerini düzenler ve karaciğer, kaslar ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınmasını ve glikojen olarak depolanmasını teşvik eder (99, 100). İnsülin direnci, normal insülin seviyelerinin glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlemede yetersiz kaldığı bir durumdur ve tip 2 diyabetin gelişimine katkıda bulunur. Bu durumda insülin, lipid sentezini artırır ve yağ hücrelerinden yağ asidi salınımını azaltır (99, 101, 102).

Bazı kaynaklarda fruktoz tüketiminin insülin direnci ve hiperinsülinemiye neden olmadığı, ancak yüksek kolesterol seviyesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(106).

İnsülin direnci, karaciğerin glukoz alımını ve kullanımını engelleyerek lipogenezi artırır. Bu süreç, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı riskini artıran önemli bir faktördür (81). Aynı zamanda, insülin direnci, hepatositlerde oksidatif stres ve inflamasyona yol açarak karaciğer hasarını daha da derinleştirebilir (97).

İnsülin, karaciğerin lipid metabolizmasını düzenler ve trigliserid sentezini artırır. Ancak insülin direnci durumunda, lipid metabolizmasındaki bu düzenleme bozulur ve karaciğer yağlanması tetiklenir (87). Trigliserid seviyelerindeki artış, karaciğer steatozunun ilerlemesiyle bağlantılıdır (100).

Yüksek insülin seviyeleri, karaciğer hücrelerinde aşırı glukoz birikimine ve mitokondriyal disfonksiyona yol açarak hücrel stres oluşturabilir. Bu durum, hepatosellüler hasarın ilerlemesine ve karaciğer fibrozu riskine katkıda bulunur (82). Ayrıca insülin direnci, kronik karaciğer hastalıklarının prognozunu kötüleştiren bir faktör olarak öne çıkmaktadır (99).

İrisin

İrisin, egzersiz sırasında iskelet kasları tarafından salgılanan ve beyaz yağ dokusunun, kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlayan bir miyokin olarak tanımlanmıştır (107). Bu hormon, enerji harcamasını artırarak ve glukoz homeostazını düzenleyerek metabolik süreçlerde önemli bir rol oynar. Son yıllarda, irisin'in çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarla ilişkisi üzerine birçok araştırma yapılmıştır (108).

İrisin, egzersiz ile indüklenen ve enerji tüketimini arttırmayı amaçlayan bir miyokindir (109).

İrisin, enerji harcamasını artırarak kahverengi yağ dokusunu (BAT) artırarak enerji harcamasına neden olan termojenik bir hormondur. Bu protein hormonu, beyaz yağ dokusunu (WAT) BAT'a dönüştürmeyi sağlar. Bu dönüşüm sırasında enerji harcamasına neden olur. WAT, trigliserid ve yağ asitlerini depolar ve çok az mitokondri içerir. Ayrıca insülin direncinin (IR) gelişiminde rol oynar. Mitokondri içeriği çok düşük olan WAT, trigliserid ve yağ asitlerini depolayarak IR'nin oluşumuna katkıda bulunur (110–112).

İrisin seviyelerinin, obezite ve insülin direnci ile negatif ilişkili olduğu, obez ve tip 2 diyabetli bireylerde irisin seviyeleri düşük olduğu bildirilmiştir (109). Fruktöz tüketiminin farelerde irisin gen ekspresyonunda azalmaya yol açtığı ve mitokondriyal biyogenez ve β -oksidasyonu etkilediği gösterilmiştir (113). İrisin vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (114).

Araştırmalar, irisin seviyelerinin karaciğerin metabolik fonksiyonlarını iyileştirebileceğini ve karaciğer dokusunda yağ birikimini azaltabileceğini göstermektedir (115). Diğer çalışmalar, irisin hormonunun antiinflamatuvar etkiler göstererek karaciğerdeki inflamasyonu azaltabileceğini ve oksidatif stresin zararlarını engelleyebileceğini öne sürmektedir (116). Bunun yanı sıra, irisin seviyelerinin artışı, insülin direncini azaltarak karaciğer sağlığına olumlu katkıda bulunabilir (117).

Bazı deneysel çalışmalar, irisin uygulamasının karaciğer fibrozu üzerinde iyileştirici etkiler gösterebileceğini ve bu mekanizmanın, fibrozisin ilerlemesini yavaşlatarak karaciğer sağlığını destekleyebileceğini bildirmiştir (118).

Adropin

Adropin, enerji homeostazını düzenleyen ve çeşitli metabolik süreçlerde önemli rol oynayan bir peptid hormonudur. Karaciğer başta olmak üzere birçok dokuda üretilir ve dolaşım sisteminde bulunur. Adropin, özellikle kardiyovasküler sistem, enerji metabolizması ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olduğu bilinen bir hormondur (119).

Adropin, enerji homeostazını düzenler ve glukoz ile lipid metabolizmasını kontrol eder. İnsülin direncini azaltarak glukoz metabolizmasını iyileştirir ve lipid profili üzerinde olumlu etkiler gösterir (120,121).

Adropin, karaciğer yağ içeriğini azaltır ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirir. Ayrıca, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarda insülin duyarlılığını artırır (121,122).

Farelerde yapılan bir çalışmada adropin tedavisinin glukoz toleransını arttırdığı, insülin direncini iyileştirdiği ve obez farelerde yakıt seçiminde yağın yerine karbonhidratın tercih edilmesini teşvik ettiği bildirilmiştir (99). Başka bir çalışmada adropin düzeylerinin VKİ ve yaşla negatif ilişkili olduğu ve obez bireylerde azaldığı gözlenmiştir (123).

Adropinin glukoz ve lipid homeostazını düzenleyen, obeziteye bağlı hepatosteatoz ve hiperinsülinemi durumları karşısında koruma sağlayan bir faktör olabileceği bildirilmiştir (124).

Adropin, lipid metabolizmasını düzenleyerek karaciğerde yağ birikimini azaltabilir. Özellikle, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi durumlarda adropin seviyelerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, karaciğer hücrelerindeki inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir (120). Aynı zamanda adropin, insülin direncini azaltarak karaciğerin glukoz metabolizmasını düzenler ve bu süreç, insülin sinyal yollarını aktive ederek gerçekleşir (125).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı hastalarında adropin seviyelerinin düşük olduğu ve bunun hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük adropin seviyeleri, inflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkilidir (126).

Ayrıca, adropin, karaciğerde kolesterol metabolizması ile ilişkilidir ve düşük seviyeleri LDL kolesterol artışıyla bağlantılı bulunmuştur. Bu durum, ateroskleroz riskini artırabilir (127). Adropin seviyelerinin düşük olması, karaciğer fibrozisi ve inflamasyon süreçlerini artırabilir. Bu, karaciğerin ilerleyici hastalıklarında önemli bir faktör olarak görülmektedir (119).

Adropin'in metabolik bozukluklar üzerindeki düzenleyici etkileri, onu potansiyel bir tedavi hedefi yapmaktadır. Adropin seviyelerinin artırılmasıyla, insülin duyarlılığının artırılması, inflamasyonun azaltılması ve lipid metabolizmasının iyileştirilmesi mümkün olabilir (120).

Adropin, karaciğer sağlığı için önemli bir biyomarker ve potansiyel terapötik hedef olarak dikkat çekmektedir. Adropin'in metabolik süreçlerdeki rolleri, karaciğer hastalıklarının tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bununla birlikte, adropin'in karaciğer üzerindeki etkileriyle ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (125).

Adiponektin

Adiponektin yağ dokusundan salgılanan bazı fizyolojik fonksiyonları düzenleyen ve antiinflamatuvar özellikte bir hormondur (128). Adiponektin, önemli anti-diyabetik, anti-aterosklerotik, anti-inflamatuvar ve antiproliferatif özelliklere sahiptir (129). Karaciğerde glukoz üretimini baskılayan ve iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu artıran, tüm vücut enerji homeostazisine katkıda bulunur (130).

Adiponektinin insülin duyarlılığını artırarak, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltıldığı birçok araştırmada bildirilmiştir (131). Adiponektinin adipositlerden salgılanan, glukoz ve lipit metabolizmasının yanında oksidatif strese de önemli bir rol oynadığı ifade edilmektedir (132).

Plazma adiponektin seviyelerinin artışı ile iskelet kası lipoprotein lipazının ve VLDL reseptör ekspresyonunun artarak plazma trigliserid seviyelerini azaltabildiği çalışmalarda gösterilmiştir (133). Diyetle eklenen konjuge linoleik asitin, diyabetik yağlı sıçanlarda plazma adiponektin düzeylerini arttırdığı ve hiperinsülinemi ve hipertansiyonu hafiflettiği bildirilmiştir (134).

Karaciğer sirozu gibi kronik karaciğer hastalıklarında adiponektin seviyelerinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Bu artış, azalan karaciğer fonksiyonları ve değişen hepatik hemodinamiklerle ilişkilendirilmiştir (135). Bununla birlikte, kolestaz durumlarında adiponektin seviyelerinin daha da yükseldiği ve bu durumun, safra yolu ile adiponektin atılımını artırarak bir metabolik yolak oluşturduğu ileri sürülmektedir (136).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında adiponektin seviyelerinin azaldığı ve bunun, insülin direnci ve karaciğerdeki yağ birikimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adiponektin seviyelerindeki bu azalma, hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirilen bir metabolik bozukluğu işaret etmektedir (137). Ayrıca, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında adiponektin eksikliği, karaciğer iltihabı ve fibrozisi tetikleyebilmektedir (138).

Adiponektin seviyelerinin, karaciğer steatozu, nekroinflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin metabolik sendrom parametreleriyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, özellikle kronik hepatit B ve C enfeksiyonlarında, adiponektin seviyelerindeki değişiklikler, cinsiyet ve hastalık etiyolojisi gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (139).

Adiponektin, karaciğer sağığı üzerinde önemli etkileri olan bir biyomarker olarak öne çıkmaktadır. Yüksek adiponektin seviyeleri karaciğer fonksiyonlarındaki azalma ve inflamasyon süreçleri ile ilişkilendirilirken, düşük adiponektin seviyeleri yağlı karaciğer hastalıklarında metabolik disfonksiyonları işaret etmektedir. Bu nedenle, adiponektin'in karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde potansiyel bir hedef olarak daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Leptin

Leptin, esas olarak yağ dokusunda üretilen, besin alımı, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasında rol oynayan oreksijenik bir peptiddir (140). Leptin, beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan bir hormondur. Vücut ağırlığı, enerji dengesi, iştah ve metabolizma gibi çeşitli fizyolojik süreçleri düzenler. Leptin, enerji metabolizmasını ve termoregülasyonu düzenler. Vücut kütesini, yağ oranını, yiyecek ve su alımını azaltır. Ayrıca, iç vücut sıcaklığını, dinlenme metabolik hızını ve titremesiz termogenezi artırır (141).

Merkezi sinir sistemine etki eden leptin iştahı ve enerji metabolizmasını düzenlemede etkilidir. Obezite ilerledikçe, leptin kan-beyin bariyeri geçişinin azaldığı, iştahın baskılandığı ve vücut ağırlığının azaldığı bildirilmiştir (142). Ayrıca leptinin karaciğerde fibroz ve enflamasyonu artırdığı gösteren çalışmalar vardır (140). Leptin, endotel fonksiyonunu iyileştirir ve vasküler homeostazı düzenler. Bu, düşük leptin seviyeleri ile ilişkili vasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapi olabilir (143). Enflamatuvar genleri aşağı regüle eden leptin, antioksidan genleri de yukarı regüle eder. Bu durumun kalp ve yağ dokusunda enflamasyonu azaltabileceği bildirilmiştir (144).

Kronik olarak fruktoz takviyesinin hiperleptinemiye, leptin direncine ve hipertrofik beyaz yağ dokusu artışı nedeniyle vücut ağırlığının artışına yol açtığı gözlemlenmiştir (145).

Ayrıca yapılan çalışmalar yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde fruktoz takviyesinin, glukoz takviyeli diyetle beslenen farelere oranla daha belirgin glukoz intoleransına, obeziteye ve hepatomegaliye yol açtığını göstermiştir (146).

Leptin, kronik karaciğer hasarına yanıt olarak fibrozis sürecinde temel bir araçtır. Leptin eksikliği olan fareler, steatohepatit veya toksik karaciğer hasarına maruz kaldığında fibrozis geliştirememiştir ve bu, leptin'in fibrogenezde vazgeçilmez olduğunu göstermektedir (147).

Leptin'in yağ metabolizması üzerindeki etkileri, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde önemli bir rol oynar. Yüksek leptin seviyelerinin steatoz ve fibrinojen gelişimini teşvik ettiği gösterilmiştir (148). Leptin ve leptin reseptörlerinin karaciğer fibrozisinde artan ekspresyonu, bu hormonun inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırarak karaciğer hasarına katkıda bulunduğunu göstermiştir (149). Kronik hepatit C hastalarında leptin seviyeleri ile fibrozis şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Leptin seviyeleri, vücut kitle indeksi ve glisemi ile ilişkilendirilmiş ve fibrozis için bağımsız bir belirteç olarak tanımlanmıştır (150).

Leptin, karaciğerde lipit metabolizmasını düzenlemek için bağışıklık hücreleri aracılığıyla etkisini gösterir. Kupffer hücrelerinin leptin sinyaline duyarlı olduğu ve bu hücrelerin yağ asidi oksidasyonu ve trigliserit seviyeleri üzerinde leptinin etkilerini mediatör ettiği gözlemlenmiştir (151).

Total Antioksidan ve Oksidan Seviyesi

Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS), oksidatif stresin değerlendirilmesinde önemli biyokimyasal belirteçlerdir. Oksidatif stres, hücresel dengenin reaktif oksijen türleri lehine bozulması olarak tanımlanır ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar (152).

TAS, bir organizmanın tüm antioksidan kapasitesini ölçen bir parametredir. Antioksidanlar, oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltan veya tamamen engelleyen maddelerdir. TAS ölçümü, vücuttaki antioksidan savunmanın genel durumunu yansıtır ve özellikle kronik hastalıkların araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (153,154).

TOS, vücuttaki toplam oksidan yükün bir göstergesidir. Reaktif oksijen türleri ve diğer oksidanlar, proteinlerin, lipitlerin ve DNA'nın yapısını bozarak hücresel hasara yol açabilir. TOS ölçümü, oksidatif stresin büyüklüğünü belirlemek ve hastalık süreçleri ile ilişkisini incelemek için kullanılır (155,156).

TAS ve TOS'un birlikte değerlendirilmesi, oksidan ve antioksidan dengenin bozulduğu durumların daha iyi anlaşılmasına olanak tanır. Bu parametrelerin oranı, oksidatif stres indeksi olarak adlandırılır ve oksidatif stresin şiddetini daha hassas bir şekilde gösterebilir (157).

Oksidatif stresin değerlendirilmesi, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok kronik hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında kritik bir rol oynar. TAS ve TOS ölçümleri, bu hastalıkların teşhisinde,

tedavi etkinliğinin izlenmesinde ve hastalık ilerleyişinin tahmin edilmesinde değeri bilgiler sunabilir (158).

TAS ve TOS ölçümleri, karaciğer hasarının değeriendirilmesinde ve oksidatif stresin bu hasara katkısının belirlenmesinde kritik bir rol oynar. Örneğin, karaciğer fibrozisinde TOS seviyelerinin artış gösterdiği, buna karşın TAS seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir (157). Ayrıca, non-alkolik steatohepatit gibi durumlarda TAS ve TOS ölçümleri, oksidatif stresin şiddetini belirlemede güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilir (158).

TAS ve TOS'un birlikte değeriendirilmesi, karaciğer hasarının oksidatif stres kaynaklı etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar. Örneğin, karaciğerde oksidatif stresin etkisiyle artan lipid peroksidasyonu, TOS seviyelerinin yükselmesine ve TAS değerielerinin azalmasına yol açar (159).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Harran Üniversitesi Hayvan Deneyi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Tez çalışması için Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan HRÜ-HADYEK 2024/006 oturum, 01-16 karar numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek-2).

3.1 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

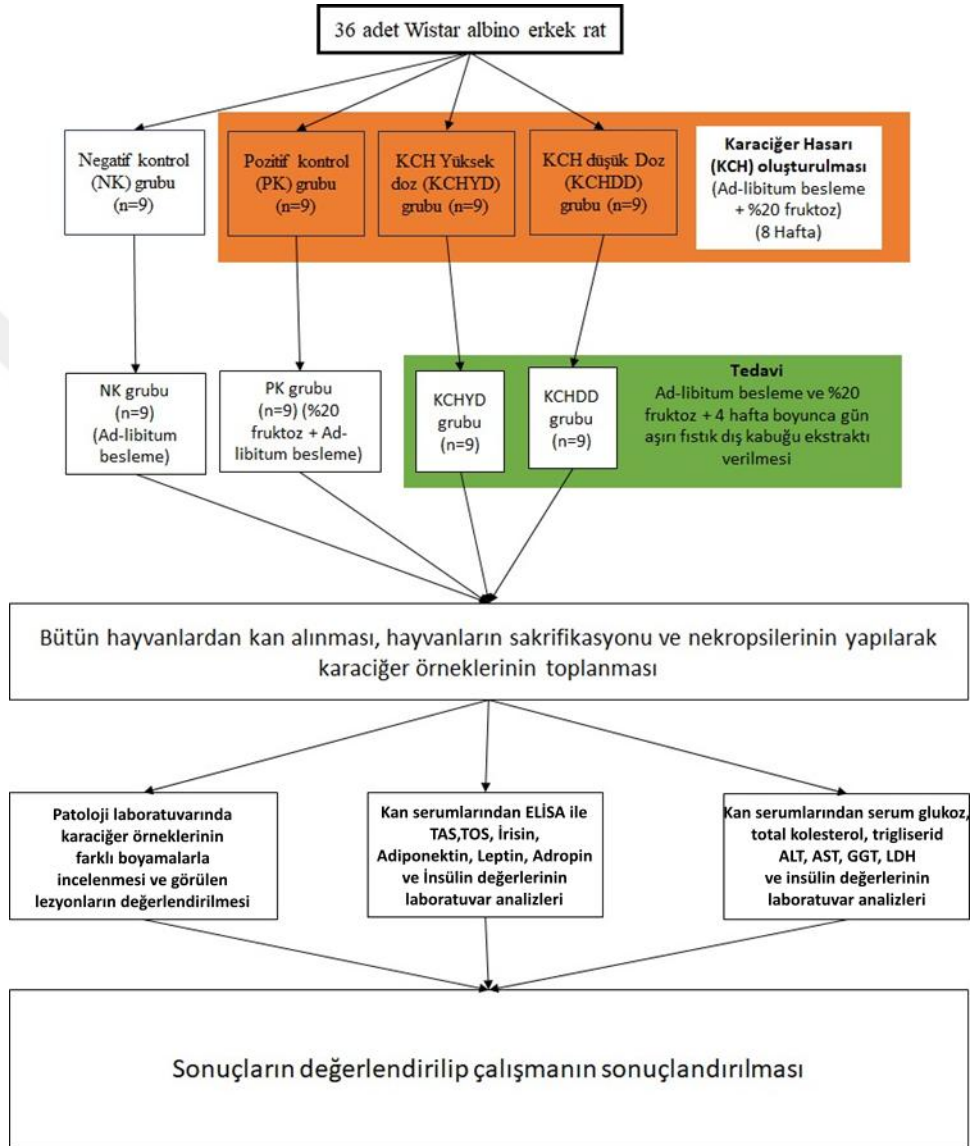
Çalışmada kullanılan cihazlar ve kimyasallar Tablo 3.1'de verildi.

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.

Ekipman Türü ve Modeli		Kimyasallar ve Üretici	
ELISA Okuyucu	Perkin Elmer	Rat İnsulin Kit	
Otoanalizör	Siemens Atellica	Cat.No.E070Ra	BT-LAB
Işık mikroskop	Olympus 21FS1	Rat Leptin Kit	
Fotoğraf makinesi	OptikaC-B3	Cat.No.E0561Ra	BT-LAB
37°C inkübatör	Memmert	Rat Adropin Kit	
Santrifüj	Hettich	Cat.No.E1069Ra	BT-LAB
Vorteks	Dlab	Rat İrisin Kit	
-80 Buzdolabı	Nüve	Cat.No.E6281Ra	BT-LAB
-20 Buzdolabı	Arçelik	Rat Adiponectin Kit	
Doku takip cihazı	Leica TP1020	Cat.No.E0758Ra	BT LAB
Parafin gömme cihazı	Leica EG1150H	Etanol	
Mikrotom Cihazı	Leica RM 2125	CAS NO: 64-17-5	Isolab
Hassas terazi	Shinko	D-Fruktoz	
Otomatik pipetler	Eppendorf	CAS NO: 57-48-7	Biomatik
Rotary evaporatör	Heidolph	Total antioksidan	
Distile su cihazı	Nüve	kapasite kiti	Rel Assay
Biyokimya tüpleri			Diagnostics
(Jelli tüpler):	BD Vacutainer	Total oksidan	
		kapasite kiti	Rel Assay
			Diagnostics

3.2 Çalışmanın Planlanması

Yüksek fruktoz diyetinde PvL.HE'nin karaciğer üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bu çalışma; dış kabuk ekstraksiyonun yapılması, sıçanlarda deney modelinin uygulanması ve kan ve doku örneklerinin analiz edilmesini kapsayan üç aşamadan oluşmaktadır (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Çalışma planı.

3.2.1 PvL Etanol ekstresinin hazırlanması

Şanlıurfa ilinde, 2022 yılı temmuz ayında boz fıstık erken hasat döneminde fıstık işleme tesisinden alınan boş PvL. kabukları kuru bir ortamda güneş ışığına maruz kalmayacak şekilde kurutuldu. Ardından kuru dış kabuklar (epicarp) sert iç kabuktan (mesocarp) ayrılarak öğütüldü. Toz haline getirilen örnekler (1:1) oranda etanol:su

karışımında litrede 100 g olacak şekilde 40°C’de 24 saat bekletildi (160). Daha sonra elde edilen karışım ultrasonikatör ile homojenize edildi. Whatman filtre kağıdı ile süzülen örnekler alkol solventleri uçurulmak üzere rotary evaporatörde 40°C’de muamele edildi (161). Elde edilen saf PvL.-su ekstraktları hassas terazide distile suya karşı tartım yapılarak madde miktarı belirlendi. Belirlenen madde miktarı üzerinden hesaplamalarla hayvanlara oral gavajla verilecek doz miktarını içeren PvL.HE miktarı belirlendi. Dozların literatürdeki güncel bilgilere dayanarak düşük doz için 100 mg/kg, yüksek doz için 200 mg/kg olarak uygulanmasına karar verildi (65).

