



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DIYETLE OLUŞTURULAN NON ALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI HAYVAN MODELİNDE BEYAZ
ÇAYIN ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Birsen HUYLU İLKAK

**Danışman
Prof. Dr. Adnan YILMAZ**

**RİZE
2025**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında, Prof. Dr. Adnan YILMAZ danışmanlığında, Birsen HUYYLU İLKAK tarafından hazırlanan *Diyetle Oluşturulan Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Hayvan Modelinde Beyaz Çayın Etkisi* adlı bu tez çalışması, 26/08/2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/~~oy çokluğuyla~~ başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Rezzan ALİYAZICIOĞLU	
Üye	: Prof. Dr. Adnan YILMAZ	
Üye	: Doç. Dr. Medeni ARPA	

ETİK BEYAN

Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Diyetle Oluşturulan Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Hayvan Modelinde Beyaz Çayın Etkisi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

26/08/2025

Birsen HUylU İLKAK

ÖN SÖZ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, günümüzde hızla artan bir sağlık sorunu olup etkili tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, diyetle oluşturulan NAFLD hayvan modelinde beyaz çayın ve EGCG'nin hastalık üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Yüksek lisans eğitimim süresince bana her konuda destek olan, güven veren, yol gösteren değerli danışmanım Prof. Dr. Adnan YILMAZ hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez sürecimin her aşamasında beni destekleyen Öğr. Gör. Dr. Sibel MATARACI KARAKAŞ'a özellikle teşekkür ederim. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tolga MERCANTEPE'ye ve eğitimim süresince değerli bilgileriyle bizleri aydınlatan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Hülya KILIÇ'a, Prof. Dr. Yusuf TUTAR'a, Doç. Dr. Medeni ARPA'ya, Doç. Dr. Ayşegül SÜMER'e, Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAĞ'a ve Arş. Gör. Esra PINARBAŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar analizlerinde destekleri olan Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatih Şaban BERİŞ'e, manevi desteklerinden dolayı arkadaşım, ablam Arş. Gör. Dr. Sena ŞAHİN AKTURA'ya ayrıca teşekkür ederim. Önceki yüksek lisans eğitimimde bana çok şey katıp akademik çalışmalar yapma konusunda ilham kaynağım olan danışmanım Doç. Dr. Gözde YALÇIN ÖZKAT'a tekrar teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca başarılı olacağıma her zaman inanıp beni hep destekleyen canım babam Muhammet HUYLU'ya, varlıklarıyla hayatımı renklendiren annem Nurten HUYLU ve kardeşim Beyza HUYLU'ya, süreç boyunca stresimi çekip beni sakinleştiren sevgili eşim Murat İLKAK'a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

“Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: ÇİP-2024-1613” (“This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdogan University. Project Number: ÇİP-2024-1613”)

Birsen HUYLU İLKAK
RİZE/2025

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN	II
ÖN SÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
KISALTMALAR	IX
TABLolar LİSTESİ	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)	3
1.1.1. NAFLD Prevalansı ve Risk Faktörleri	3
1.1.2. NAFLD Patogenezi ve Patofizyolojisi	4
1.1.3. NAFLD Tedavi Yöntemleri.....	6
1.1.4. NAFL Hastalığında Biyokimyasal Parametreler.....	9
1.2. Beyaz Çay	11
1.3. EGCG	13
1.4. Diyetle Oluşturulan NAFLD Modelleri	15
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	17
2.1. Materyal	17
2.1.1. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Markaları	17
2.1.2. Beyaz Çay Numunelerinin Temini	17
2.1.3. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasallar ve Markaları	17
2.1.4. Çalışmalarda Kullanılan Ticari Kitler ve Markaları.....	18
2.