3.2.2 Deney Hayvanları ve Grupların Oluşturulması

Çalışma için Harran Üniversitesi Hayvan Deneyi Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde üretilen ve standart koşullarda (21±2°C ısıda, %55 nem oranı, 12 saat aydınlık/karanlık aydınlatmalı ortamda) tutulan, 6 haftalık 150-200 gram ağırlığında erkek *Wistar albino* ırkı sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar rastgele olmak üzere her grup 9 sıçan bulunan 4 gruba ayrıldı ve ayrı kafeslerde barındırıldı. Tüm grupların içme suyuna ve yeme serbestçe erişimi sağlandı. Tüm sıçanlar 12 haftalık deney süresince standart yem ile beslendi.

Kontrol grubu (NK; n=9): Standart yem ve içme suyu ile 12 hafta boyunca beslendi.

Pozitif kontrol (PK; n=9): Standart yem ve 12 hafta boyunca içme suyu ile %20 oranında fruktoz verildi.

Karaciğer hasarı+ Yüksek doz PvL. (KCHYD; n=9): Standart yem ve 12 hafta boyunca içme suyu olarak %20’lik fruktoz çözeltisi verildi. 8. haftadan sonra 4 hafta boyunca gün aşırı 200 mg/kg PvL.HE oral gavaj yoluyla verildi.

Karaciğer hasarı+ Düşük doz PvL. (KCHDD; n=9) Standart yem ve 12 hafta boyunca içme suyu olarak %20’lik fruktoz çözeltisi verildi. 8. haftadan sonra 4 hafta boyunca gün aşırı 100 mg/kg PvL PvL.HE oral gavaj yoluyla verildi.

3.2.3 Yüksek Fruktoz Diyetinde Yem ve Su Tüketiminin Belirlenmesi

PK, KCHYD ve KCHDD gruplarındaki sıçanların içme suyu %20’lik D-fruktoz çözeltisi olarak günlük taze olarak hazırlandı ve çözeltiyle 12 hafta boyunca beslendi. Sıçanların günlük yem ve su tüketimleri kaydedildi. Deney süresince hayvan refahına uygun olarak tüm canlıların yeme ve içme suyuna serbest ulaşımı sağlandı. Kontaminasyon ve enfeksiyon riskine karşı suluk olarak cam materyal kullanıldı ve her gün 121°C ‘de 20 dk otoklavlandı.

3.2.4 Vücut Kitle İndeksinin Belirlenmesi

Sıçanların boy ve vücut ağırlıkları, başlangıç gününden itibaren haftalık olarak cetvel ve hassas terazi ile ölçülerek kaydedildi ve sakrifikasyona kadar 12 haftalık süre boyunca 13 ölçüm yapıldı. Bu veriler hayvanların VKİ değişim grafiklerinin elde edilmesinde kullanıldı (162). Ayrıca deney sonunda karaciğer / vücut ağırlığı oranını belirleyebilmek için tüm karaciğer dokusu hassas terazi ile tartılıp [karaciğer ağırlığı / vücut ağırlığı] x100 şeklinde formüle edilen bir hesaplamayla vücuttaki karaciğer %'si hesaplandı.

3.2.5 Deney hayvanlarının bakımı ve uygulamalar

İçme suyu %20 oranında fruktoz çözeltisi olarak hazırlanan sıçan grupları 12 hafta (84 gün) boyunca beslenirken 8. haftadan itibaren KCHYD grubuna 200mg/kg KCHDD grubuna 100mg/kg dozda PvL.HE gün aşırı oral gavaj yoluyla uygulanarak deneysel model gerçekleştirildi. 36 adet sıçan 12. hafta sonuna kadar hayatta kalarak deneyi tamamladı. Deney sürecinin 13. haftasının ilk gününde tüm hayvanlar sakrifiye edilerek kan ve karaciğer doku örnekleri alındı ve deney sonlandırıldı.

3.3 Doku ve Kan Örneklerinin Alınması ve Analizler

12 haftanın sonunda sıçanlar kan örneklerindeki metabolik parametrelerin etkilenmesini önlemek amacıyla bir gece önceden aç bırakıldı. Sıçanların dekapite edilerek kan alınması ve karaciğer doku örneklerinin alınması ile çalışma sonlandırıldı. Histopatolojik inceleme için alınan numuneler %10 formaldehit içeren kaplara alındı. Sarı kapaklı jelli serum tüplerine vakumlu olarak alınan kan örnekleri 20 dakika bekletildikten sonra +4°C'de 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen kan serumları otomatik pipet vasıtasıyla mikrosantrifüj tüplerine alınarak analizleri gerçekleştirilene kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.3.1 Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizlerin rutin parametreleri içeren bölümü Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Siemens Atellica model otoanalizör cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Numuneler cihaza uygun tüplere pipetlendikten sonra 8 parametre (Tablo 3.2.) için girişleri yapılarak numaralandırıldı. Standart prosedürde analiz gerçekleştirildi ve sonuçlar kaydedildi.

Tablo 3.2. Serum örneklerinde otoanalizörde incelenen parametreler.

Serum	8 parametre
Glukoz	AST
Trigliserid	ALT
Total Kolesterol	GGT
İnsülin	LDH

3.3.2 ELISA Analizleri

İnsulin, Leptin, Adropin, İrisin ve Adiponektin için aynı protokol kullanıldı ve bu işlem basamakları aşağıdaki gibidir.

1. 50 µl standart, standart kuyucuklarına eklendi.
2. 40 µl numune ve 10 µl antikor numune kuyucuklarına eklendi.
3. 50 µl streptavidin-HRP numune ve standart kuyucuklarına eklendi. Dairesel hareketlerle karıştırılıp yapışkan film ile kaplandı.
4. 60 dakika 37°C’de inkübe edildi.
5. Yıkama için film çıkarılıp yıkama solüsyonu ile 5 tekrar 1-2 dk sürelerle yıkandı.
6. Tüm kuyucuklara 50’şer µl substrat A ve B solüsyonu eklendi.
7. Tekrar film ile kaplandıktan sonra 10 dakika 37°C’de inkübe edildi.
8. 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek enzim aktivitesi durduruldu.
9. Optik yoğunluğu Perkin Elmer Victor3 1420 spektrofotometrik ölçüm cihazında 450nm de absorbans okutulularak tespit edildi.

TAS ve TOS analiz kitlerinin uygulama prosedürü

Numunelerdeki TAS düzeyleri ticari kit ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerdeki antioksidan maddeler mavi-yeşil renkte 2,2’-Azino-bis (3- etilbenzoitazolin–6-sülfonat (ABTS) radikaliyle reaksiyon vermesi sonucu kolorimetrik değişikliklerin izlendiği metotta standart olarak bir E vitamini analogu (trolox) kullanıldı.

1. 18 µl standart, standart kuyucuklarına eklendi.
2. 18 µl numune, numune kuyucuklarına eklendi.
3. 300 µl tampon solüsyonu, numune ve standart kuyucuklarına eklendi. Dairesel hareketlerle karıştırılıp yapışkan film ile kaplandı.

4. 30 saniye sonra ilk okuma (A1) 660nm’de yapıldı
5. Tüm kuyucuklara 45’er µl substrat solüsyonu eklendi.
7. Tekrar film ile kaplandıktan sonra dairesel hareketlerle karıştırıldı ve 10 dakika 37°C’de inkübe edildi.
8. Mikroplaka ölçüm cihazında absorbansı 660nm’de ikinci okuma (A2) ile tespit edildi.

Numunelerdeki TOS düzeyleri ticari kit ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerdeki oksidan maddeler Fe^{+2} o-dianisidin kompleksinin ferri (Fe^{3+}) iyonla oksitlenmesi sağlar. Fe^{+3} ’ün xilenol oranla renkli kompleks oluşturması temeline dayanan metot; standart olarak hidrojen peroksiti kullanır. Sonuçlar µmol H_2O_2 Equiv./L şeklinde ifade edilir.

1. 45 µl standart, standart kuyucuklarına eklendi.
2. 45 µl numune, numune kuyucuklarına eklendi.
3. 300 µl tampon solüsyonu, numune ve standart kuyucuklarına eklendi. Dairesel hareketlerle karıştırılıp yapışkan film ile kaplandı.
4. 30 saniye sonra ilk okuma (A1) 530nm’de yapıldı
5. Tüm kuyucuklara 15’er µl substrat solüsyonu eklendi.
7. Tekrar film ile kaplandıktan sonra dairesel hareketlerle karıştırıldı ve 10 dakika 37°C’de inkübe edildi.
8. Mikroplaka ölçüm cihazında absorbansı 530nm’de ikinci okuma (A2) ile tespit edildi.

$A2 - A1 = \Delta Abs$ (Absorbans Değişimi): Bu ifade, belirli bir süre veya işlem sonrası ölçülen ikinci absorbans değeri (A2) ile başlangıç absorbans değeri (A1) arasındaki farkı gösterir.

$\Delta Abs H_2O$: Saf suyun absorbans değişimi.

$\Delta Abs Numune$: Test edilen numunenin absorbans değişimi.

$\Delta Abs Standart$: Referans olarak kullanılan standart çözeltinin absorbans değişimi.

Sonuçlar; TAS için $[\Delta Abs H_2O - \Delta Abs Numune] / [\Delta Abs H_2O - \Delta Abs Standart]$ formülüne göre, TOS için $[(\Delta Abs Numune / \Delta Abs Standart) \times 10]$ formülüne göre hesaplandı.

Oksidatif stres indeksi (OSI) olarak TOS/TAS oranı kabul edildi. Hesaplama için, TAS’ın birimi µmol/L’ye dönüştürüldü ve OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:
 $OSI = TOS (\mu mol H_2O_2 \text{ eşdeğeri/L}) / TAS (\mu mol Trolox \text{ eşdeğeri/L})$

3.3.3 Histopatolojik İnceleme

36 adet *Wistar albino* ırkı hayvanın, dekapitasyon ile ötenazisi yapılarak, Berkin ve Alçıgır'a (163) göre nekropsileri yapıldı. Nekropsi sırasında kadavralardan çıkartılan karaciğerler tartıldı ve ağırlıkları kayıt altına alındı. Daha sonrasında karaciğerlerin sağ lateral lobları histopatolojik inceleme için %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edildikten sonra trimlenerek kasetlere yerleştirildi. 12 saat boyunca akarsuda yıkanan örnekler doku takip cihazında (Leica TP1020) sırasıyla %50, %70, %80, %96 ve absolut alkollerden ve 2 kez ksilol'den, her birisinde 2 saat kalacak şekilde geçirildi ve parafin gömme cihazında (Leica EG1150H) parafin bloklara gömüldü (164). Parafin bloklardan mikrotom cihazında (Leica RM 2125 RTS) 5µm kalınlığında lam üzerine kesitler alındı.

Lam üzerine alınan kesitler Bancroft ve Gamble'a (164) göre hematoksilin-eozin yöntemiyle boyandı. Bunun için kesitler 2 saat boyunca 37°C'de etüvde bekletildikten sonra deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirildi. Bu amaçla 3'er kez her birisinde 5 dk olmak üzere ksilol solüsyonunda bekletilen kesitler, sonrasında sırasıyla absolut alkol, %90, %80, %70, %50 alkollerden her birisinde 3 dk olacak şekilde geçirildi ve distile suda 2 dk bekletildi. Ardından hematoksilin solüsyonunda 10 dk bekletilen lamlar akar suda yıkandı ve eozin solüsyonunda 7 dk bekletildi. Akar suda yıkanan kesitler sırasıyla %50, %70, %80, %96 ve absolut alkollerden hızlıca geçirilerek ksilol içerisine alındı ve 3 farklı ksilol solüsyonunda 5 dk bekletilen preparatlar entellan ile kapatıldı.

Periodic Acid Schiff (PAS) boyaması için hazırlanıp etüvde bekletilen kesitler deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden sonra %0,5'lik periodic acid solüsyonunda bekletildi ve arkasından distile suda yıkandı. 15 dakika boyunca Schiff reagent solüsyonuna maruz bırakılan dokular sonrasında akar suda yıkandı ve Mayer's hematoksilin solüsyonu ile 1 dakika karşıt boyama yapıldıktan sonra dokular yeniden yıkanarak entellan ile kapatıldı ve incelemeye hazır hale getirildi.

Hazırlanan kesitler ışık mikroskobunda (Olympus 21FS1) 4, 10 ve 40'lük büyütmelemlerde incelendi ve gerekli görülen alanlar fotoğraflandı (OptikaC-B3).

Bütün preparatlar değerlendirildi ve gözlenen lezyonlar (dejenerasyon, disosiyasyon ve hiperemi) not alınarak bütün preparatların değerlendirileceği kriterler belirlendi. Gözlenen lezyonlar 10 farklı sahada 4'lük, 10'luk ve 40'lük objektifte

derecelendirildi. Buna göre; “-“ negatif (%0), “+” hafif şiddette ($\leq$ %33), “++” orta şiddette (%34 - %66) ve “+++” şiddetli (% 67 - % 100) olarak değerlendirildi (165).

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (V.26) programı kullanıldı. Sayısal verilerin analizinde ilk önce normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı ve parametrelerin her bir grup için ayrı ayrı dağılımı incelendi. Sonrasında normalite testi sonuçlarına göre, $p < 0.05$ ise veri dağılımının normal olmadığı kabul edildi.

Gruplar arasındaki farkları değerlendirmek için öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu ve varyansların homojenliği incelendi. Eğer veriler normal dağılıma uygun ve varyanslar homojen ise, gruplar arasındaki farklar Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. ANOVA sonucu anlamlı fark bulunduğunda, farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla Tukey testi uygulandı. Tukey testi için, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Eğer veriler normal dağılıma uygun değilse veya varyanslar homojen değilse, gruplar arasındaki farklar Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla Dunn testi uygulandı.

Ordinal ölçüm sonucu elde edilen verilerin (dejenerasyon, disosiyasyon, hiperemi) analizinde ise “Kruskal-Wallis varyans analizi” testi yapıldı. Sonuçlar elde edildikten sonra $P < 0.05$ olduğu durumlarda, hangi gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu belirlemek için “Mann-Whitney U” testi ile gruplar ikişerli kıyaslandı. “Mann-Whitney U” testi yapılmadan önce Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Bu amaçla dört grup kendi içerisinde ikişerli 6 alt grup oluşturacağından 0.05 değeri 6’ya bölündü ve “Mann-Whitney U” testi için P değeri 0.008 olarak hesaplandı (166–168).

4. BULGULAR

Veriler gruplara göre Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım gösterip göstermediklerinin belirlenmesi amacıyla analiz edildiğinde, test sonucu elde edilen P değerleri Tablo 4.1.'de gösterildi ve bunlardan normal dağılım gösterenler * ile işaretlendi.

Tablo 4.1. Shapiro-Wilk testi sonucu elde edilen P değerleri.

Parametre	P Değeri
ALT	0.045
AST	0.032
T. Kolesterol	0.078*
İnsülin (ELISA)	0.025
Leptin (ELISA)	0.041
Adiponektin (ELISA)	0.036
İrisin (ELISA)	0.048
Adropin (ELISA)	0.062*
Glukoz	0.083*
İnsülin	0.029
LDH	0.067*
Trigliserid	0.043
Boy	0.098*
Vücut ağırlığı	0.082*
Karaciğer Ağırlığı	0.026
Karaciğer / Vücut Oranı	0.037
Açlık Kan Şekeri	0.032
VKİ	0.047
TAS	0.689*
TOS	0.000
OSI	0.002

Gruplar arasında varyansların eşitliği, Levene testi ile değerlendirildi. Bu test, varyansların homojen olup olmadığını anlamak için uygulanır. Levene testi sonucunda, her parametre için p değeri hesaplandı. P değeri > 0.05 ise gruplar arasında varyansların

eşit olduğu (homojen olduğu), P değeri <0.05 ise varyansların eşit olmadığı (homojen olmadığı) sonucuna varıldı. Levene testi sonucu elde edilen P değerleri Tablo 4.2.'de gösterildi ve gruplar arasında varyansları homojen olan veriler ($p>0.05$) * ile işaretlendi.

Tablo 4.2. Levene testi sonucu elde edilen P değerleri.

Parametre	P Değeri
ALT	0.056*
AST	0.048
T. Kolesterol	0.089*
İnsülin (ELISA)	0.034
Leptin (ELISA)	0.041
Adiponektin (ELISA)	0.063*
İrisin (ELISA)	0.052*
Adropin (ELISA)	0.029
Glukoz	0.077*
İnsülin	0.038
LDH	0.069*
Trigliserid	0.046
Boy	0.081*
Vücut ağırlığı	0.073*
Karaciğer Ağırlığı	0.032
Açlık Kan Şekeri	0.036
Karaciğer / Vücut Oranı	0.043
VKİ	0.039
TAS	0.034
TOS	0.037
OSI	0.087*

Yapılan tüm analizlere ait grup ortalamaları ve standart sapmaların istatistiksel hesaplamaları Tablo 4.3.'te gösterildi.

Tablo 4.3. Grup ortalamaları ve standart sapmalar.

Parametre	NK	PK	KCHYD	KCHDD
ALT (U/L)	60.89 ± 17.16	99.11 ± 78.81	111.78 ± 91.7	70.11 ± 37.02
AST (U/L)	159.78 ± 44.99	196.11 ± 85.73	225.89 ± 111.42	184.89 ± 63.65
Kolesterol (mg/dL)	75.78 ± 48.75	77.22 ± 22.16	66.89 ± 29.55	58.56 ± 37.62
İnsülin (mIU/L)	7.19 ± 1.32	5.47 ± 0.92	4.62 ± 4.02	5.97 ± 2.88
Leptin (ng/ml)	2.07 ± 0.52	2 ± 0.57	2.76 ± 0.46	2.34 ± 0.44
Adiponektin(mg/ml)	4.42 ± 1.33	6.47 ± 1.2	4.93 ± 0.95	6.4 ± 1.74
İrisin (ng/ml)	3.83 ± 0.46	5.41 ± 0.82	5.25 ± 0.84	5.38 ± 1.04
Adropin (ng/ml)	1.54 ± 0.18	1.92 ± 0.24	1.92 ± 0.33	1.9 ± 0.44
Glukoz (mg/dL)	339.78 ± 94.67	481.22 ± 150.36	355.89 ± 86.44	336.44 ± 58.02
İnsülin (mU/L)	0.14 ± 0.19	0.09 ± 0.08	0.08 ± 0.04	0.11 ± 0.05
LDH (U/L)	1331.33 ± 614.65	1965.44 ± 1007.79	1865.22 ± 472.24	2188.33 ± 641.75
Trigliserid (mg/dL)	118.44 ± 37.59	254.78 ± 60.15	106.22 ± 19.18	143.22 ± 48.42
Boy (cm)	24.11 ± 0.74	23.44 ± 0.96	23.33 ± 1.25	23.78 ± 0.79
Vücut ağırlığı (g)	442.11 ± 39.5	463.89 ± 37.3	433.78 ± 34.3	455.8 ± 43.25
Karaciğer Ağırlığı (g)	13.13 ± 1.13	16.84 ± 1.17	14.05 ± 1.37	15.21 ± 1.28
VKİ	0.76 ± 0.04	1.05 ± 0.03	0.97 ± 0.05	0.96 ± 0.04
Karaciğer / Vücut ağırlığı oranı (%)	2.96 ± 0.18	3.63 ± 0.21	3.24 ± 0.44	3.34 ± 0.38
Dejenerasyon	0 ± 0	2.33 ± 0.82	1.22 ± 0.79	0.44 ± 0.5
Disosiyasyon	0 ± 0	2.67 ± 0.67	1.11 ± 1.2	0.44 ± 0.96
Hiperemi	0.22 ± 0.42	0 ± 0	0.33 ± 0.47	0.22 ± 0.42
TAS	1.38 ± 0.18	1.15 ± 0.12	1.31 ± 0.13	1.42 ± 0.07
TOS	10.6 ± 0.88	15.95 ± 3.58	13.68 ± 3.79	11.43 ± 1.43
OSI	0.79 ± 0.15	1.4 ± 0.33	1.04 ± 0.25	0.8 ± 0.11

Tüm gruplarda ANOVA ve Kruskal-Wallis sonuçları Tablo 4.4.'te gösterildi ve anlamlı farklılık bulunanlar ($P < 0.05$) * ile işaretlendi.

Tablo 4.4. Tüm gruplarda ANOVA ve Kruskal-Wallis sonuçları.

Parametre	Test Türü	P Değeri
ALT	Kruskal-Wallis	0.89
AST	Kruskal-Wallis	0.65
Kolesterol	Kruskal-Wallis	0.28
İnsülin (ELISA)	Kruskal-Wallis	0.21
Leptin (ELISA)	ANOVA	0.018*
Adiponektin (ELISA)	ANOVA	0.056
İrisin (ELISA)	ANOVA	0.176
Adropin (ELISA)	ANOVA	0.039*
Glukoz	Kruskal-Wallis	0.07
İnsülin	Kruskal-Wallis	0.31
LDH	Kruskal-Wallis	0.08
Trigliserid	ANOVA	0.024*
Boy	ANOVA	0.062
Vücut ağırlığı	ANOVA	0.015*
Karaciğer Ağırlığı	Kruskal-Wallis	0.049*
Açlık Kan Şekeri	ANOVA	0.008*
Karaciğer oranı (%)	Kruskal-Wallis	0.19
VKİ	Kruskal-Wallis	0.156
Dejenerasyon	Kruskal-Wallis	0,000*
Disosiyasyon	Kruskal-Wallis	0,000*
Hiperemi	Kruskal-Wallis	0.351
TAS	ANOVA	0.001*
TOS	Kruskal-Wallis	0.001*
OSI	Kruskal-Wallis	0.000*

Varyansları homojen olup normal dağılım gösteren ve ANOVA testinde anlamlı farklılık bulunan veri setlerinde gruplar arası farklılığın tespiti için Tukey testi yapıldı. Tukey testi sonuçları leptin için Tablo 4.5.'te, adropin için Tablo 4.6.'da, trigliserit için

Tablo 4.7.'de, vücut ağırlığı için Tablo 4.8.'de, açlık kan şekeri için Tablo 4.9.'da verildi. Anlamlı farklılık çıkanlar * ile işaretlendi.

Tablo 4.5. Leptin (ELISA) verilerinin Tukey Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama Farkı	P Değeri
KCHDD	KCHYD	0.42	0.3502
KCHDD	Negatif Kontrol	-0.2778	0.6852
KCHDD	Pozitif Kontrol	-0.3422	0.5271
KCHYD	Negatif Kontrol	0.6978	0.0414*
KCHYD	Pozitif Kontrol	0.7622	0.0225*
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	-0.0644	0.9939

Tablo 4.6. Adropin (ELISA) verilerinin Tukey Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama Farkı	P Değeri
KCHDD	KCHYD	0.0189	0.9994
KCHDD	Negatif Kontrol	-0.3633	0.1134
KCHDD	Pozitif Kontrol	0.0156	0.9996
KCHYD	Negatif Kontrol	-0.3822	0.0886
KCHYD	Pozitif Kontrol	-0.0033	1.0
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	0.3789	0.0926

Tablo 4.7. Trigliserid verilerinin Tukey Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama Farkı	P Değeri
KCHDD	KCHYD	-37.0	0.3496
KCHDD	Negatif Kontrol	-24.7778	0.6763
KCHDD	Pozitif Kontrol	-111.5556	0.0001*
KCHYD	Negatif Kontrol	12.2222	0.9443
KCHYD	Pozitif Kontrol	-148.5556	0.0*
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	-136.3333	0.0*

Tablo 4.8. Vücut ağırlığı verilerinin Tukey Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama Farkı	P Değeri
KCHDD	KCHYD	0.85	0.1203
KCHDD	Negatif Kontrol	-1.23	0.0431*
KCHDD	Pozitif Kontrol	-1.42	0.0178*
KCHYD	Negatif Kontrol	0.38	0.8549
KCHYD	Pozitif Kontrol	0.57	0.6832
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	0.19	0.9731

Tablo 4.9. Açlık kan şekerlerinin (Glukometre ile) Tukey Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama Farkı	P Değeri
KCHDD	KCHYD	-15.22	0.0499*
KCHDD	Negatif Kontrol	12.44	0.0774
KCHDD	Pozitif Kontrol	-18.56	0.0151*
KCHYD	Negatif Kontrol	-2.78	0.9583
KCHYD	Pozitif Kontrol	3.34	0.8657
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	6.12	0.6542

Varyansları homojen olmayıp normal dağılım göstermeyen ve Kruskal-Wallis testinde anlamlı farklılık bulunan veri setlerinde gruplar arası farklılığın tespiti için Dunn testi yapıldı. Karaciğer ağırlıklarının Dunn Testi Sonuçları Tablo 4.10.'da gösterildi ve anlamlı farklılık çıkanlar * ile işaretlendi.

Tablo 4.10. Karaciğer ağırlıklarının Dunn Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama (Grup 1)	Ortalama (Grup 2)	P Değeri
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	13.63	16.79	0.001*
Negatif Kontrol	KCHYD	13.63	14.84	0.054
Negatif Kontrol	KCHDD	13.63	15.65	0.021*
Pozitif Kontrol	KCHYD	16.79	14.84	0.009*
Pozitif Kontrol	KCHDD	16.79	15.65	0.038*
KCHYD	KCHDD	14.84	15.65	0.145

Karaciğerlerde histopatolojik olarak gözlenen dejenerasyon (Tablo 4.11.) ve disosiyasyonların (Tablo 4.12.) ordinal ölçüm verileri Mann-Whitney U testi ile analiz edildi ve anlamlı farklılık bulunanlar ($p<0.008$) * ile işaretlendi.

Tablo 4.11. Gruplardaki hayvanların karaciğerlerinde gözlenen dejenerasyonların Mann-Whitney U testi analizi sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama (Grup 1)	Ortalama (Grup 2)	P Değeri
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	0	2,33	0,000*
Negatif Kontrol	KCHYD	0	1,22	0,001*
Negatif Kontrol	KCHDD	0	0,44	0,28
Pozitif Kontrol	KCHYD	2,33	1,22	0,019
Pozitif Kontrol	KCHDD	2,33	0,44	0,001*
KCHYD	KCHDD	1,22	0,44	0,042

Tablo 4.12. Gruplardaki hayvanlarda gözlenen disosiyasyonların Mann-Whitney U testi analizi sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama (Grup 1)	Ortalama (Grup 2)	P Değeri
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	0	2,67	0,000*
Negatif Kontrol	KCHYD	0	1,11	0,012
Negatif Kontrol	KCHDD	0	0,44	0,146
Pozitif Kontrol	KCHYD	2,67	1,11	0,010
Pozitif Kontrol	KCHDD	2,67	0,44	0,001*
KCHYD	KCHDD	1,11	0,44	0,173

ANOVA testinde anlamlı farklılık bulunan TAS (Tablo 4.13.) analiz sonuçlarının Tukey testi istatistiksel analiz sonuçları ile Kruskal-Wallis testinde anlamlı farklılık bulunan TOS (Tablo 4.14.) ve OSI (Tablo 4.15.) sonuçlarının Dunn testi ile istatistiksel

analizi sonucu elde edilen veriler tablolarda verildi ve anlamlı farklılık çıkanlar * ile işaretlendi.

Tablo 4.13. TAS değerlerinin Tukey Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama Farkı	P Değeri
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	0,23365	0.035*
Negatif Kontrol	KCHYD	0,07005	0.805
Negatif Kontrol	KCHDD	-0,04282	0.921
Pozitif Kontrol	KCHYD	-0,16359	0.081
Pozitif Kontrol	KCHDD	-0,27647	0.000*
KCHYD	KCHDD	-0,11288	0.204

Tablo 4.14. TOS değerlerinin Dunn Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama (Grup 1)	Ortalama (Grup 2)	P Değeri
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	10.6	15.95	0.004*
Negatif Kontrol	KCHYD	10.6	13.68	0.146
Negatif Kontrol	KCHDD	10.6	11.43	1.371
Pozitif Kontrol	KCHYD	15.95	13.68	0.869
Pozitif Kontrol	KCHDD	15.95	11.43	0.031*
KCHYD	KCHDD	13.68	11.43	1.066

Tablo 4.15. OSI değerlerinin Dunn Testi Sonuçları.

Grup 1	Grup 2	Ortalama (Grup 1)	Ortalama (Grup 2)	P Değeri
Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	0.79	1.4	0.005*
Negatif Kontrol	KCHYD	0.79	1.04	0.091
Negatif Kontrol	KCHDD	0.79	0.8	4.198
Pozitif Kontrol	KCHYD	1.4	1.04	0.144
Pozitif Kontrol	KCHDD	1.4	0.8	0.004*
KCHYD	KCHDD	1.04	0.8	0.288

Yapılan istatistiksel analizlerde, Leptin analizi sonucunda KCHYD ile negatif ve pozitif kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu, burada her iki durum içinde

ortalama farkın negatif olması PvL.HE'nin yüksek dozda uygulanmasının Leptin değerini negatif ve pozitif kontrol gruplarına göre arttırdığını göstermektedir. Düşük doz PvL.HE uygulanan grubun da ortalaması PK ve NK grup ortalamalarından yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Adropin ELISA sonuçları ANOVA'da anlamlı farklılık verirken Tukey testinde gruplar arasında anlamlı farklılık çıkmadı. Bu, ANOVA'nın genel fark bulduğunu ancak çiftler arası farkların yeterince güçlü olmadığına bağlanabilir.

Trigliserit analizi sonuçları incelendiğinde pozitif kontrol grubu ile KCHDD, KCHYD ve negatif kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Her üç durumda da ortalama farkı negatiftir. Bu durum PvL.HE alımının hem yüksek dozda hem de düşük dozda trigliserit değerlerini pozitif kontrol değerlerinin belirgin şekilde altına indirdiğini göstermektedir. Negatif kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada ortalama farkının negatif yönlü olması pozitif kontrol grubunda trigliserit değerinde belirgin bir artış olduğunun göstergesidir.

Hayvanların vücut ağırlıklarındaki anlamlılık incelendiğinde KCHDD ile negatif ve pozitif kontrol grupları arasında anlamlı farklılık dikkati çekmektedir. Her iki durumda da ortalama farkları negatiftir. Elde edilen PvL.HE'nin düşük dozlarda uygulanmasının hayvanların vücut ağırlıklarının negatif kontrol ve pozitif kontrol gruplarına göre belirgin şekilde azalttığını göstermektedir.

Kan glukoz değerlerinin Tukey analiz sonuçları incelendiğinde KCHDD ile KCHYD ve pozitif kontrol grupları arasında; her iki durumda da ortalama farkının negatif olduğu anlamlı bir farklılık gözlenmektedir. Bu durum PvL.HE'nin düşük doz uygulanmasının kan şekerini yüksek doz uygulamaya ve pozitif kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşürdüğünün göstergesidir.

Karaciğer ağırlıkları Dunn testi ile incelendiğinde negatif kontrol ile pozitif kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu. Bu durum ortalamalar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde pozitif kontrol grubunda karaciğer ağırlıklarında belirgin bir artışı göstermektedir. KCHDD ile pozitif kontrol ve negatif kontrol grupları arasında da anlamlı bir farklılık dikkati çekmektedir. Grup ortalamaları göz önüne alındığında PvL.HE düşük doz uygulamasının pozitif kontrol grubuna göre karaciğer ağırlığını önemli ölçüde azalttığını ama bunun negatif kontrol grubuna yaklaşmadığını göstermektedir. KCHYD ile pozitif kontrol grubu arasında da anlamlı bir farklılık tespit edildi. Grup ortalamalarıyla beraber bu farklılık PvL.HE'yi yüksek dozda uygulamanın

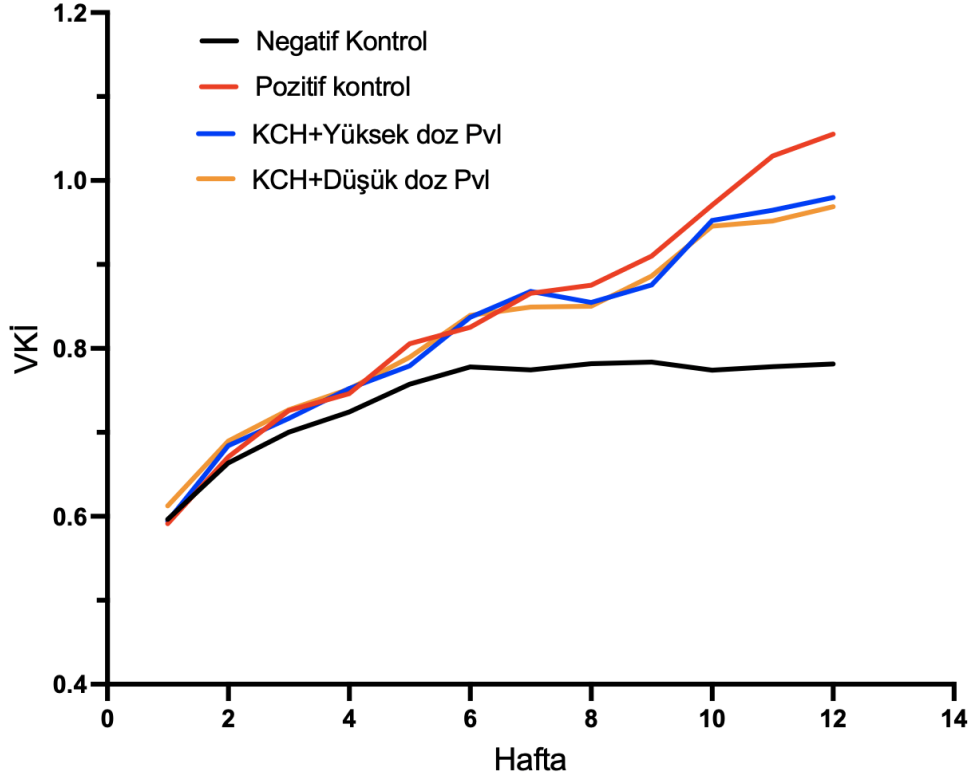
karaciğer ağırlığını pozitif kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde azalttığının göstergesidir.

Gruplar kendi aralarında hepatositlerde dejenerasyon bakımından ikişerli olarak kıyaslandığında negatif kontrol ile pozitif kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Grup ortalamaları sırasıyla 0 ve 2.33'tür. Bu durum fruktoz kullanımının rat karaciğerlerinde dejenerasyon oluşumuna sebep olduğunu göstermektedir. Negatif kontrol (ortalama:0) ile KCHYD (ortalama:1.22) arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık, yüksek doz uygulamasının dejenerasyonu bertaraf etmede yetersiz kaldığının bir göstergesi olabilir. Pozitif kontrol ile KCHDD arasındaki anlamlı farklılık ise grup ortalamalarıyla (2.33; 0.44) beraber incelendiğinde düşük doz uygulanan grubun, pozitif kontrol grubuna göre daha az dejenerasyona sahip olduğunun bir göstergesidir.

Negatif kontrol ile pozitif kontrol grupları arasında disosiyasyon bakımından tespit edilen anlamlı farklılık ($P<0,008$) grup ortalamaları da göz önüne alındığında (sırasıyla 0; 2.67) fruktoz tüketiminin ratlarda disosiyasyon sebebi olduğunun bir göstergesidir. Öte yandan pozitif kontrol ile KCHDD grupları arasında da anlamlı farklılık bulundu ($p<0.008$) ve ortalamalar sırasıyla 2.67 ve 0.44'tür. Bu PvL.HE düşük doz uygulamasının disosiyasyon üzerine olumlu etkiye sahip olduğunun göstergesidir.

VKİ değerleri

VKİ için negatif kontrol ile pozitif kontrol grupları arasındaki Tablo 4.3.'teki anlamlı grup ortalamaları (0.76; 0.84) fruktoz kullanımının VKİ'yi artırdığının bir göstergesidir. PvL.HE uygulanan gruplarda zaman içerisinde VKİ artışının belirgin bir şekilde azaldığı görüldü. Deney gruplarının haftalık VKİ değişimleri Şekil 4.1.'de gösterildi.



Şekil 4.1. Haftalara göre VKİ düzeylerinin gruptaki değişimi

Karaciğer Ağırlığı

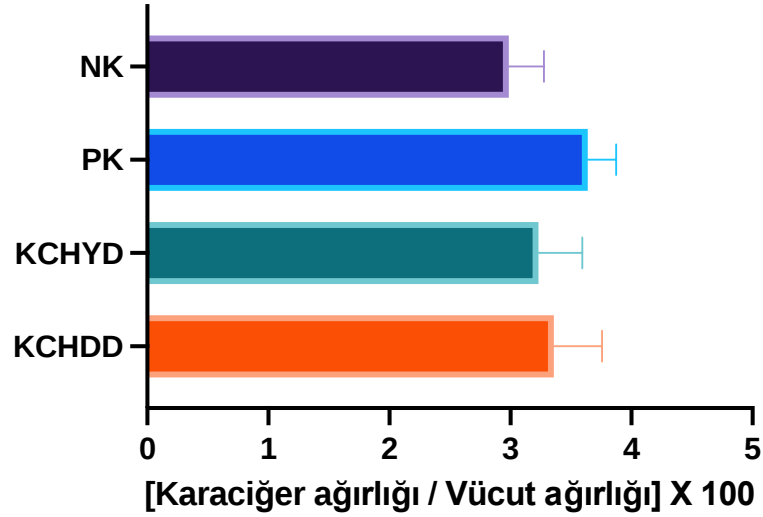
Negatif kontrol ve pozitif kontrol grupları kıyaslandığında karaciğer ağırlığı açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0.008$). Negatif kontrol grup ortalaması 13.13 olmasına karşın pozitif kontrol grup ortalaması 16,84'tür. Bu durum fruktoz tüketiminin ratlarda önemli ölçüde karaciğer ağırlığının artmasına neden olduğunu göstermektedir.

Diğer yandan negatif kontrol ile KCH düşük doz grubu arasında anlamlı farklılık bulunması, grup ortalamaları incelendiğinde (sırasıyla 13.13; 15.21) düşük doz Pvl.HE uygulamasının karaciğer ağırlığını istatistiksel olarak önemli oranda düşürmede yetersiz kaldığını göstermektedir.

Pozitif kontrol ile KCH Yüksek doz grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.008$). Bu durum grup ortalamaları incelendiğinde (sırasıyla 16.84; 14.05) yüksek doz Pvl.HE uygulamasının karaciğer ağırlığını pozitif kontrole göre önemli oranda azalttığının bir göstergesidir.

Vücuttaki karaciğer ağırlığı oranı

Deney gruplarının karaciğer ağırlığı / vücut ağırlığı oranı değişimleri Şekil 4.2.'de gösterildi.



Şekil 4.2. Deney gruplarının vücuttaki karaciğer ağırlığı oranı (%) değişimleri

İstatistiksel bulgular negatif kontrol ile pozitif kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu ortaya koymaktadır. Grup ortalamaları dikkate alındığında pozitif kontrol (3.63) grubunda hesaplanan vücuttaki karaciğer ağırlığı %'sinin negatif kontrole (2.96) göre önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü.

4.1 Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik inceleme sonucu gözlenen lezyonlar ve dereceleri Tablo 4.16.'da verildi. Gruplardaki hayvanlar NK (1-9), PK (11-19), KCHYD (21-29) ve KCHDD (31-39) olacak şekilde numaralandırıldı.

Tablo 4.16. Histopatolojik inceleme sonucu gözlenen lezyonlar ve dereceleri.

Hayvan					
	No	Dejenerasyon	Disosiyasyon	Hiperemi	Diğer
KONTROL GRUBU	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	+	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
	6	-	-	+	-
	7	-	-	-	-
	8	-	-	-	-
	9	-	-	-	-

POZİTİF KONTROL GRUBU	11	+++	+++	-	-
	12	++	++	-	-
	13	+++	+++	-	-
	14	++	+++	-	-
	15	+++	+++	-	-
	16	+	+	-	-
	17	+++	+++	-	-
	18	+++	+++	-	-
	19	+	+++	-	-
KCH YÜKSEK DOZ GRUBU	21	++	+	+	-
	22	+	++	-	-
	23	++	+	-	-
	24	+	+++	+	-
	25	-	-	-	-
	26	++	+++	+	-
	27	+	-	-	-
	28	++	-	-	-
	29	-	-	-	-
KCH DÜŞÜK DOZ GRUBU	31	-	-	-	-
	32	-	-	-	-
	33	+	-	-	-
	34	-	-	-	-
	35	-	-	-	Fokal kanama
	36	+	+	+	-
	37	-	-	-	-
	38	+	-	-	-
	39	+	+++	+	-

Hepatositlerde Dejenerasyon

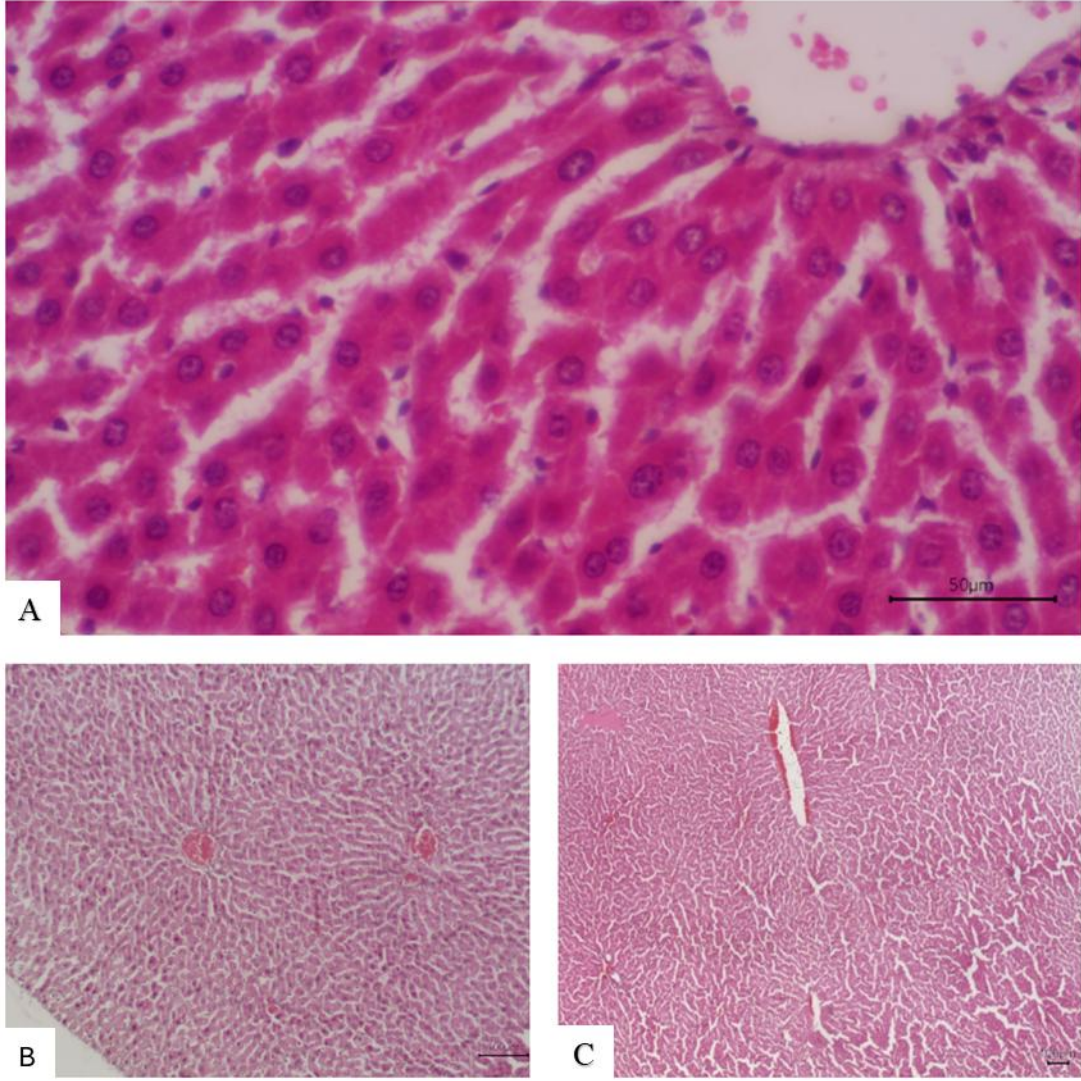
Hepatositlerdeki dejenerasyonun glikojen birikimine bağlı olarak şekillendiği PAS boyama ile de tespit edildi. Gruplar kendi aralarında ikişerli olarak kıyaslandığında negatif kontrol ile pozitif kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Grup ortalamaları Tablo 4.3'te gösterildiği üzere sırasıyla 0 ve 2.33'tür. Bu durum fruktoz

kullanımının rat karaciğerlerinde dejenerasyon oluşumuna sebep olduğunu göstermektedir. Negatif kontrol (ortalama:0) ile KCH Yüksek Doz (ortalama:1.22) arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık, PvL.HE'nin yüksek doz uygulamasının dejenerasyonu bertaraf etmede yetersiz kaldığının bir göstergesi olabilir. Pozitif kontrol ile KCH düşük doz arasındaki anlamlı farklılık ise grup ortalamalarıyla (2.33; 0.44) beraber incelendiğinde düşük doz PvL.HE uygulanan grubun, pozitif kontrol grubuna göre daha az dejenerasyona sahip olduğunun bir göstergesidir.

Disosiyasyon

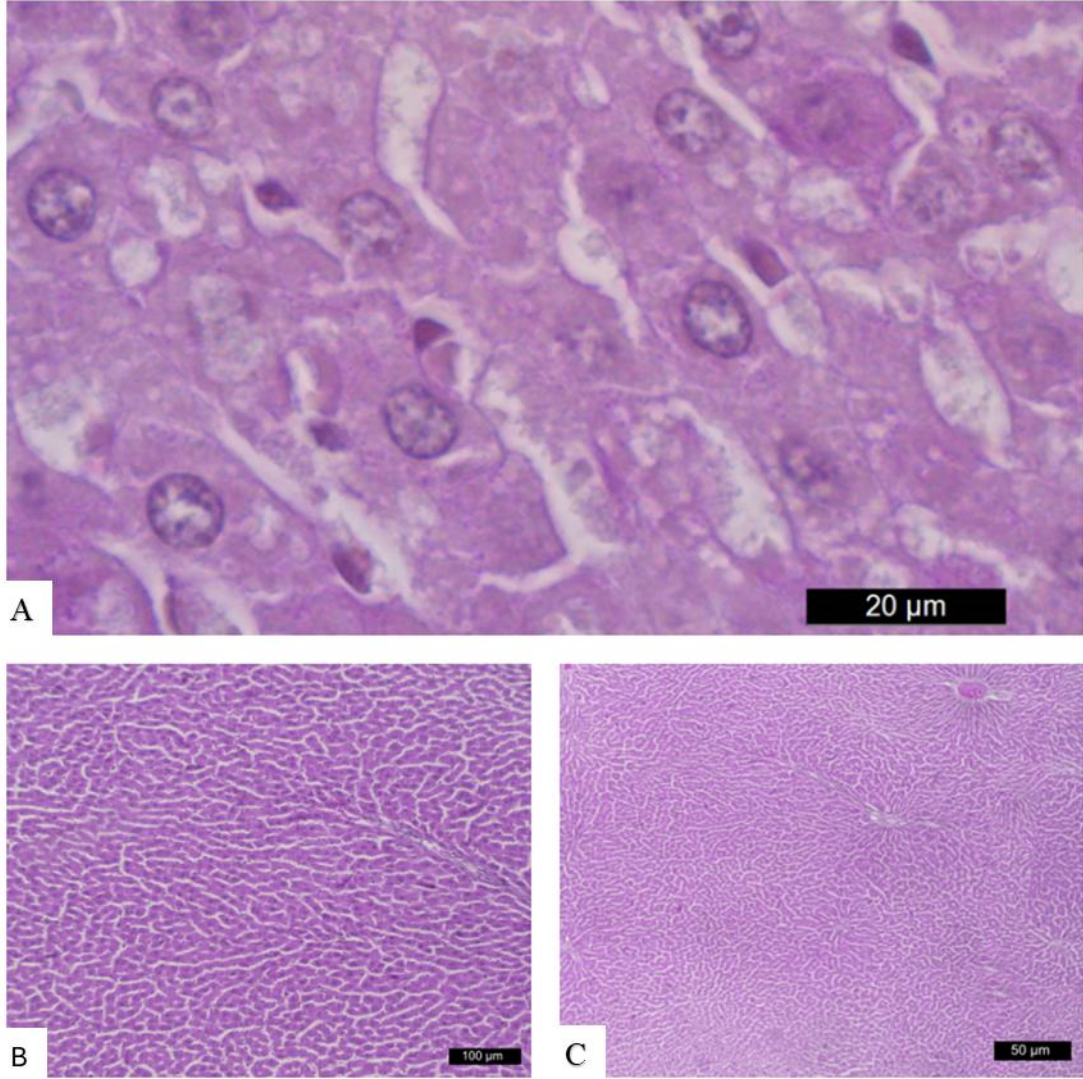
Negatif kontrol ile pozitif kontrol grupları arasında tespit edilen Tablo 4.2.'de gösterilen anlamlı farklılık ($P<0.008$) grup ortalamaları da göz önüne alındığında (sırasıyla 0; 2.67) fruktoz tüketiminin ratlarda disosiyasyon sebebi olduğunun bir göstergesidir. Öte yandan pozitif kontrol ile KCH düşük doz grupları arasında da anlamlı farklılık bulundu ($p<0.008$) ve ortalamalar sırasıyla 2.67 ve 0.44 olarak hesaplandı. Bu PvL.HE düşük doz uygulamasının disosiyasyon üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunun göstergesidir.

Negatif Kontrol Grubu: Kontrol grubunun histopatolojik incelemesinde 2 hayvanda hafif hiperemi dışında hiçbir patolojik bulgu gözlenmedi (şekil 4.3). PAS boyamasında da kontrol grubunda glikojen birikimleri tespit edilemedi (şekil 4.4).



A: Normal karaciğer kesiti, 2 numaralı hayvan, HE boyama. **B:** Normal karaciğer kesiti, 3 numaralı hayvan, HE boyama. **C:** Normal karaciğer kesiti, 8 numaralı hayvan, HE boyama.

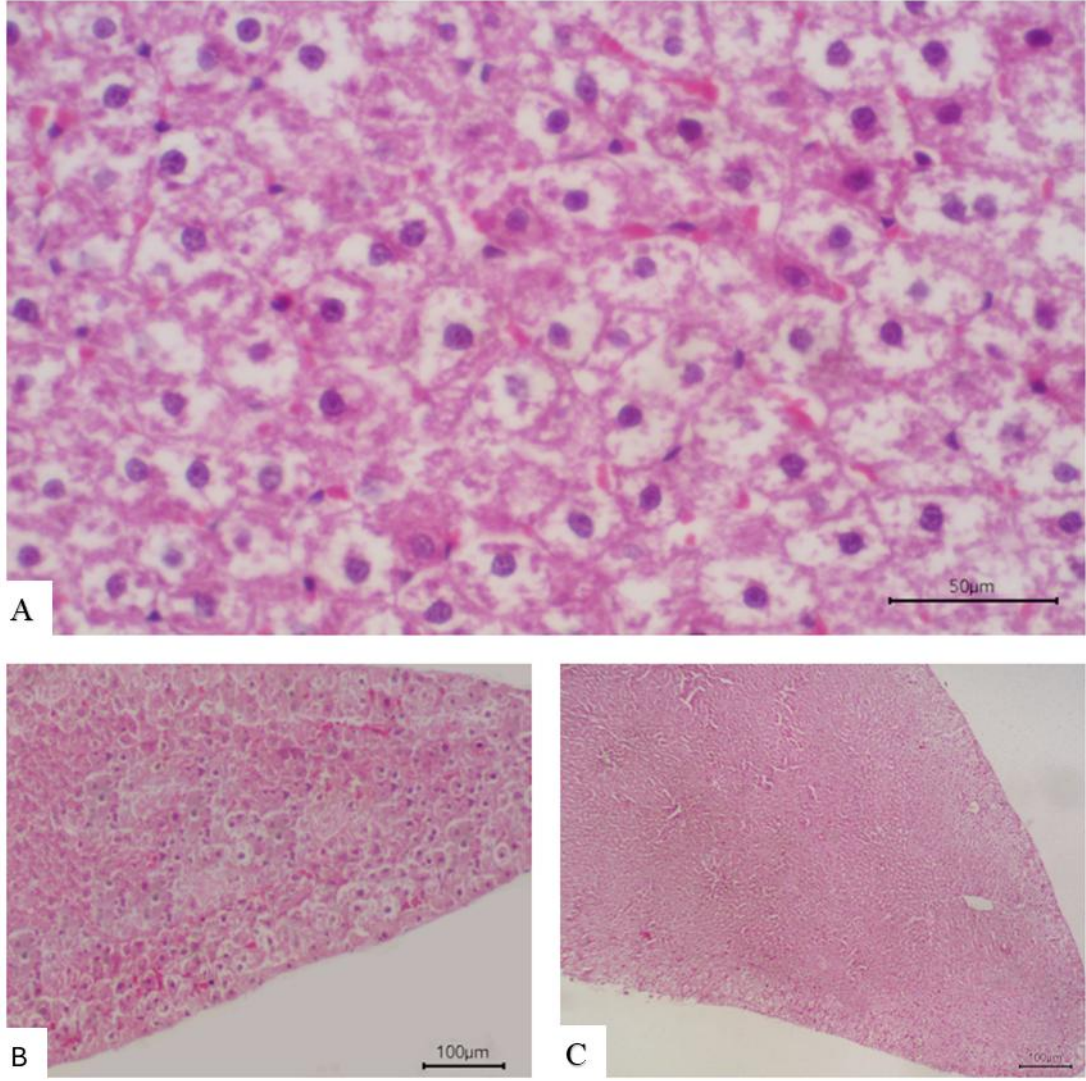
Şekil 4.3. Negatif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.



A, B, C: Sırasıyla 1,4 ve 7 numaralı hayvanlara ait PAS boyama negatif karaciğer kesitleri.

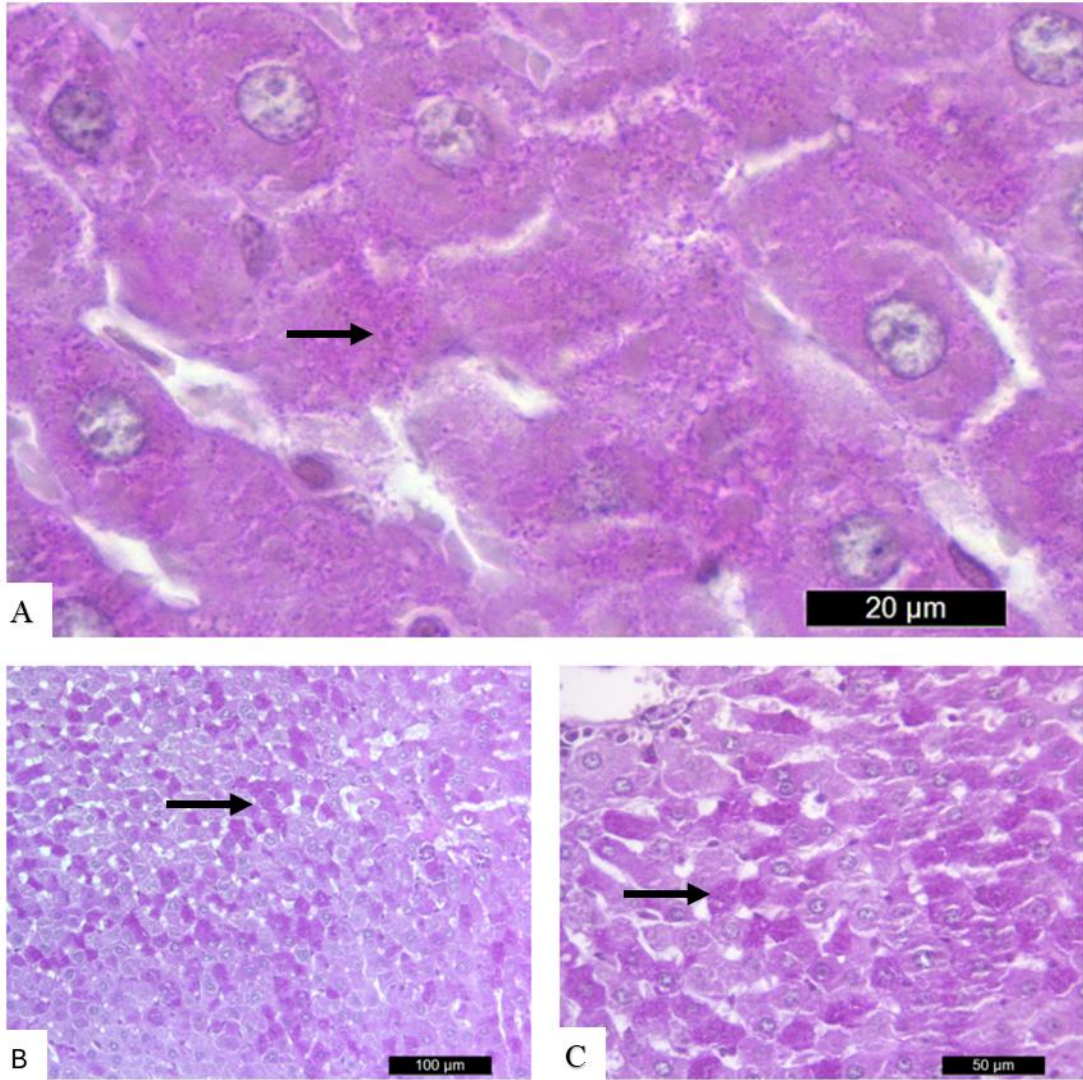
Şekil 4.4. Negatif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.

Pozitif Kontrol Grubu: Pozitif kontrol grubunda 5 hayvanda şiddetli (şekil 4.5), 2 hayvanda orta, 2 hayvanda da hafif derecede dejenerasyon ve PAS boyamasında da dejenerasyonun sebebi olan glikojen birikimleri aynı şiddetlerde (şekil 4.6) gözlemlendi. Bununla beraber 7 hayvanda şiddetli (şekil 4.5), 1 hayvanda orta ve bir hayvanda hafif disosiyasyon tespit edildi.



A: Hepatositlerde şiddetli dejenerasyon ve disosiyasyon, 13 numaralı hayvan, HE boyama. **B:** Hepatositlerde şiddetli dejenerasyon ve disosiyasyon, 15 numaralı hayvan, HE boyama. **C:** Hepatositlerde şiddetli dejenerasyon ve disosiyasyon, 15 numaralı hayvan, HE boyama.

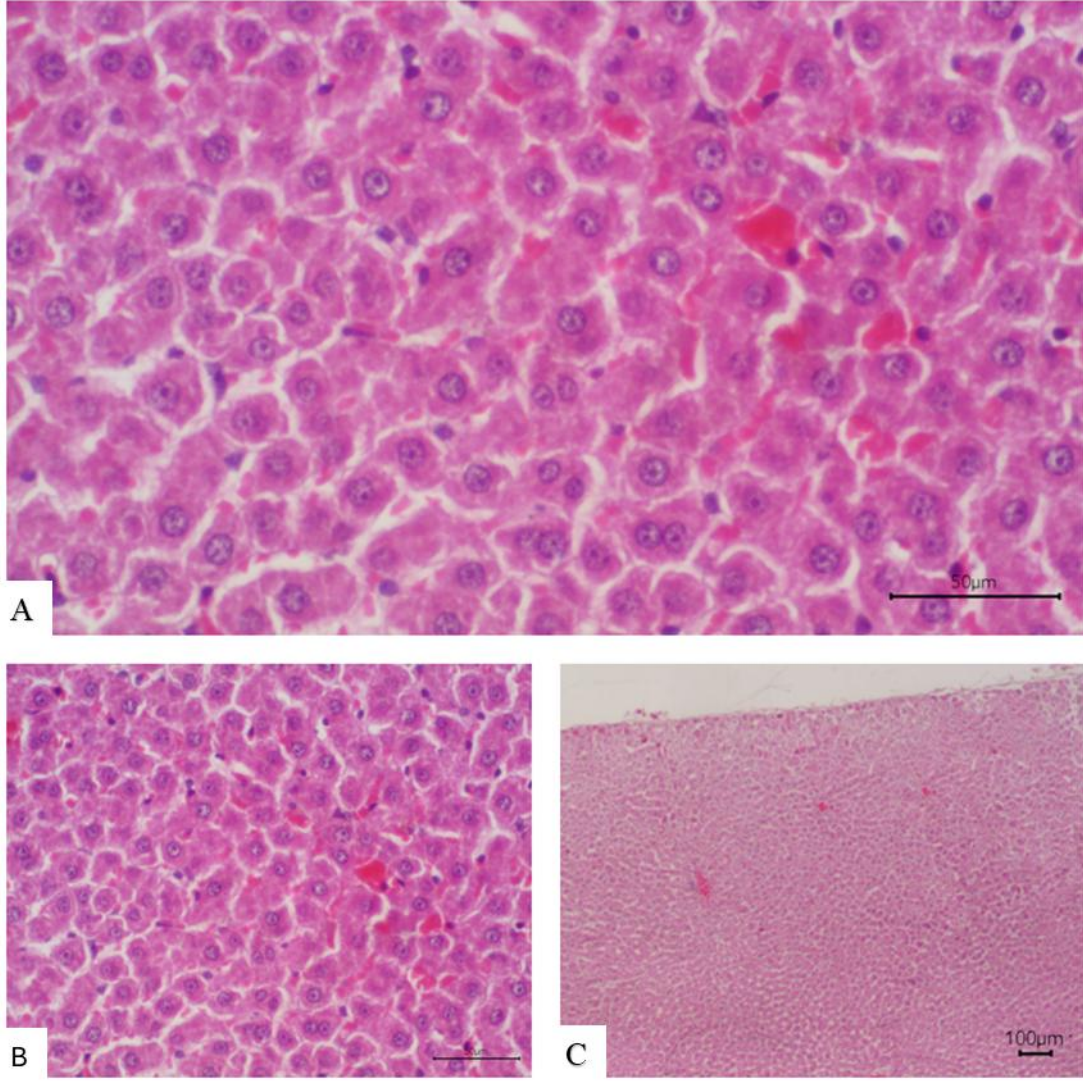
Şekil 4.5. Pozitif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.



A: Hepatosit sitoplazmalarında glikojen birikimleri, 15 numaralı hayvan, PAS boyama. **B:** Hepatosit sitoplazmalarında glikojen birikimleri, 15 numaralı hayvan, PAS boyama. **C:** Hepatosit sitoplazmalarında glikojen birikimleri, 17 numaralı hayvan, PAS boyama.

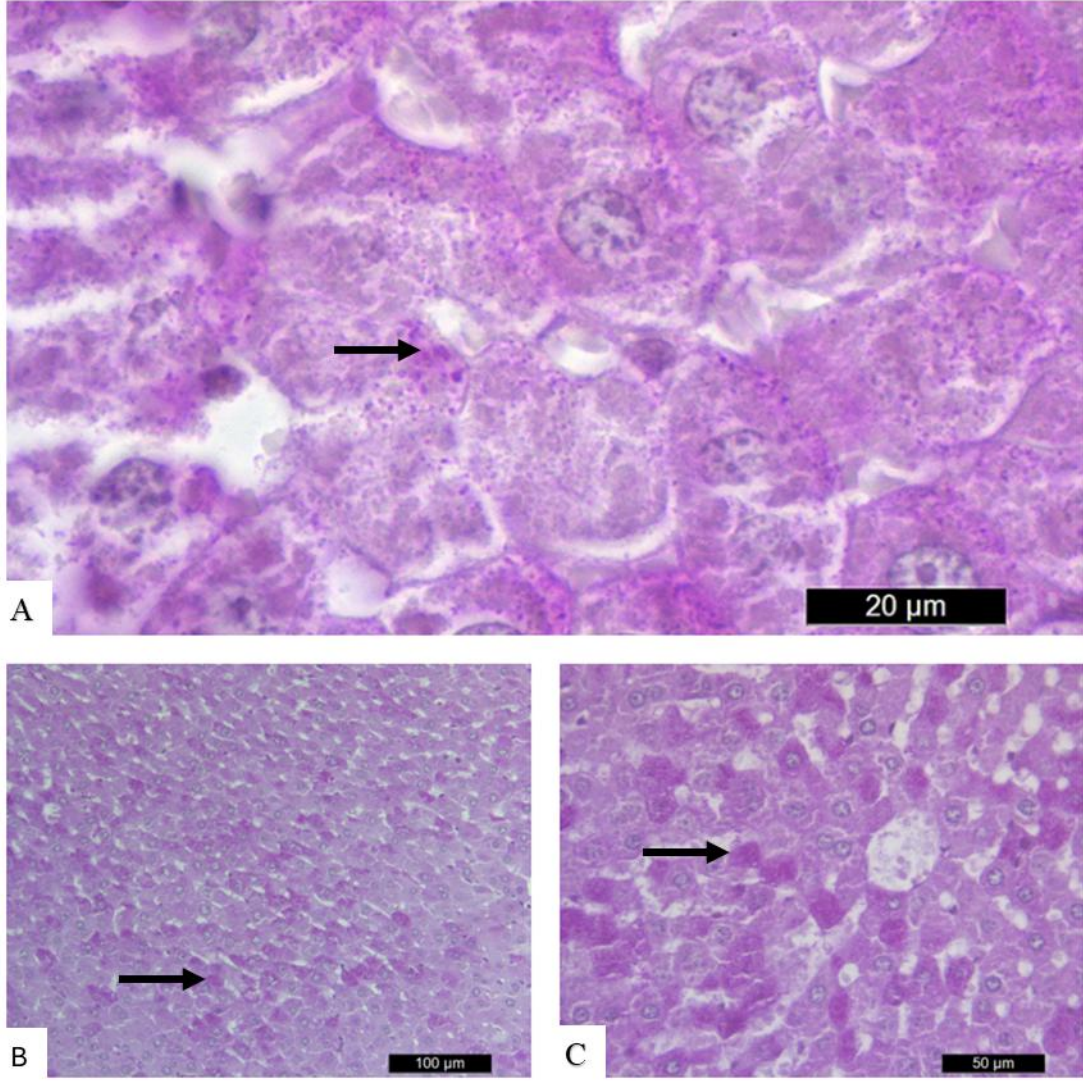
Şekil 4.6. Pozitif kontrol grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.

KCH Yüksek Doz Grubu: Bu grupta yer alan hayvanlarda 4 hayvanda orta, 3 hayvanda hafif dejenerasyon; 2 hayvanda şiddetli, 1 hayvanda orta, 2 hayvanda hafif disosiyasyon tespit edildi (şekil 4.7). PAS boyamada ise dejenerasyonun sebebi olan hepatosit sitoplazmalarındaki glikojen birikimleri ortaya konuldu (şekil 4.8). 2 hayvanda hiçbir patolojik bulgu gözlenmezken hafif ve orta dejenerasyon gözlenen birer hayvanda disosiyasyon görülmedi. Bunlara ek olarak 3 hayvanda hafif hiperemi tespit edildi.



A: Hepatositlerde orta dejenerasyon ve şiddetli disosiyasyon, 26 numaralı hayvan, HE boyama. **B:** Hepatositlerde orta dejenerasyon ve şiddetli disosiyasyon, 28 numaralı hayvan, HE boyama. **C:** Hepatositlerde orta dejenerasyon ve şiddetli disosiyasyon, 21 numaralı hayvan, HE boyama.

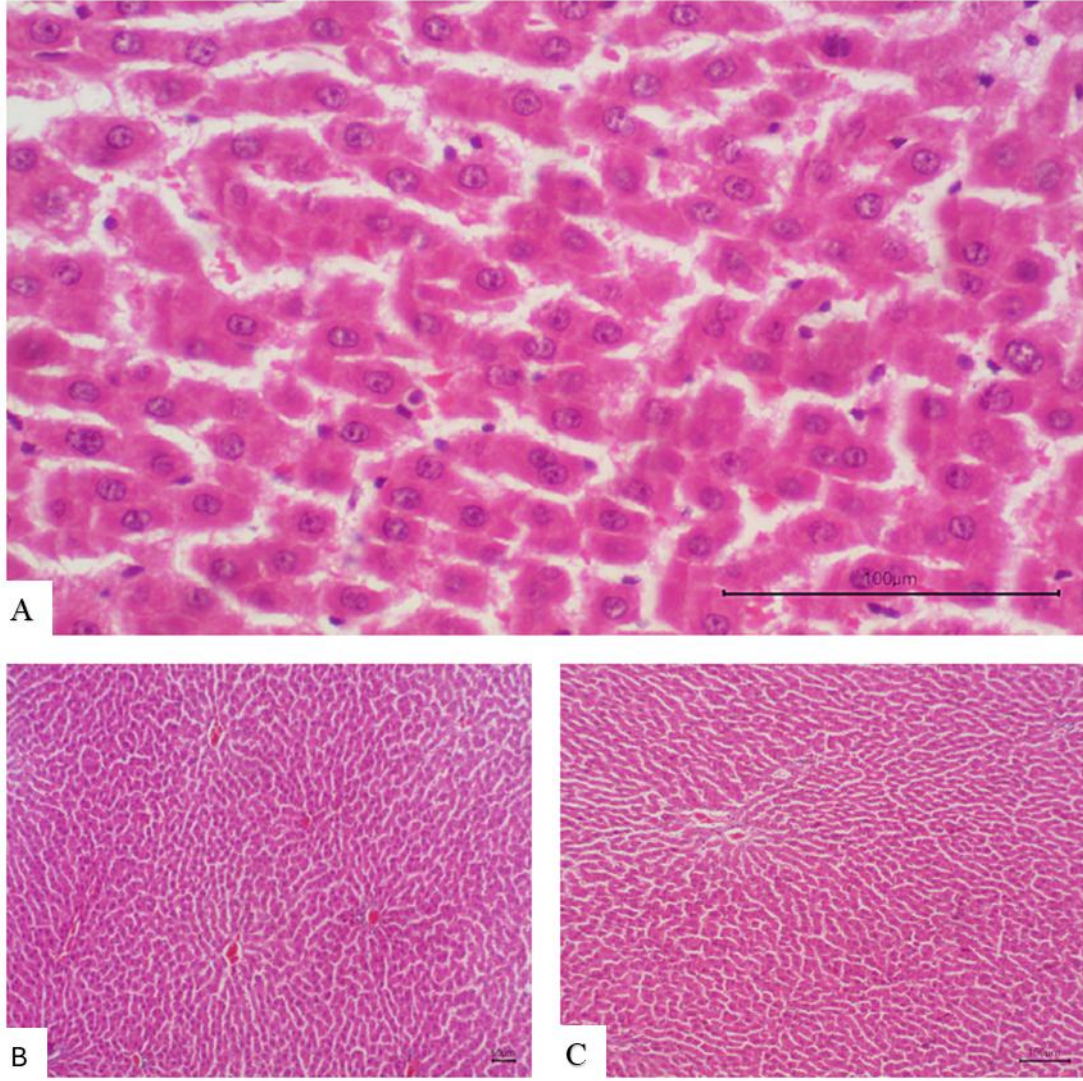
Şekil 4.7. KCHYD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.



A: Hepatosit sitoplazmalarında glikojen birikimleri, 28 numaralı hayvan, PAS boyama. **B:** Hepatosit sitoplazmalarında glikojen birikimleri, 21 numaralı hayvan, PAS boyama. **C:** Hepatosit sitoplazmalarında glikojen birikimleri, 21 numaralı hayvan, PAS boyama.

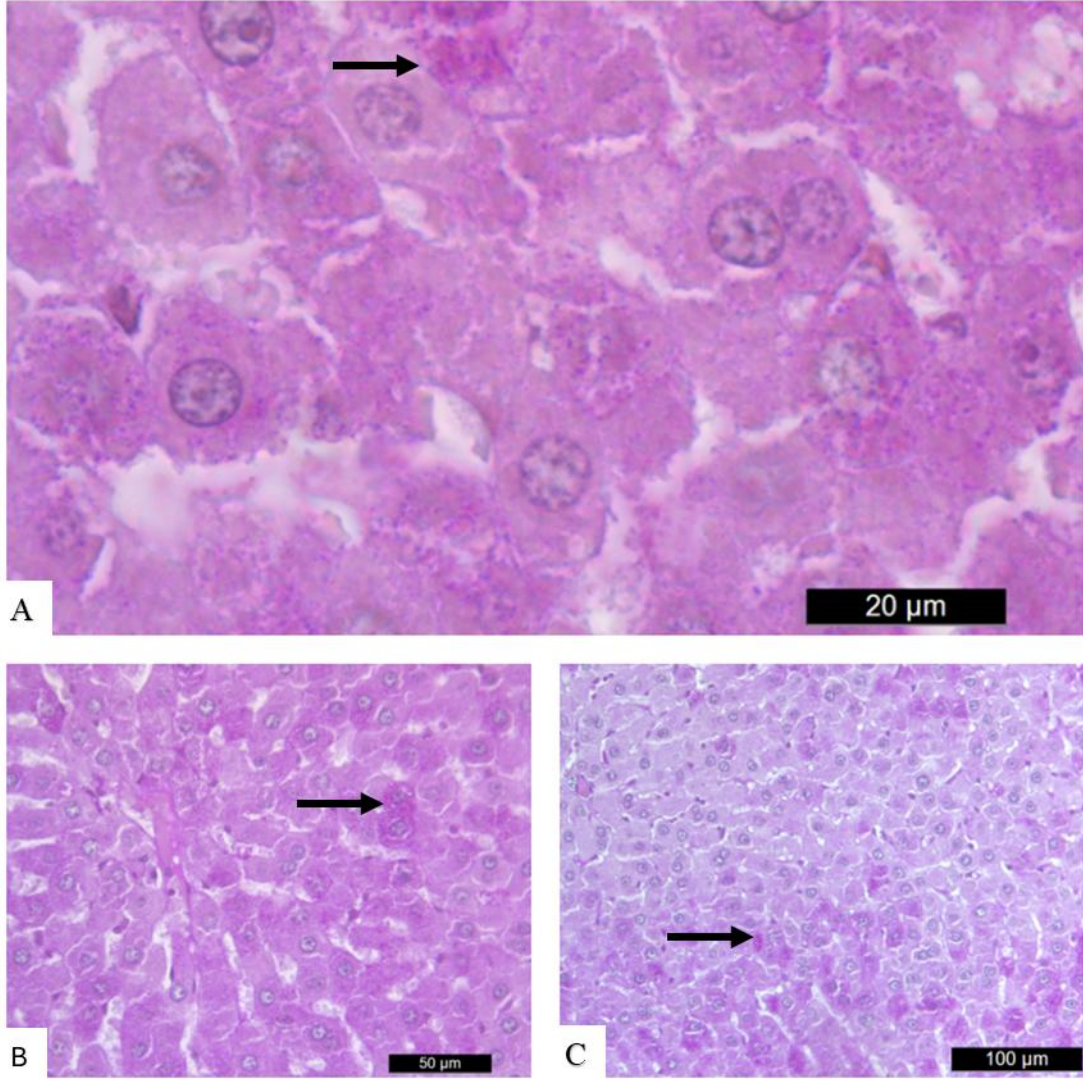
Şekil 4.8. KCHYD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.

KCH Düşük Doz Grubu: Söz konusu grupta 4 hayvanda hafif dejenerasyon ve bu hayvanlarda glikojen birikimleri (şekil 4.10), bir hayvanda şiddetli ve bir hayvanda hafif disosiyasyon ve aynı hayvanlarda hafif hiperemi tespit edildi. Bunlara ek olarak dejenerasyon, disosiyasyon ve hiperemi gözlenmeyen bir hayvanda fokal bir kanama alanı tespit edildi. 4 hayvanda ise hiçbir patolojik bulgu gözlenmedi (şekil 4.9).



A: Normal karaciğer kesiti, 37 numaralı hayvan, HE boyama. **B:** Normal karaciğer kesiti, 32 numaralı hayvan, HE boyama. **C:** Normal karaciğer kesiti, 34 numaralı hayvan, HE boyama.

Şekil 4.9. KCHDD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, HE boyama.



A: Hepatosit sitoplazmalarında hafif derecede glikojen birikimleri, 39 numaralı hayvan, PAS boyama.. **B:** Hepatosit sitoplazmalarında hafif derecede glikojen birikimleri, 38 numaralı hayvan, PAS boyama. **C:** Hepatosit sitoplazmalarında hafif derecede glikojen birikimleri, 36 numaralı hayvan, PAS boyama.

Şekil 4.10. KCHDD grubu histopatolojik inceleme sonuçları, PAS boyama.

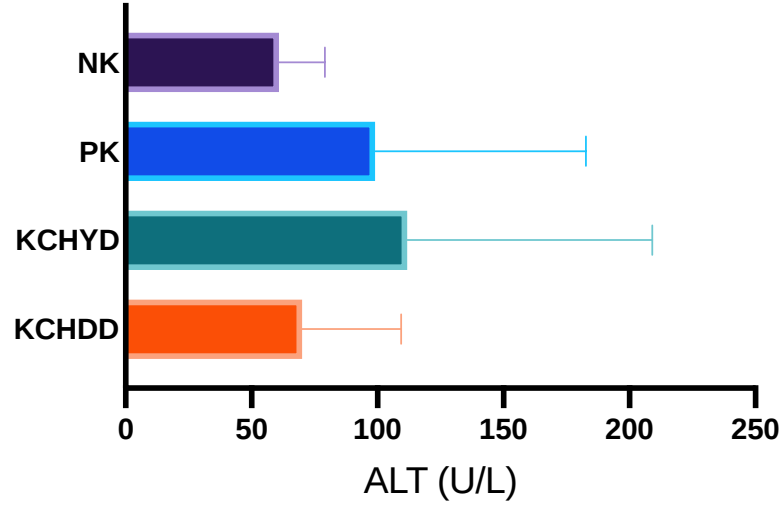
4.2 Biyokimyasal Analizler

4.2.1 Rutin Parametreler

Serum GGT sonuçlarının tamamı otoanalizör cihaz ölçüm aralığı alt değerinden düşük (< 7 U/L) olduğu için değerlendirmeye alınamadı.

ALT Sonuçları

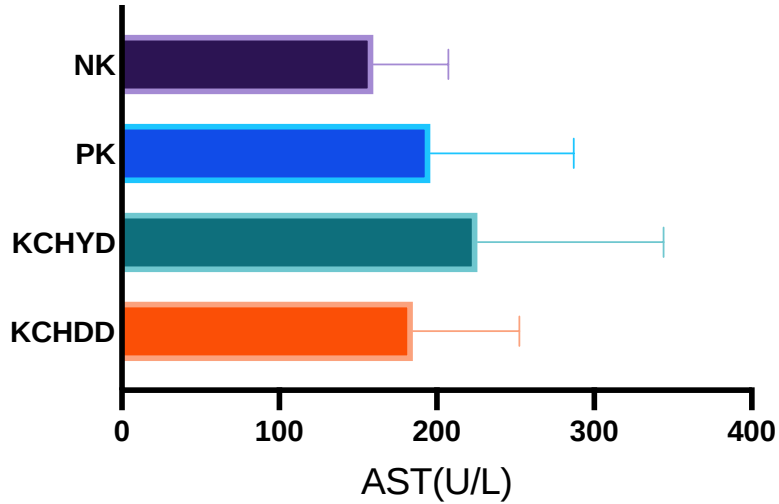
ALT serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). ALT serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.11.'de gösterildi.



Şekil 4.11. ALT serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

AST Sonuçları

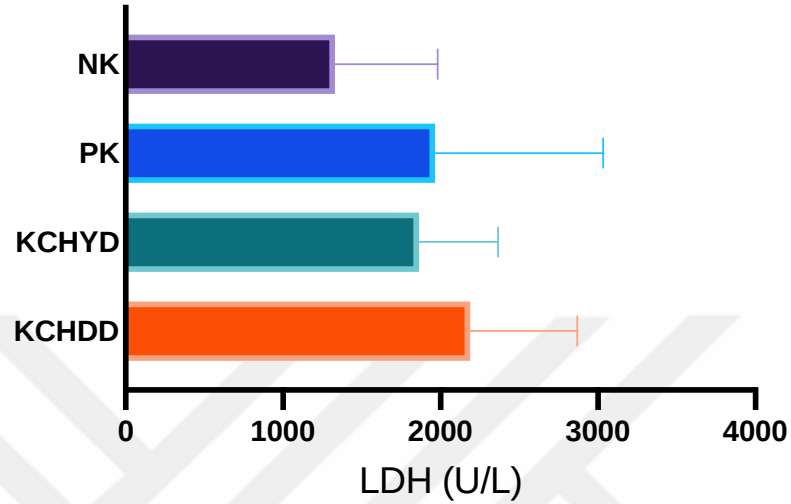
AST serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup ortalamaları dikkate alındığında NK grubu (159.78 U/L) en düşük KCH Yüksek Doz grubu (225.89 U/L) en yüksek ortalamalara sahip olan gruplar oldu. AST serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.12.'de gösterildi.



Şekil 4.12. AST serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

LDH Sonuçları

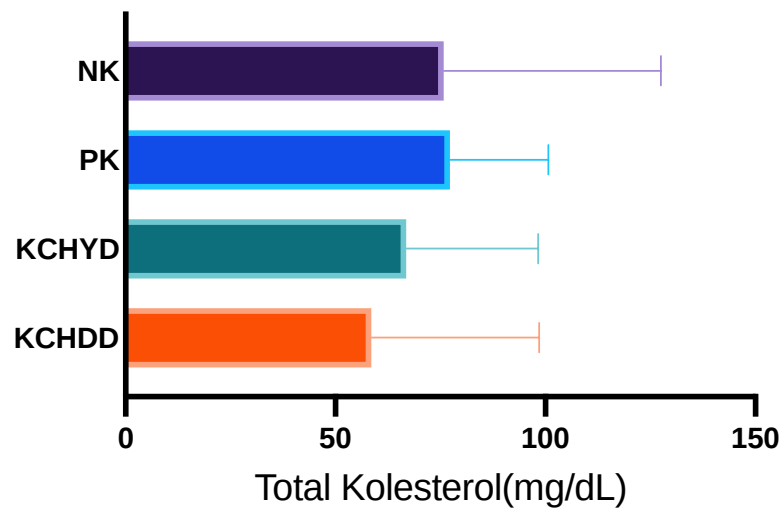
LDH serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). LDH serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.13.'de gösterildi.



Şekil 4.13. LDH serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

Total Kolesterol Sonuçları

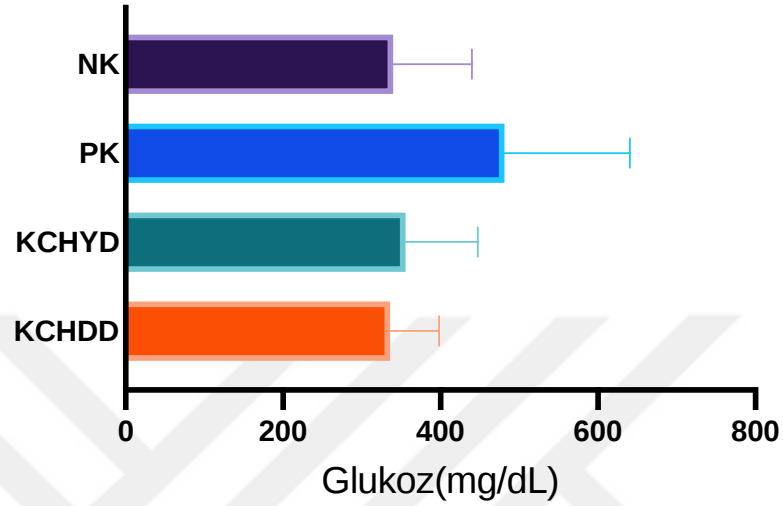
Total kolesterol serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Total kolesterol serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.14.'de gösterildi.



Şekil 4.14. Total kolesterol serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

Glukoz Sonuçları

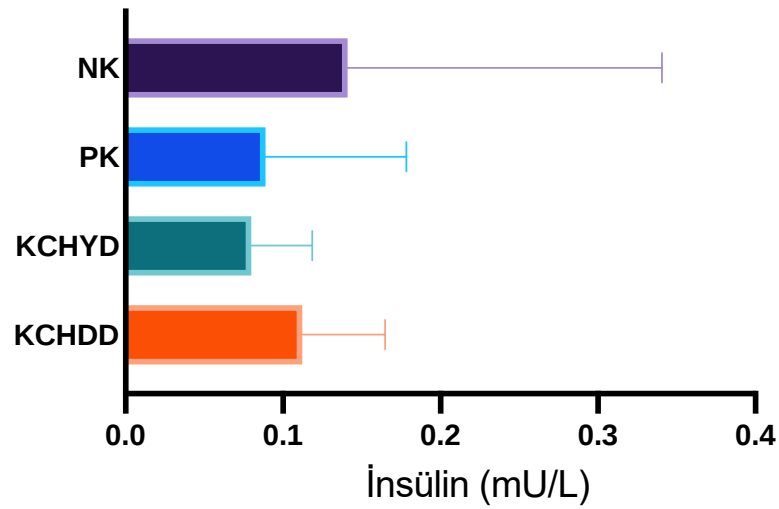
Glukoz serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Glukoz serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.15.'de gösterildi.



Şekil 4.15. Glukoz serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

İnsülin Sonuçları

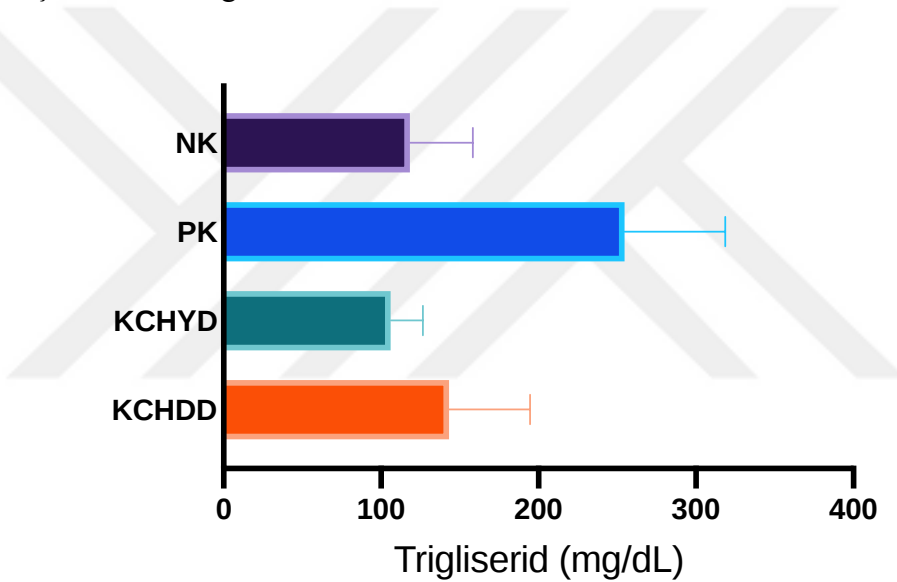
İnsülin serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İnsülin serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.16.'da gösterildi.



Şekil 4.16. İnsülin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

Trigliserid Sonuçları

Trigliserid serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında negatif kontrol grubu ile pozitif kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,008$) sonuç elde edildi. Grup ortalamaları dikkate alındığında (negatif kontrol: 118.44, pozitif kontrol: 254.78) bu durum fruktoz tüketiminin ratlarda serum trigliserid düzeyini önemli oranda artırdığının bir göstergesidir. Pozitif kontrol ile PvL.HE grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuç ($p<0.008$) bulundu. Pozitif kontrol (254.78), KCH yüksek doz (106.22) ve KCH düşük doz (143.22) grup ortalamaları dikkate alındığında yüksek doz ve düşük doz PvL.HE uygulamalarının serum trigliserid düzeyini önemli ölçüde düşürdüğü görüldü. Trigliserid serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.17.'de gösterildi.

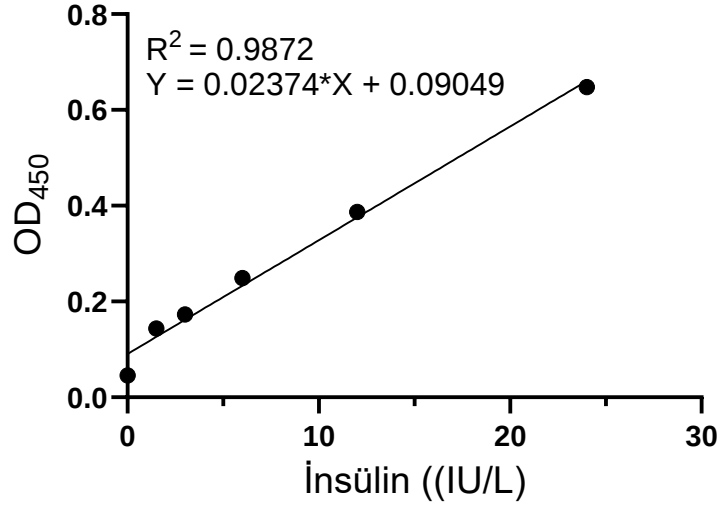


Şekil 4.17. Trigliserid serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

4.2.2 ELISA Analizleri

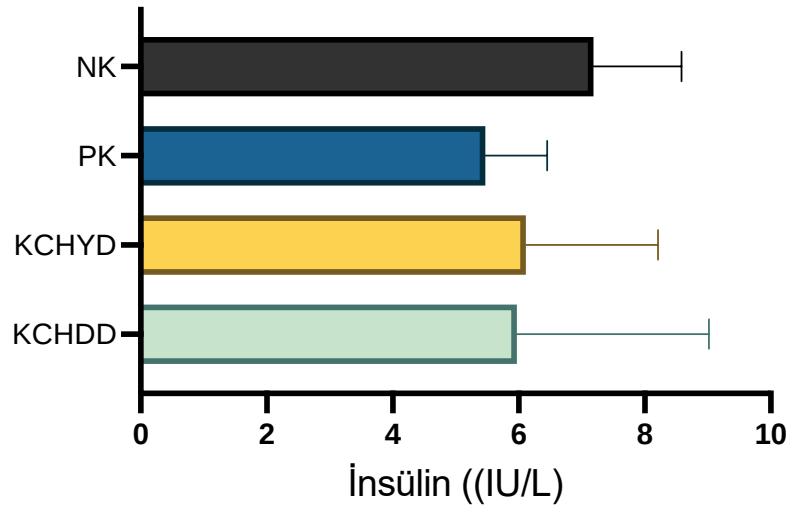
İnsülin Sonuçları

İnsülin ELISA kitinin standart protokollerdeki uygulaması sonucu kit standart dilüsyon konsantrasyon eğrisi Şekil 4.18.'de gösterildi.



Şekil 4.18. İnsülin ELISA analiz kitinin standart grafiği

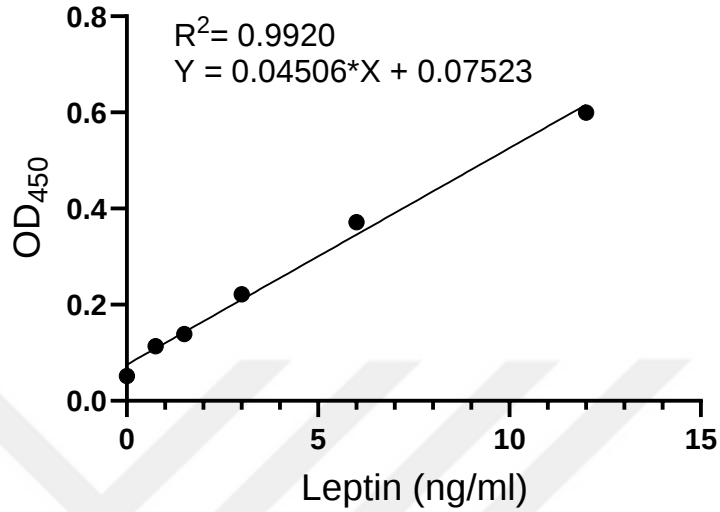
İnsülin serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fakat grup ortalamaları dikkate alındığında yüksek fruktoz tüketiminin insülin düzeylerini düşürdüğü ve kan glukoz regülasyonunu bozduğu anlaşılmaktadır. İnsülin serum konsantrasyonları otoanalizör metoduyla da analiz edildi ve sonuçlar benzerlik gösterdi. Farklı dozlarda PvL.HE uygulamasının serum insülin konsantrasyonları üzerine herhangi bir etkisi gözlenemedi. İnsülin serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.19.'da gösterildi.



Şekil 4.19. İnsülin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

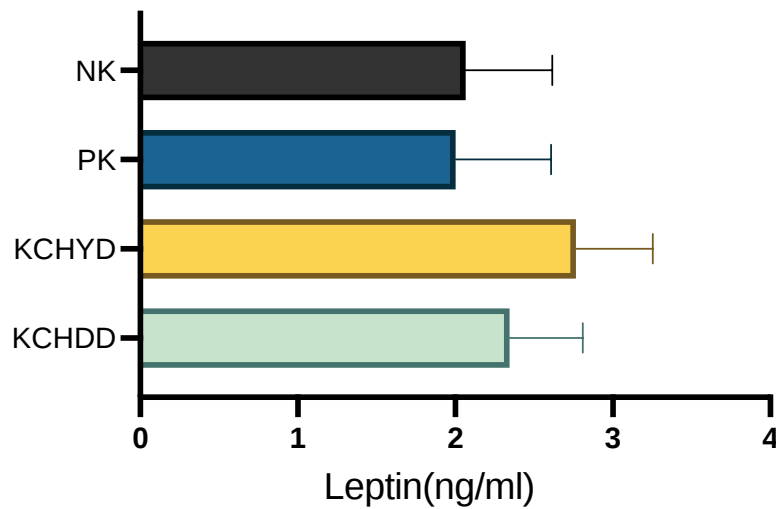
Leptin Sonuçları

Leptin ELISA kitinin standart protokollerdeki uygulaması sonucu kit standart dilüsyon konsantrasyon eğrisi Şekil 4.20.'de gösterildi.



Şekil 4.20. Leptin ELISA analiz kitinin standart grafiği

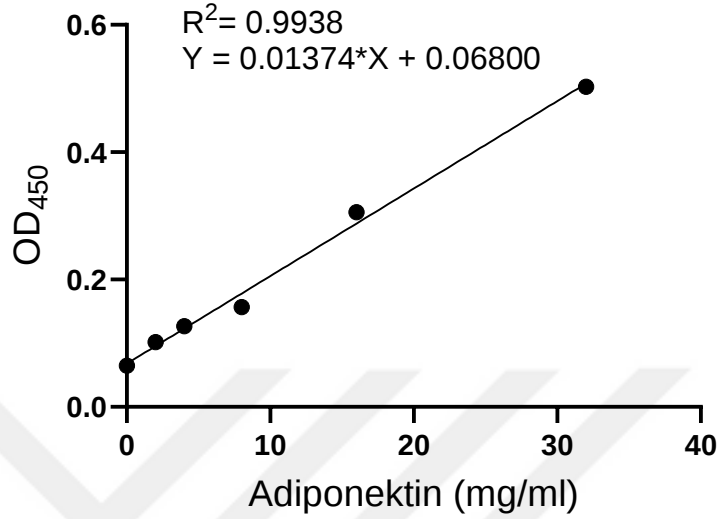
Leptin serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında KCHYD ile negatif ve pozitif kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Leptin serum konsantrasyonları NK ve PK gruplarıyla kıyaslandığında yüksek doz PvL.HE uygulamasıyla arttığı görüldü. Leptin serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.21.'de gösterildi.



Şekil 4.21. Leptin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

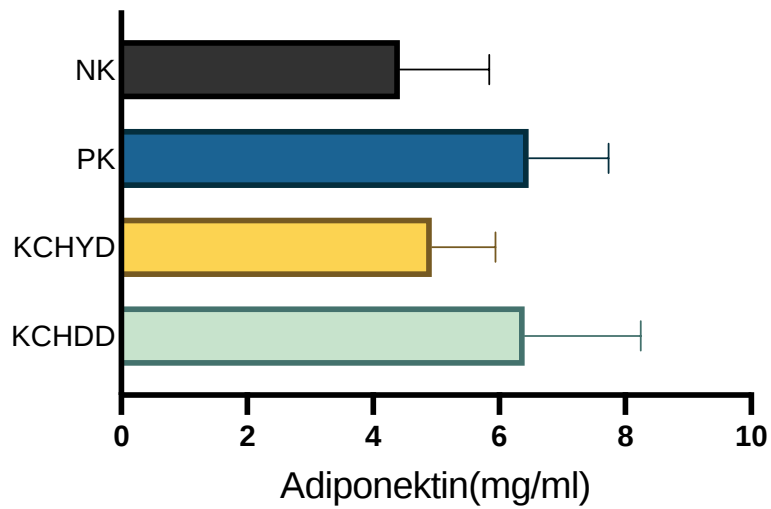
Adiponektin Sonuçları

Adiponektin ELISA kitinin standart protokollerdeki uygulaması sonucu kit standart dilüsyon konsantrasyon eğrisi Şekil 4.22.'de gösterildi.



Şekil 4.22. Adiponektin ELISA analiz kitinin standart grafiği

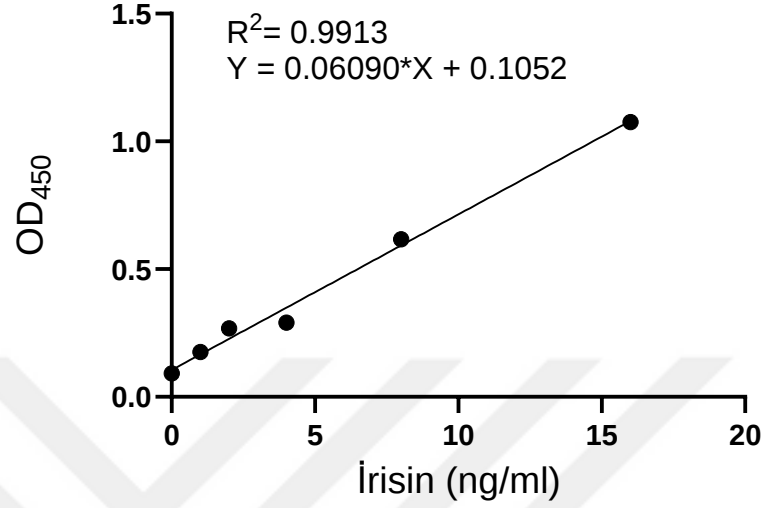
Adiponektin serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Grup ortalamaları dikkate alındığında yüksek doz PvL.HE uygulanan ratlarda serum adiponektin düzeyinin negatif kontrol ortalamalarına yakın olarak değerlendirildi. Adiponektin serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.23.'de gösterildi.



Şekil 4.23. Adiponektin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

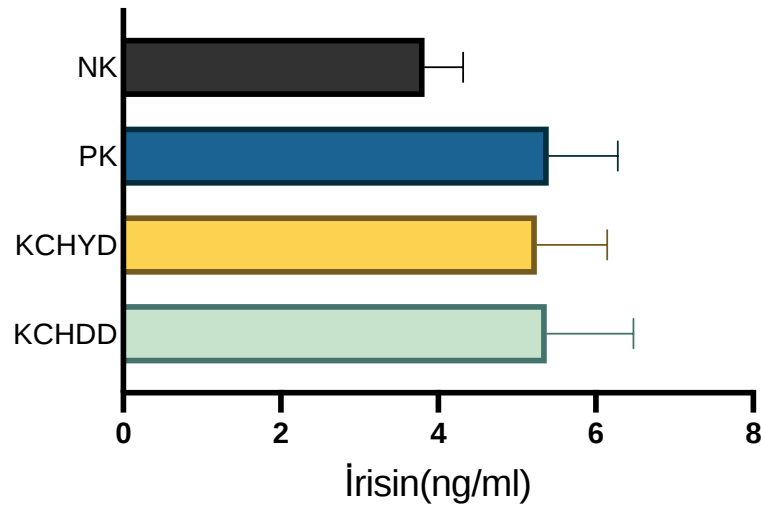
İrisin Sonuçları

İrisin ELISA kitinin standart protokollerdeki uygulaması sonucu kit standart dilüsyon konsantrasyon eğrisi Şekil 4.24.'de gösterildi.



Şekil 4.24. İrisin ELISA analiz kitinin standart grafiği

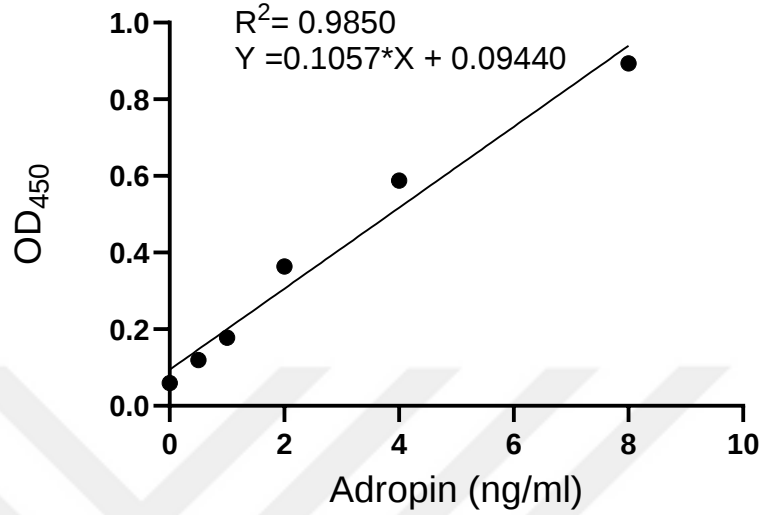
İrisin serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında negatif kontrol ile pozitif kontrol arasında anlamlı farklılık ($P < 0.008$) tespit edildi. İrisin serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.25.'de gösterildi.



Şekil 4.25. İrisin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

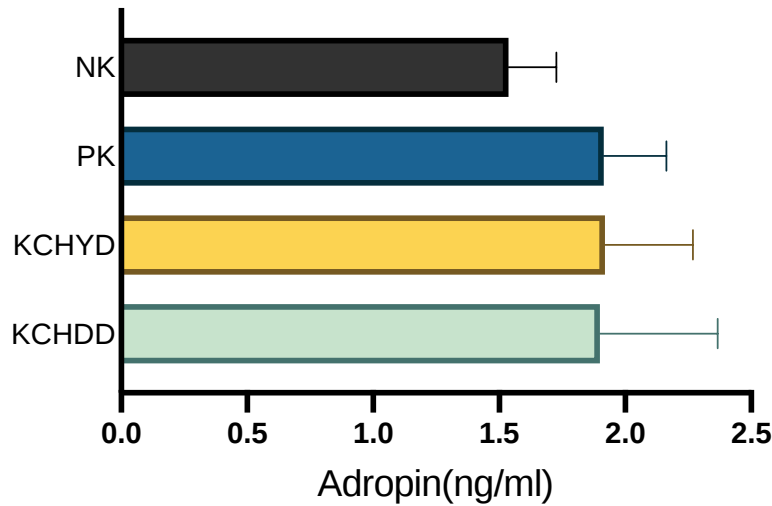
Adropin Sonuçları

Adropin ELISA kitinin standart protokollerdeki uygulaması sonucu kit standart dilüsyon konsantrasyon eğrisi Şekil 4.26.'da gösterildi.



Şekil 4.26. Adropin ELISA analiz kitinin standart grafiği

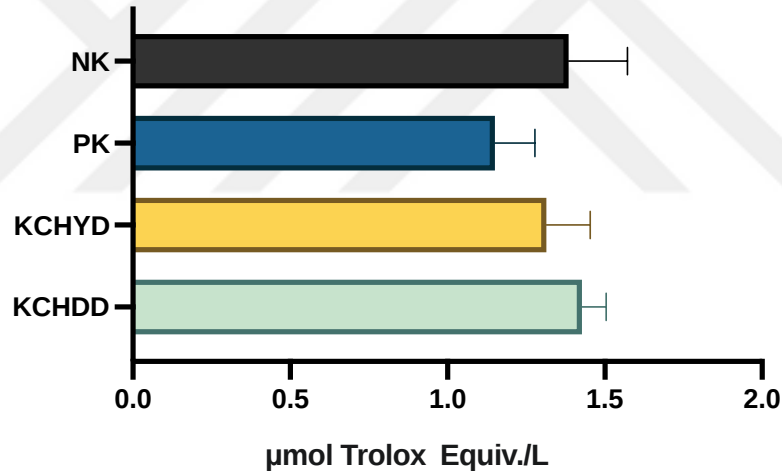
Adropin serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında negatif kontrol ile pozitif kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($P < 0.008$). Adropin serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.27.'de gösterildi.



Şekil 4.27. Adropin serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

TAS Sonuçları

TAS serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında Negatif Kontrol ile Pozitif Kontrol grupları ve Pozitif Kontrol ile KCH- Düşük Doz grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($P<0.05$). Grup ortalamaları incelendiğinde negatif kontrol grup ortalamasının (1.38) pozitif kontrol grup ortalamasına (1.15) oranla yüksek olduğu görüldü. Bu durum fruktoz tüketiminin ratlarda serum TAS düzeylerini kayda değer derecede düşürdüğünün ve antioksidan sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğunun göstergesidir. Ayrıca KCH- Düşük Doz grup ortalamasının (1.42) hem Negatif Kontrol grup ortalamasından (1.38) hem de Pozitif Kontrol grup ortalamasından (1.15) anlamlı derecede yüksek çıkması, PvL.HE düşük doz uygulamasının TAS seviyelerini yükselttiğini ve antioksidan sistemin desteklenmesinde yüksek doza göre daha etkin olduğunun göstergesidir. TAS serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.28.'de gösterildi.

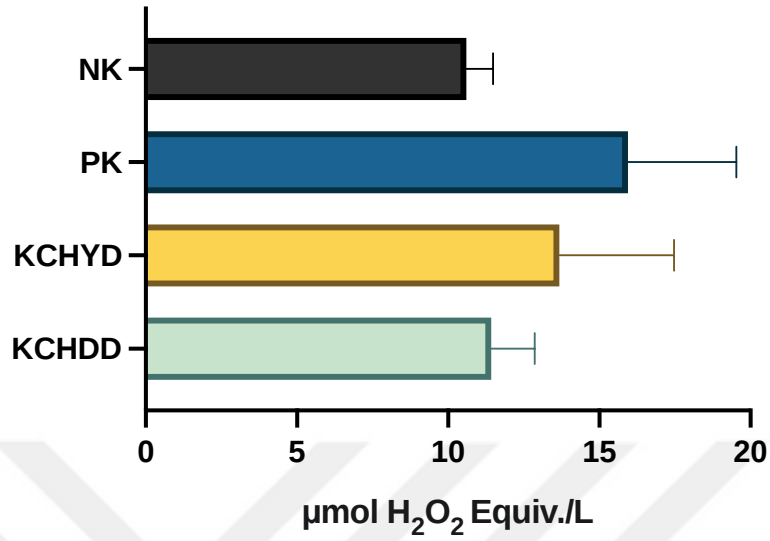


Şekil 4.28. TAS serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

TOS Sonuçları

TOS serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında NK-PK grupları ile PK-KCHDD grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($P<0.05$). Grup ortalamaları incelendiğinde negatif kontrol grup ortalamasının (10.6) pozitif kontrol grup ortalamasına (15.95) oranla düşük olduğu görüldü. Bu durum fruktoz tüketiminin ratlarda serum TOS düzeylerini kayda değer derecede yükselttiğinin ve oksidatif strese sebep olduğunun göstergesidir. Ayrıca KCHDD grup ortalamasının (11.43) PK grup ortalamasına (15.95) göre anlamlı derecede düşük olması PvL.HE düşük doz

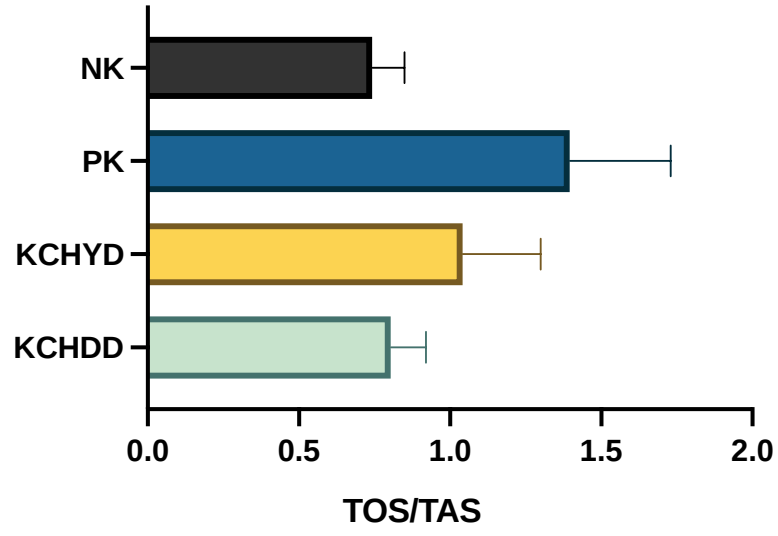
uygulamasının TOS seviyelerini düşürmede etkin olduğunun göstergesidir. TOS serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.29.'da gösterildi.



Şekil 4.29. TOS serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

OSI Sonuçları

OSI serum konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında NK-PK grupları ile PK-KCHDD grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($P < 0.05$). Grup ortalamaları incelendiğinde negatif kontrol grup ortalamasının (0.78) pozitif kontrol grup ortalamasına (1.39) oranla düşük olduğu görüldü. Bu durum fruktoz tüketiminin ratlarda serum OSI düzeylerini kayda değer derecede yükselttiğinin göstergesidir. Ayrıca KCHDD grup ortalamasının (0.8) PK grup ortalamasına (1.39) göre anlamlı derecede düşük olması düşük doz uygulamanın OSI seviyelerini düşürmede etkin olduğunun göstergesidir. OSI serum konsantrasyonlarının gruplar arasında dağılımı Şekil 4.30.'da gösterildi.



Şekil 4.30. OSI serum konsantrasyonlarının deney gruplarında dağılımı

5. TARTIŞMA

Yapılan bu tez çalışması sonucunda değerler gruplara göre analiz edildiğinde; oksidatif stres parametreleri, leptin, adiponektin, irisin, adropin, trigliserid, VKİ, karaciğer ağırlığı, karaciğer / vücut ağırlığı oranı, dejenerasyon ve disosiyasyon verilerinde istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edildi. KCH oluşumunun TOS, OSI, VKİ, karaciğer ağırlığı, ALT, AST, LDH, trigliserid, glukoz, adiponektin, irisin ve adropin değerlerini yükselttiği, insülin ve TAS seviyelerini düşürdüğü tespit edildi. KCH durumundan bağımsız olarak PvL.HE uygulanan gruplarda leptin seviyeleri yükseldiği görüldü. Total kolesterol seviyelerinde gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark gözlenmedi. Serum GGT değerlerinin tüm hayvanlarda otoanalizör ölçüm aralıkları alt sınırından düşük (< 7 U/L) çıktığından değerlendirme yapılamadı.

Aşırı fruktoz tüketimine bağlı olarak, içme suyu %20 fruktoz olarak verilen tüm gruplarda (PK, KCHYD, KCHDD) vücut ağırlıkları literatüre uygun şekilde yükseldi (8, 64, 142–144). Gruplarda gerçekleşen VKİ artışları mevcut literatüre uygundu (145, 146). Ancak 4 hafta oral gavaj ile PvL.HE verilen gruplar arasında VKİ seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Ancak grup ortalamalarına göre PK grubuna karşı KCHYD ve KCHDD gruplarında meydana gelen VKİ düşüşü PvL.HE'nin VKİ kontrolünde etkili olduğuna dair önemli bir gösterge olabilir.

Literatürde fruktoz ile beslenen ratlarda karaciğer ağırlıklarına dair bir veri yer almamaktadır. Çalışmamızda deneyi sonlandırırken tüm hayvanların boy, vücut ağırlığı ve karaciğer ağırlık ölçümleri yapılarak kaydedildi. Karaciğer ağırlıkları ile karaciğer / vücut ağırlığı oranları hesaplanarak analiz edildiğinde anlamlı sonuçlar ile karşılaşıldı. Karaciğer / vücut ağırlığı oranı, özellikle PK ve NK grupları arasında grup ortalamaları açısından anlamlı olup deneysel metabolik hayvan modeli çalışmalarında değerlendirilmesi gereken bir veri olarak ortaya çıktı.

Karaciğer ağırlıkları incelendiğinde hayvanlarda oluşturulmaya çalışılan hastalık modelinin başarılı olduğunu göstermektedir. Karaciğerde hepatositlerde dejenerasyon çeşitli maddelerin birikimleriyle meydana gelebilir. Bu birikimler karaciğer ağırlığında artışa sebep olur. Gruplardaki hayvanların karaciğer ağırlıklarındaki değişimler bu bağlamda incelendiğinde NK ve PK grupları arasındaki anlamlı farklılık KCH modelimizin beklendiği şekilde oluştuğunun bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

PvL.HE her iki dozda da karaciğer ağırlığını azalttı, bu durum hem PK-KCHDD hem de PK-KCHYD grupları arasındaki anlamlı farklılıkla ortaya kondu. Ancak bu etki KCHYD grubundaki 200mg/kg uygulamada daha belirgin oldu.

Tüm bunlar karaciğerde fruktoz tüketimine bağlı olarak de novo lipogenez sürecinin tetiklendiği (174) yağlı karaciğer hastalığı ve glikojen birikimine bağlı ağırlık artışı olduğunun ve PvL.HE yüksek doz uygulamasının bu durumu geriye çevirdiğinin bir göstergesidir. Güncel literatürde yer alan tatlandırılmış içeceklerdeki fruktozun, karaciğer yağında büyük artışlara ve karaciğer büyümesine sebep olduğuna dair bilgiler bulgularımızla uyumludur (175). Ancak doza bağlı oluşan değişimler ileri çalışmalarla farklı dozların karaciğer üzerindeki etkilerini daha detaylı araştırmayı gerekli kılmaktadır.

Histopatolojik bulgular ışığında PvL.HE düşük dozda uygulandığı gruptaki bir hayvanda gözlenen fokal kanamanın diğer hayvanlarda gözlenmiyor olması, bunun bireysel bir durum olduğunu göstermekte ve muhtemelen çoklu kafeslerde barındırılan hayvanın aldığı bir travmaya bağlı şekillendiğini düşündürmektedir. Ayrıca gruplarda az sayıdaki hayvanda hafif şiddette gözlenen hiperemi olguları; lezyonun gözlendiği hayvan sayıları ve bu hayvanlarda gözlenen diğer lezyonlar dikkate alınarak incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamaktadır. Bu durum bireysel farklılık olarak değerlendirilebileceği gibi, yüksek fruktoz tüketiminin hayvanlarda böbrek, kalp ve aorta gibi organlarda lezyon şekillendirebileceği düşünüldüğünde (176) diğer organlarda meydana gelen patolojilerin sebep olduğu dolaşım bozukluğunun karaciğere yansması şeklinde de değerlendirilebilir.

Karaciğerlerde gözlenen dejenerasyonlar istatistik sonuçlarıyla beraber incelendiğinde ratlarda yüksek doz fruktoz tüketiminin karaciğerde bir dejenerasyon sebebi olduğu açıkça görülmektedir. Sonuçlar; 200mg/kg PvL.HE uygulamasının dejenerasyonu ortadan kaldırılma açısından çok başarılı olmadığını gösterirken, 100mg/kg PvL.HE uygulamasının daha verimli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Gruplar disosiyasyon bakımından kıyaslandığında negatif ve pozitif kontrol grupları arasındaki anlamlı farklılık, fruktozun karaciğerde disosiyasyona neden olduğunu göstermektedir. Düşük doz tedavinin, pozitif kontrol ile anlamlı şekilde farklı çıkması PvL.HE düşük doz uygulamasının disosiyasyonu bertaraf etmede daha başarılı olduğunun göstergesidir.

Serum ALT, AST ve LDH değerlerinin fruktozla beslenme sonucu yükselmesi literatürle uyumludur (148, 150, 151). Ancak ALT, AST ve LDH değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Değerlerin grup ortalamaları

incelendiğinde özellikle ALT ve AST için PK ve KCHYD gruplarındaki değerlerin NK ve KCHDD gruplarına göre yüksek oluşu ve çok fazla uç değer içermesi dikkat çekmektedir. Bu durum NK grubuyla yakın ALT ve AST değerlerine sahip, 100 mg/kg PvL.HE verilen KCHDD grubunda uygulamanın koruyucu etki gösterdiği olarak yorumlanabilir. KCHYD gruplarında uygulanan 200mg/kg dozun ALT ve AST değerlerini PK grubundan daha fazla arttırması, bu dozun karaciğer açısından güvenli olmayabileceğini düşündürdü. LDH, yüksek fruktoz uygulanan tüm gruplarda arttı. Bu durum yüksek fruktoz tüketimine bağlı oluşan hasarın işareti olarak yorumlanabilir.

Serum glukoz seviyeleri değerlendirildiğinde en yüksek ortalamanın PK grubunda şekillendiği NK, KCHYD ve KCHDD grup ortalamalarının birbirine yakın olduğu görüldü. Bu durum PvL.HE'nin doz bağımsız olarak kan glukoz regülasyonuna katkı sağladığını göstermektedir.

Serum insülin seviyelerinin NK dışındaki %20 fruktoz ile beslenen grupların hepsinde düşük bulunması; yaşamın erken döneminde hızlı kilo alımına ve fruktozun etkisiyle bağırsak mikrobiyomunun bozulmasına bağlı olabilir. Bu sebepler tip 1 diyabetin temel çevresel sebepleridir (179). Beslenme alışkanlıkları ve mikrobiyotadaki değişiklikler gibi çevresel faktörlerin tip 1 diyabetin gelişimini tetikleyebildiği göz önüne alındığında (180) erken yaşta fruktoza maruz bıraktığımız deney gruplarımızda tip 1 diyabet şekillendiği şeklinde değerlendirildi.

Ayrıca serum insülin seviyeleri hem otoanalizör metoduyla hem de ELISA metoduyla çalışıldı ve sonuçlar benzerlik göstermektedir ve en yüksek insülin değerleri NK gruplarındadır. PvL.HE'nin insülin seviyelerine etkisi gözlenmedi.

Serum trigliserid seviyelerine ait bulgularımız değerlendirildiğinde KCH çalışmalarındaki sonuçlara benzer şekilde PK grubunda NK grubuna kıyasla dramatik bir artış şekillendi (185). Ayrıca grup ortalamaları değerlendirildiğinde PK grubuna karşı KCHYD ve KCHDD gruplarında PvL.HE'nin serum trigliserid seviyesini NK seviyelerine kadar düşürdüğü, KCHYD grubundaki etkinin KCHDD grubuna göre daha belirgin olduğu görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda PvL.HE'nin 200 mg/kg dozunun, 100 mg/kg dozuna göre serum trigliserid seviyesini düşürmede daha etkin olduğunu söylemek mümkündür. PvL.HE hem yüksek dozda hem de düşük dozda trigliserit değerlerinde azaltıcı bir etki göstermektedir. Pozitif kontrol grubunda trigliserit seviyelerinde belirgin bir artış olduğu, bu artışın hem yüksek hem de düşük doz PvL.HE alımı ile baskılandığı görülmektedir. Bu durum trigliserit seviyelerini düşürme açısından PvL.HE'nin oldukça etkili olabileceğini göstermektedir.

İrisin analiz sonuçları değerlendirildiğinde NK grubuna karşı tüm deney gruplarındaki artış; obez bireylerde normal bireylere göre irisin seviyelerinin yükseldiği ve bunun VKİ ile arasında pozitif korelasyon olduğunu söyleyen çalışmalarla benzer sonuca işaret eder (159, 160). Grup ortalamaları incelendiğinde pozitif kontrol grubunun ortalamasının (5.41) negatif kontrol (3.83) grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum ratlarda; fruktoz kullanımının irisin miktarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığını göstermektedir. Fakat grup ortalamaları incelendiğinde Pozitif kontrol, KCH- Yüksek Doz (5,25) ve KCH- Düşük Doz (5,38) grupları arasında anlamlı fark çıkmaması PvL.HE uygulamasının her iki dozda da serum irisin düzeyi üzerine herhangi bir etki gösteremediğinin işareti olarak değerlendirilebilir. Adipoz doku tarafından da salgılandığı çalışmalarda gösterilen irisinin çalışma gruplarındaki belirgin artışı bu çerçevede mevcut literatürle uyumludur (111). Ancak çalışmamızda PvL.HE uygulamasının irisin seviyelerine herhangi bir etkisi gözlenmedi.

Leptin seviyeleri incelendiğinde KCHYD ile NK ve PK grupları arasında anlamlı farklılık bulundu, burada her iki durum içinde PvL.HE'nin yüksek dozda uygulanmasının leptin değerini NK ve PK gruplarına göre artırdığını gösterdi. Fruktozun yüksek dozlarda tüketilmesi sonucu hipotalamus ve bağırsakta tip b leptin reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığını, uzun süreli fruktozla beslenmenin yağ dokusu ve karaciğerdeki leptin seviyelerini ve sekresyonunu bozduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (188-190). Leptin seviyesindeki artış yüksek doz PvL.HE'nin bu durumlar üzerinde pozitif değişikliklere sebep olduğunu gösteriyor olabilir. PvL.HE'nin yüksek dozda enerji dengesi ve adipoz doku üzerinde olumlu etkileri olduğu ve iştahı baskıladığı söylenebilir.

Adiponektin seviyelerinde NK ve KCHYD gruplarında daha düşük, PK ve KCHDD gruplarında ise daha yüksek sonuçların izlenmesi yüksek doz PvL.HE'nin toplam vücut yağı seviyelerini düşürmeye katkı sağladığı olarak yorumlanabilir olsa da gruplar arası farklılık verileri istatistiki olarak anlamlı değildir. Adiponektin artışı vücutta yağ dokusu artışına bağlı olarak adiponektin sekresyonunun arttığını düşündürmektedir.

Adropin grup ortalamaları incelendiğinde PK ve NK arasında farklılık meydana geldi ve %20 fruktoz uygulanan tüm gruplarda adropin seviyeleri yükseldi. Grup ortalamaları incelendiğinde negatif kontrol grup ortalamasının (1.54) pozitif kontrol grup ortalamasına (1.92) oranla düşük olduğu görüldü. Bu durum fruktoz tüketiminin ratlarda serum adropin düzeylerini kayda değer derecede artırdığının göstergesi olabilir. Fakat grup ortalamaları incelendiğinde Pozitif kontrol, KCH- Yüksek Doz ve KCH- Düşük Doz

grupları arasında anlamlı fark çıkmadı. PvL.HE'nin farklı dozlarda uygulanmasının serum adropin seviyeleri üzerinde bir etkinliği gözlenmedi.

TAS, TOS ve OSI seviyelerinin hepsinde NK-PK ve PK-KCHDD grupları arasında belirgin düzeyde anlamlı farklılık gözlemlendi. Yüksek fruktoz diyetinin TAS seviyelerini düşürdüğü, TOS ve OSI seviyelerini yükselttiği ve KCHDD gruplarında uygulanan 100 mg/kg PvL.HE'nin bu durumu tersine çevirdiği istatistiksel olarak ortaya kondu. PvL.HE'nin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisi güncel literatürle de desteklenmektedir (65, 191). PvL.HE 100 mg/kg dozda uygulandığında TAS seviyelerindeki değişim PvL.HE'nin antioksidan kapasiteyi artırarak oksidatif stresin neden olduğu hücrel hasarı önlemek için serbest radikallerin nötralize edilmesine katkı sağladığını göstermektedir. Aynı şekilde 100 mg/kg PvL.HE uygulanan grupta toplam oksidan yükü oluşturan reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türleri gibi serbest radikalleri içeren moleküllerin azaldığı TOS seviyeleri değerlendirilerek görüldü. Tüm bu sonuçlar OSI seviyeleri ile de ortaya kondu ve KCHDD grubunda oksidatif stresin belirgin şekilde azaldığı gösterildi. Bu durum PvL.HE'nin 100 mg/kg dozunun sağlığın korunmasında etkili bir antioksidan olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; 100mg/kg PvL.HE uygulaması oksidatif stres parametreleri ve kan şekerinin düzenlenmesinde 200mg/kg uygulanan gruba kıyasla daha etkilidir. 100mg/kg PvL.HE uygulamasının VKİ, karaciğer ağırlığı, dejenerasyon ve disosiyasyon üzerine etkileri de düşünüldüğünde daha uygun olduğu söylenebilir. Buna karşın 200mg/kg PvL.HE uygulaması; trigliserit ve leptin seviyeleri üzerinde daha etkili olduğundan bunun yağ metabolizması ve tokluğa etkisi açısından daha efektif olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, yüksek fruktoz tüketimine bağlı karaciğer hasarını ve *Pistacia vera* L. ekstraktının (PvL.HE) bu hasara karşı koruyucu potansiyelini biyokimyasal, histopatolojik ve oksidatif stres yönleriyle ele almaktadır. Araştırma, yüksek fruktoz mısır şurubu (YFMŞ) içeren gıdaların uzun süreli tüketiminin karaciğerde glikojen birikimi ve dejenerasyon ile serum trigliserid seviyelerinde önemli artışlarla ilişkili olduğunu ve oksidatif strese sebep olduğunu ortaya koydu. Bulgular, biyokimyasal göstergelerin yanı sıra histopatolojik analizlerle de desteklendi.

Histopatolojik açıdan sonuçlar incelendiğinde; diyet içerisinde yüksek oranda fruktoz tüketiminin hepatositler üzerine olumsuz etki yaptığı görülmektedir. Bununla birlikte bütün gruplar incelendiğinde PvL.HE'nin, fruktozun karaciğerde sebep olduğu dejenerasyonun düzelmesinde etkili olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle 100mg/kg PvL.HE'nin, 200mg/kg uygulamasına kıyasla daha etkili olduğu ve deney sürecinin daha az patolojik bulgu ile sonuçlandığı belirlendi. PvL.HE yüksek doz fruktoz alımına bağlı şekillenen karaciğer hasarına karşı koruyucu potansiyele sahip olmakla beraber etkiler doza bağlı olarak değişmektedir. Bütün bunlar PvL.HE'nin yüksek fruktoz alımına bağlı karaciğer hasarında umut vadeden bir madde olmasının yanında daha detaylı doz ve mekanizma çalışmalarına ihtiyaç duyulduğunun göstergesidir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, endüstriyel gıdalarda yaygın olarak kullanılan YFMŞ'nin toplum sağlığına yönelik oluşturduğu riskleri bir kez daha ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, toplum sağlığı açısından gıda işletmelerinde YFMŞ kullanılarak üretilen ürünlerin yasal yollarla kontrol altında alınması ve kullanım sınırlarının belirlenerek kısıtlanması gerekliliği değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, araştırma PvL.HE'nin yüksek fruktoz tüketimine bağlı karaciğer hasarını önleme ve koruyucu etkinin yanı sıra yüksek antioksidan potansiyelini de açıkça göstermektedir. Ancak, bu doğal ürünün etkili ve güvenli dozajının kesin olarak belirlenmesi için daha kapsamlı ve kontrollü ileri çalışmalar gereklidir. PvL.HE'nin karaciğer dışındaki organ sistemleri üzerindeki olası etkilerinin de araştırılması, bu ürünün sağlık alanındaki potansiyel kullanım alanlarını genişletebilir. Bu doğrultuda hem prelinik hem de klinik düzeyde yapılacak daha ileri çalışmalar, fruktoz metabolizmasının neden olduğu olumsuz etkilerin azaltılmasında doğal takviye yaklaşımlarının rolünü netleştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Loguercio C, Federico A. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(1):1-10.
2. Mega A, Marzi L, Kob M, Piccin A, Floreani A. Food and nutrition in the pathogenesis of liver damage. *Nutrients*. 2021;13(4):1326.
3. Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis. *Biochem J*. 2008;411(1):1-18.
4. Xu R, Huang H, Zhang Z, Wang FS. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(3):224-31.
5. de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, Stevanato E, de Mello MAR. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *Br J Nutr*. 2009;101(8):1178-84.
6. Hsieh CC, Liao CC, Liao YC, Hwang LS, Wu LY, Hsieh SC. Proteomic changes associated with metabolic syndrome in a fructose-fed rat model. *J Food Drug Anal*. 2016;24(4):754-61.
7. Prince PD, Santander YA, Gerez EM, Höcht C, Polizio AH, Mayer MA, vd. Fructose increases corticosterone production in association with NADPH metabolism alterations in rat epididymal white adipose tissue. *J Nutr Biochem*. 2017;46:109-16.
8. Toop CR, Gentili S. Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(9):577.
9. Gentile C, Tesoriere L, Butera D, Fazzari M, Monastero M, Allegra M, vd. Antioxidant activity of Sicilian pistachio (*Pistacia vera* L. var. Bronte) nut extract and its bioactive components. *J Agric Food Chem*. 2007;55(3):643-8.
10. Onay A. Pistachio (*Pistacia vera* L.). İçinde: Jain SM, Gupta PK, editörler. Protocol for somatic embryogenesis in woody plants. Dordrecht: Springer Netherlands; 2005. s. 289-300.
11. Şimşek M. Production potential and development opportunities of pistachio (*pistacia vera* l.) grown in southeastern Turkey. *Sci Technol Libr*. 2018;8(1):19-22.
12. Denizel T, Jarvis B, Rolfe EJ. A field survey of pistachio (*Pistacia vera*) nut production and storage in Turkey with particular reference to aflatoxin contamination. *J Sci Food Agric*. 1976;27(11):1021-6.

13. Arena K, Cacciola F, Mangraviti D, Zoccali M, Rigano F, Marino N, vd. Determination of the polyphenolic fraction of *Pistacia vera* L. kernel extracts by comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled to mass spectrometry detection. *Anal Bioanal Chem.* 2019;411(19):4819-29.
14. Koyuncu İ, Koçyiğit A, Dikme R, Selek Ş. Phytotherapeutic properties of Urfa pistachio nuts. *J Adv Biol Med Res.* 2018;6(3):200-5.
15. Ojeda-Amador RM, Salvador MD, Fregapane G, Gómez-Alonso S. Comprehensive study of the phenolic compound profile and antioxidant activity of eight pistachio cultivars and their residual cakes and virgin oils. *J Agric Food Chem.* 2019;67(13):3583-94.
16. Tomaino A, Martorana M, Arcoraci T, Monteleone D, Giovinazzo C, Saija A. Antioxidant activity and phenolic profile of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seeds and skins. *Biochimie.* 2010;92(9):1115-22.
17. Erşan S, Güçlü Üstündağ Ö, Carle R, Schweiggert RM. Identification of phenolic compounds in red and green pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls (exo- and mesocarp) by HPLC-DAD-ESI-(HR)-MSn. *J Agric Food Chem.* 2016;64(26):5334-44.
18. Moreno-Rojas JM, Velasco-Ruiz I, Lovera M, Ordoñez-Díaz JL, Ortiz-Somovilla V, De Santiago E, vd. Evaluation of phenolic profile and antioxidant activity of eleven pistachio cultivars (*pistacia vera* l.) cultivated in andalusia. *antioxidants.* 2022;11(4):609.
19. Erşan S, Güçlü Üstündağ Ö, Carle R, Schweiggert RM. Determination of pistachio (*Pistacia vera* L.) hull (exo- and mesocarp) phenolics by HPLC-DAD-ESI/MSn and UHPLC-DAD-ELSD after ultrasound-assisted extraction. *J Food Compos Anal.* 2017;62:103-14.
20. Erşan S, Güçlü Üstündağ Ö, Carle R, Schweiggert RM. Subcritical water extraction of phenolic and antioxidant constituents from pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls. *Food Chem.* 2018;253:46-54.
21. Sonmezdag AS, Kelebek H, Selli S. Effect of hulling methods and roasting treatment on phenolic compounds and physicochemical properties of cultivars “Ohadi” and “Uzun” pistachios (*Pistacia vera* L.). *Food Chem.* 2019;272:418-26.
22. Dreher ML. Pistachio nuts: composition and potential health benefits. *Nutr Rev.* 2012;70(4):234-40.
23. Terzo S, Caldara GF, Ferrantelli V, Puleio R, Cassata G, Mulè F, vd. Pistachio Consumption prevents and improves lipid dysmetabolism by reducing the lipid

- metabolizing gene expression in diet-induced obese mice. *Nutrients*. 2018;10(12):1857.
24. Nuzzo D, Galizzi G, Amato A, Terzo S, Picone P, Cristaldi L, vd. Regular intake of pistachio mitigates the deleterious effects of a high fat-diet in the brain of obese mice. *Antioxid Basel Switz*. 2020;9(4):317.
 25. Hassan SA, Abbas M, Zia S, Maan AA, Khan MKI, Hassoun A, vd. An appealing review of industrial and nutraceutical applications of pistachio waste. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(10):3103-21.
 26. Arjeh E, Akhavan HR, Barzegar M, Carbonell-Barrachina ÁA. Bio-active compounds and functional properties of pistachio hull: A review. *Trends Food Sci Technol*. 2020;97:55-64.
 27. Barreca D, Laganà G, Leuzzi U, Smeriglio A, Trombetta D, Bellocco E. Evaluation of the nutraceutical, antioxidant and cytoprotective properties of ripe pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) hulls. *Food Chem*. 2016;196:493-502.
 28. Losser MR, Payen D. Mechanisms of liver damage. *Semin Liver Dis*. 1996;16(4):357-67.
 29. Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the liver. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6969.
 30. Gray H, Standring S, eds. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 41st ed. Edinburgh: Elsevier; 2015.
 31. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(5 Suppl):754S-765S.
 32. Adams DH, Ju C, Ramaiah SK, Uetrecht J, Jaeschke H. Mechanisms of immune-mediated liver injury. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2010;115(2):307-21.
 33. Ohashi T, Kato M, Yamasaki A, Kuwano A, Suzuki H, Kohjima M, vd. Effects of high fructose intake on liver injury progression in high fat diet induced fatty liver disease in ovariectomized female mice. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2018;118:190-7.
 34. Lambertz J, Weiskirchen S, Landert S, Weiskirchen R. Fructose: A dietary sugar in crosstalk with microbiota contributing to the development and progression of non-alcoholic liver disease. *Front Immunol*. 2017;8:1159.
 35. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Chiavaroli L, Ha V, Mirrahimi A. Fructose vs. glucose and metabolism: do the metabolic differences matter? *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(1):8-19.

36. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23-46.
37. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018;128(2):545-55.
38. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, vd. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-75.
39. Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Wang DD, vd. Effect of fructose on glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1611-20.
40. Putkonen L, Yao C, Gibson P. Fructose malabsorption syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16:473-7.
41. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev J Clin Ther*. 2005;10(4):294-306.
42. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010;21(12):2036-9.
43. DeBosch BJ, Chi M, Moley KH. Glucose transporter 8 (GLUT8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. *Endocrinology*. 2012;153(9):4181-91.
44. Madero M, Perez-Pozo SE, Jalal D, Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG. Dietary fructose and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(1):29-35.
45. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, vd. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *endocr Rev*. 2009;30(1):96-116.
46. Giussani M, Lieti G, Orlando A, Parati G, Genovesi S. Fructose intake, hypertension and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: from pathophysiology to clinical aspects. A Narrative Review. *Front Med*. 2022;9:792949.
47. 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.
48. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev*. 2007;65(6 Pt 2):S13-23.
49. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab*. 2005;2(1):5.

50. Kretowicz M, Johnson RJ, Ishimoto T, Nakagawa T, Manitius J. The Impact of Fructose on Renal Function and Blood Pressure. *Int J Nephrol*. 2011;2011:315879.
51. İde T, Erdoğan AND, Ayaz ND. Development and analysis of metabolic syndrome feeds for laboratory animals (rats and mice). *Akad Ve Süt Kurumu Derg*. 2024;(7):15-23.
52. Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Gazioğlu SB, Çevik A, vd. Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri. *Deney Tıp Araşt Enstitüsü Derg*. 2013;2(4):15-21.
53. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *BioMed Res Int*. 2014;2014:263897.
54. Axelsen LN, Lademann JB, Petersen JS, Holstein-Rathlou NH, Ploug T, Prats C, vd. Cardiac and metabolic changes in long-term high fructose-fat fed rats with severe obesity and extensive intramyocardial lipid accumulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(6):R1560-1570.
55. Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, vd. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis, .. *J Nutr*. 2009;139(11):2067-71.
56. Botezelli JD, Cambri LT, Ghezzi AC, Dalia RA, Voltarelli FA, de Mello MAR. Fructose-rich diet leads to reduced aerobic capacity and to liver injury in rats. *Lipids Health Dis*. 2012;11(1):78.
57. Lee JS, Jun DW, Kim EK, Jeon HJ, Nam HH, Saeed WK. Histologic and metabolic derangement in high-fat, high-fructose, and combination diet animal models. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:306326.
58. Monleon D, Martin-Grau M, Pardo-Tendero M, Morales JM, Perez-Terol I, Pellín-Carcelen A, ve ark. Liver metabolic profile and histological quantification of fat in rats fed with a high-fructose diet. *J Hypertens*. 2018;36:e22.
59. Hsu WF, Lee MH, Lii CK, Peng CY. No difference in liver damage induced by isocaloric fructose or glucose in mice with a high-fat diet. *Nutrients*. 2024;16(20):3571.
60. García-Berumen CI, Ortiz-Avila O, Vargas-Vargas MA, Del Rosario-Tamayo BA, Guajardo-López C, Saavedra-Molina A, vd. The severity of rat liver injury by fructose and high fat depends on the degree of respiratory dysfunction and oxidative stress induced in mitochondria. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):78.

61. Oliveira-Cordeiro B, Fernandes-DA-Silva A, Silva-Veiga FM, Miranda CS, Martins FF, Souza-Mello V. Long-term hepatic damage in high-fructose-fed C57BL/6 mice: hepatic fibrogenesis, endoplasmic reticulum stress markers, and fibrosis. *An Acad Bras Cienc.* 2023;95(suppl 2):e20220784.
62. Cioffi F, Senese R, Lasala P, Ziello A, Mazzoli A, Crescenzo R, vd. Fructose-rich diet affects mitochondrial dna damage and repair in rats. *Nutrients.* 2017;9(4):323.
63. Choi WG, Han J, Kim JH, Kim MJ, Park JW, Song B, vd. eIF2 α phosphorylation is required to prevent hepatocyte death and liver fibrosis in mice challenged with a high fructose diet. *Nutr Metab.* 2017;14:48.
64. Al-Khateeb EH, Al-Assi GA, Shakya AK, Al-Rawi N, Shalan N. Antioxidant potential of pistacia vera l. fruit hull, anchusa strigosa flowers and ilex paraguariensis a. st.-hil. leaves extract. *Orient J Chem.* 2019;35(3):982-6.
65. Ersöz E, Salih Aydın M, Hacıoğlu Y, Kankılıç N, Koyuncu İ, Emin Güldür M, vd. Cardioprotective effect of pistacia vera l. (green pistachio) hull extract in wistar albino rats with doxorubicin-induced cardiac damage. *Anatol J Cardiol.* 2023;27(3):135-45.
66. Türkiye İstatistik Kurumu. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Bitkisel-Uretim-Istatistikleri-2023-49535>. Son Erişim Tarihi 29 Haziran 2024.
67. Abolhasani A, Barzegar M, Sahari MA. Effect of gamma irradiation on the extraction yield, antioxidant, and antityrosinase activities of pistachio green hull extract. *Radiat Phys Chem.* 2018;144:373-8.
68. Gharibi S, Matkowski A, Sarfaraz D, Mirhendi H, Fakhim H, Szumny A, vd. Identification of polyphenolic compounds responsible for antioxidant, anti-candida activities and nutritional properties in different pistachio (pistacia vera l.) hull cultivars. *Molecules.* 2023;28(12):4772.
69. Bakhshi O, Bagherzade G, Ghamari Kargar P. Biosynthesis of organic nanocomposite using pistacia vera l. hull: an efficient antimicrobial agent. *Bioinorg Chem Appl.* 2021;2021:4105853.
70. Smeriglio A, D'Angelo V, Denaro M, Trombetta D, Germanò MP. The hull of ripe pistachio nuts (pistacia vera l.) as a source of new promising melanogenesis inhibitors. *Plant Foods Hum Nutr Dordr Neth.* 2021;76(1):111-7.
71. Seifaddinipour M, Farghadani R, Namvar F, Bin Mohamad J, Muhamad NA. In vitro and in vivo anticancer activity of the most cytotoxic fraction of pistachio hull extract in breast cancer. *Mol Basel Switz.* 2020;25(8):1776.

72. Hamed M, Feriani A, Sila A, Sdayria J, Haddar A, Bougatef A. Sustainable valorization of pistachio (*pistacia vera l.*) by product through recovering protective polysaccharides against hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. waste biomass valorization. 2022;13(1):467-79.
73. Abbasifard M, Kamiab Z, Bazmandegan G, Vazirinejad R, Nezhadkoorki F, Hassanipour M. Topical pistacia vera l. seed oil preparation and its effects on knee osteoarthritis through a randomized double-blind controlled clinical trial. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2023;18(2).
74. Özdikicierler O, Öztürk-Kerimoğlu B. Bioactive phytochemicals from pistachio (*Pistachia vera L.*) oil processing by-products. In: Ramadan Hassanien MF, editor. Bioactive phytochemicals from vegetable oil and oilseed processing by-products. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1-18.
75. Koyuncu İ. Urfa fıstığından (*Pistacia vera L.*) elde edilen çeşitli ekstraktların antikanser özelliklerinin incelenmesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2018;15(2):72-5.
76. Krisnamurti DGB, Purwaningsih EH, Tarigan TJE, Soetikno V, Louisa M. Hematological indices and their correlation with glucose control parameters in a prediabetic rat model. Vet World. 2022;15(3):672-8.
77. Wang Z, Yang Y, Xiang X, Zhu Y, Men J, He M. Estimation of the normal range of blood glucose in rats. Wei Sheng Yan Jiu. 2010;39(2):133-7, 142.
78. Fuliang HU, Hepburn HR, Xuan H, Chen M, Daya S, Radloff SE. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. Pharmacol Res. 2005;51(2):147-52.
79. Huang LL, Guo DH, Xu HY, Tang ST, Wang XX, Jin YP, vd. Association of liver enzymes levels with fasting plasma glucose levels in Southern China: a cross-sectional study. BMJ Open. 2019;9(10):e025524.
80. Ko SH, Baeg MK, Han KD, Ko SH, Ahn YB. Increased liver markers are associated with higher risk of type 2 diabetes. World J Gastroenterol. 2015;21(24):7478-87.
81. Yin L yu, Chen W, Cui J feng, Liu B, Yin J, Fan J hu, vd. Prospective study of the association between fasting glucose concentrations and liver cirrhosis risk. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol. 2012;20(5):381-5.

82. Kim K, Choi S, Park SM. Association of fasting serum glucose level and type 2 diabetes with hepatocellular carcinoma in men with chronic hepatitis B infection: A large cohort study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;102:103-13.
83. Ihedioha JI, Noel-Uneke OA, Ihedioha TE. Reference values for the serum lipid profile of albino rats (*Rattus norvegicus*) of varied ages and sexes. *Comp Clin Pathol*. 2013;22(1):93-9.
84. Zhang YH, An T, Zhang RC, Zhou Q, Huang Y, Zhang J. Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr*. 2013;143(9):1391-8.
85. Benado M, Alcantara C, de la Rosa R, Ambrose M, Mosier K, Kern M. Effects of various levels of dietary fructose on blood lipids of rats. *Nutr Res*. 2004;24(7):565-71.
86. Nergiz-Unal R, Ulug E, Kisioglu B, Tamer F, Bodur M, Yalcimin H, vd. Hepatic cholesterol synthesis and lipoprotein levels impaired by dietary fructose and saturated fatty acids in mice: Insight on PCSK9 and CD36. *Nutrition*. 2020;79-80:110954.
87. Gaeini Z, Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. The association between liver function tests and some metabolic outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Hepat Mon*. 2020;20(5):e98535.
88. Bian H, Yan HM, Xia MF, Rao SX, Yao XZ, Zeng MS, vd. Relationship between liver fat content and liver enzymes in individuals with various statuses of glucose metabolism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(48):3385-90.
89. Franson JC. Enzyme activities in plasma, liver and kidney of black ducks and mallards. *J Wildl Dis*. 1982;18(4):481-5.
90. Christiana UI, Obiefuna AI, Egbuagha EU, Oshodi TA. Liver enzymes and markers of inflammation in Nigerian adults with metabolic syndrome. *J Clin Sci*. 2015;12(1):24.
91. Ojo O, Asaolu M, Akinlua OA, Atiba A. Serum marker enzymes activities in cancer patients. *J Chem Biochem*. 2016;4(2):15-21.
92. Ceriotti F, Henny J, Queraltó J, Ziyu S, Özarda Y, Chen B, vd. Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(11):1593-601.

93. Johansen MJ, Gade J, Stender S, Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Chabanova E, vd. The effect of overweight and obesity on liver biochemical markers in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(2):dgz010.
94. van Beek JHDA, de Moor MHM, de Geus EJC, Lubke GH, Vink JM, Willemsen G, vd. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. *Behav Genet.* 2013;43(4):329-39.
95. Bi Y, Yang Y, Yuan X, Wang J, Wang T, Liu Z, vd. Association between liver enzymes and type 2 diabetes: a real-world study. *Front Endocrinol.* 2024;15:1340604.
96. Liu X, Hamnvik OPR, Chamberland JP, Petrou M, Gong H, Christophi CA, vd. Circulating alanine transaminase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT), but not fetuin-A, are associated with metabolic risk factors, at baseline and at two-year follow-up: The prospective Cyprus Metabolism Study. *Metabolism.* 2014;63(6):773-82.
97. Zhang M, Zhang Q, Xiao F, Peng N, Hu Y. A cohort follow-up study of the relationship between serum liver enzymes and the incidence of impaired glucose tolerance in middle-aged and elderly Chinese people. *Chin J Endocrinol Metab.* 2018;34(1):35-40.
98. Ma X, Wang Q, Qin G, Zhao Y, Zhang Y, Ma X, vd. The correlation study of liver enzymes level and risk of type 2 diabetes. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2014;53(3):198-201.
99. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab.* 2015;4(4):310-24.
100. Molla NH, Kathak RR, Sumon AH, Barman Z, Mou AD, Hasan A, vd. Assessment of the relationship between serum uric acid levels and liver enzymes activity in Bangladeshi adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):20114.
101. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MdA, vd. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6403.
102. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):165.
103. Hua Q. Insulin: a small protein with a long journey. *Protein Cell.* 2010;1(6):537-51.

104. Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia*. 2004;47(2):170-84.
105. Cignarelli A, Genchi VA, Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F. Insulin and Insulin Receptors in Adipose Tissue Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):759.
106. Merat S, Casanada F, Sutphin M, Palinski W, Reaven PD. Western-type diets induce insulin resistance and hyperinsulinemia in LDL receptor-deficient mice but do not increase aortic atherosclerosis compared with normoinsulinemic mice in which similar plasma cholesterol levels are achieved by a fructose-rich diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(5):1223-30.
107. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, vd. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol*. 2022;13:962968.
108. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, vd. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324-37.
109. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, vd. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;59(2):260-74.
110. Aladag T, Mogulkoc R, Baltaci AK. Irisin and Energy Metabolism and the Role of Irisin on Metabolic Syndrome. *Mini Rev Med Chem*. 2023;23(20):1942-58.
111. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, vd. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-778.
112. Ijiri N, Kanazawa H, Asai K, Watanabe T, Hirata K. Irisin, a newly discovered myokine, is a novel biomarker associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol Carlton Vic*. 2015;20(4):612-7.
113. Motta VF, Bargut TL, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Treating fructose-induced metabolic changes in mice with high-intensity interval training: insights in the liver, white adipose tissue, and skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2017;123(4):699-709.
114. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, vd. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899-907.

115. Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Li Q, Wang Y, vd. Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress. *Redox Biol.* 2019;20:296-306.
116. Batirel S, Bozaykut P, Mutlu Altundag E, Kartal Ozer N, Mantzoros CS. The effect of Irisin on antioxidant system in liver. *Free Radic Biol Med.* 2014;75 Suppl 1:S16.
117. So WY, Leung PS. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;78:237-47.
118. Liao X, Zhan W, Li R, Tian T, Yu L, Yang Q. Irisin ameliorates endoplasmic reticulum stress and liver fibrosis through inhibiting PERK-mediated destabilization of HNRNPA1 in hepatic stellate cells. *Biol Chem.* 2021;402(6):703-15.
119. Ali II, D'Souza C, Singh J, Adeghate E. Adropin's role in energy homeostasis and metabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8318.
120. Jasaszwili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin as a fat-burning hormone with multiple functions—review of a decade of research. *Molecules.* 2020;25(3):549.
121. Gunraj RE, Yang C, Liu L, Larochelle J, Candelario-Jalil E. Protective roles of adropin in neurological disease. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;324(3):C674-8.
122. Skrzypski M, Kołodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Wojciechowicz T, Janicka P, Krązek M, vd. Daily treatment of mice with type 2 diabetes with adropin for four weeks improves glucolipid profile, reduces hepatic lipid content and restores elevated hepatic enzymes in serum. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9807.
123. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, vd. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3783-91.
124. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, vd. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8(6):468-81.
125. Chen L, Lu J, Hu J, Gong X. Unveiling the multifaceted role of adropin in various diseases (Review). *Int J Mol Med.* 2024;54(4):90.

126. Zhang S, Chen Q, Lin X, Chen M, Liu Q. A review of adropin as the medium of dialogue between energy regulation and immune regulation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3947806.
127. Ghoshal S, Stevens JR, Billon C, Girardet C, Sitaula S, Leon AS, vd. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Mol Metab*. 2018;8:51-64.
128. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63.
129. Perrier S, Jardé T. Adiponectin, an anti-carcinogenic hormone? A systematic review on breast, colorectal, liver and prostate cancer. *Curr Med Chem*. 2012;19(32):5501-12.
130. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100.
131. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):282-9.
132. Ghadge AA, Khair AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;39:151-8.
133. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008;57(7):1824-33.
134. Nagao K, Inoue N, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(2):562-6.
135. Tietge UJF, Böker KHW, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(1):E82-89.
136. Tacke F, Wüstefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, vd. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol*. 2005;42(5):666-73.
137. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, vd. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3498-504.

138. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, vd. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54(1):117-21.
139. Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, Richardson MM, Kaser S, Clouston AD, vd. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;43(6):929-36.
140. Petrescu AD, Grant S, Williams E, An SY, Seth N, Shell M, vd. Leptin enhances hepatic fibrosis and inflammation in a mouse model of cholestasis. *Am J Pathol*. 2022;192(3):484-502.
141. Chen H, Zhang H, Jia T, Wang Z, Zhu W. Roles of leptin on energy balance and thermoregulation in *Eothenomys miletus*. *Front Physiol*. 2022;13:1054107.
142. Khafagy ES, Kamei N, Fujiwara Y, Okumura H, Yuasa T, Kato M, vd. Systemic and brain delivery of leptin via intranasal coadministration with cell-penetrating peptides and its therapeutic potential for obesity. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2020;319:397-406.
143. Bruder-Nascimento T, Faulkner JL, Haigh S, Kennard S, Antonova G, Patel VS, vd. Leptin restores endothelial function via endothelial PPAR γ -Nox1-mediated mechanisms in a mouse model of congenital generalized lipodystrophy. *Hypertension*. 2019;74(6):1399-408.
144. Abd Alkhaleq H, Kornowski R, Waldman M, Zemel R, Lev DL, Shainberg A, vd. Leptin modulates gene expression in the heart, cardiomyocytes and the adipose tissue thus mitigating LPS-induced damage. *Exp Cell Res*. 2021;404(2):112647.
145. Sangüesa G, Roglans N, Montañés JC, Baena M, Velázquez AM, Sánchez RM, vd. Chronic liquid fructose, but not glucose, supplementation selectively induces visceral adipose tissue leptin resistance and hypertrophy in female sprague-dawley rats. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(22):e1800777.
146. Softic S, Gupta MK, Wang GX, Fujisaka S, O'Neill BT, Rao TN, vd. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4059-74.
147. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol*. 2002;37(2):206-13.
148. Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, del Pino P, Carmona I, López S, vd. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines*. 2021;9(7):762.

149. Otte C, Otte JM, Strodthoff D, Bornstein SR, Fölsch UR, Mönig H, vd. Expression of leptin and leptin receptor during the development of liver fibrosis and cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2004;112(1):10-7.
150. Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, Vanbiervliet G, Barjoan EM, Calle G, vd. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004;11(1):91-6.
151. Metlakunta A, Huang W, Stefanovic-Racic M, Dedousis N, Sipula I, O'Doherty RM. Kupffer cells facilitate the acute effects of leptin on hepatic lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(1):E11-8.
152. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
153. Cao G, Prior R. Measurement of total antioxidant capacity in nutritional and clinical studies. In: Cadenas E, Packer L, editors. *Handbook of Antioxidants*. 2nd ed. New York: CRC Press; 2001. p. 213-21.
154. Ialongo C. Preanalytic of total antioxidant capacity assays performed in serum, plasma, urine and saliva. *Clin Biochem.* 2017;50(6):356-63.
155. Amado LL, Garcia ML, Ramos PB, Freitas RF, Zafalon B, Ferreira JLR, vd. A method to measure total antioxidant capacity against peroxy radicals in aquatic organisms: application to evaluate microcystins toxicity. *Sci Total Environ.* 2009;407(6):2115-23.
156. Nazeri S, Yaghmaie B, Hedayati M. Simple and sensitive method of fluorometry for determination of total antioxidant capacity. *Mod Med Lab J.* 2018;1(1):29-35.
157. Anaya-Morua W, Villafan-Bernal JR, Ramírez-Moreno E, García-Ortiz H, Martínez-Portilla RJ, Contreras-Cubas C, vd. Total antioxidant capacity in obese and non-obese subjects and its association with anthropo-metabolic markers: systematic review and meta-analysis. *Antioxid Basel Switz.* 2023;12(8):1512.
158. Franco-Martínez L, Romero D, Rubio CP, Tecles F, Martínez-Subiela S, Teles M, vd. New potential biomarkers of oxidative stress in *Mytilus galloprovincialis*: Analytical validation and overlap performance. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2018;221-222:44-9.
159. Peluso I, Raguzzini A. Salivary and urinary total antioxidant capacity as biomarkers of oxidative stress in humans. *Pathol Res Int.* 2016:5480267.

160. Sultana B, Anwar F, Ashraf M. Effect of extraction solvent/technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts. *Molecules*. 2009;14(6):2167-80.
161. Oreopoulou A, Tsimogiannis D, Oreopoulou V. Chapter 15 - Extraction of polyphenols from aromatic and medicinal plants: an overview of the methods and the effect of extraction parameters. içinde: watson rr, editör. *polyphenols in plants* (Second Edition). Academic Press; 2019:243-59.
162. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VMC, Machi JF, Rodrigues B, De Angelis K, vd. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics*. 2012;67(7):815-20.
163. Alçıgır Günay, Berkin Şenay. *Nekropsi (Yöntem)*. 5. bs. Medisan; 2007.
164. Bancroft JD, Gamble M. *Theory and practice of histological techniques*. Elsevier health sciences; 2008.
165. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(6):643-50.
166. Akdağ B., Sümbüloğlu K. Önemlilik Testleri, Paket Program Uygulamalı, Doğru Seçim-Doğru Uygulama-Doğru Yorum. Hatiboğlu Yayınları; 2010.
167. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. Omega Araştırma; 2011.
168. Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri. Hatiboğlu Yayınları; 2000.
169. Yoo S, Ahn H, Park YK. High Dietary Fructose Intake on Cardiovascular Disease Related Parameters in Growing Rats. *Nutrients*. 2016;9(1):11.
170. Gao T, Tian C, Tian G, Ma L, Xu L, Liu W, vd. Excessive fructose intake inhibits skeletal development in adolescent rats via gut microbiota and energy metabolism. *Front Microbiol*. 2022;13:952892.
171. Ramos VW, Batista LO, Albuquerque KT. Effects of fructose consumption on food intake and biochemical and body parameters in Wistar rats. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 2017;36(12):937-41.
172. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, vd. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim*. 2007;41(1):111-9.

173. Eđritađ HE, Halilođlu S. Effect of high fructose consumption on plasma levels of leptin, adropin and insulin, and serum biochemical parameters in mature adult rats. *Trop J Pharm Res.* 2022;21(11):2397-402.
174. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, vd. 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.
175. Lee D, Chiavaroli L, Ayoub-Charette S, Khan TA, Zurbau A, Au-Yeung F, vd. Important food sources of fructose-containing sugars and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutrients.* 2022;14(14):2846.
176. Saleh R, Merghani B, Awadin W. Effect of high fructose administration on histopathology of kidney, heart and aorta of rats. *J Adv Vet Anim Res.* 2017;4(1):1.
177. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):833-49.
178. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, vd. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutr Metab.* 2012;9(1):68.
179. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Front Immunol.* 2021;12:737964.
180. Houeiss P, Luce S, Boitard C. Environmental triggering of type 1 diabetes autoimmunity. *Front Endocrinol.* 2022;13:933965.
181. Alwahsh SM, Xu M, Schultze FC, Wilting J, Mihm S, Raddatz D, vd. Combination of alcohol and fructose exacerbates metabolic imbalance in terms of hepatic damage, dyslipidemia, and insulin resistance in rats. *PloS One.* 2014;9(8):e104220.
182. Cambri LT, Ghezzi AC, Arsa G, Botezelli JD, de Mello M a. R. Standard short-term diet ameliorates the lipid profile altered by a fructose-rich diet in rats. *J Dev Orig Health Dis.* 2015;6(4):335-41.
183. Ajiboye TO, Raji HO, Adeleye AO, Adigun NS, Giwa OB, Ojewuyi OB, vd. *Hibiscus sabdariffa* calyx palliates insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia

- and oxidative rout in fructose-induced metabolic syndrome rats. *J Sci Food Agric*. 2016;96(5):1522-31.
184. Shah SA, Mehmood MH, Khan M, Bukhari IA, Alorainey BI, Vohra F. Inhibition of soluble epoxide hydrolase offers protection against fructose-induced diabetes and related metabolic complications in rats. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2020;71(5).
 185. Sangüesa G, Montañés JC, Baena M, Sánchez RM, Roglans N, Alegret M, vd. Chronic fructose intake does not induce liver steatosis and inflammation in female Sprague-Dawley rats, but causes hypertriglyceridemia related to decreased VLDL receptor expression. *Eur J Nutr*. 2019;58(3):1283-97.
 186. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.
 187. Komolka K, Albrecht E, Schering L, Brenmoehl J, Hoeflich A, Maak S. Locus characterization and gene expression of bovine *fn5c*: is the myokine irisin relevant in cattle? *PLOS ONE*. 2014;9(1):e88060.
 188. Rachmawati E, Kristanti RA, Susanti N. Fructose alters the expressin of type b leptin receptor in hypothalamus and intestinum of rattus novergicus. *J Islam Med*. 2018;2(2):26-32.
 189. Aijälä M, Malo E, Ukkola O, Bloigu R, Lehenkari P, Autio-Harmainen H, vd. Long-term fructose feeding changes the expression of leptin receptors and autophagy genes in the adipose tissue and liver of male rats: a possible link to elevated triglycerides. *Genes Nutr*. 2013;8(6):623-35.
 190. Chotiawat C, Sharp C, Teff K, Harris RBS. Feeding a high-fructose diet induces leptin resistance in rats. *Appetite*. 2007;49(1):284.
 191. Özbek HN, Halahlih F, Göğüş F, Altan A. Pistachio (*Pistacia vera* L.) hull as a potential source of phenolic compounds: evaluation of ethanol–water binary solvent extraction on antioxidant activity and phenolic content of pistachio hull extracts. *Waste Biomass Valor*. 2020;11(5):2101–10.

EKLER

EK 1. Özgeçmiş



EK 2. Etik Kurul Belgesi

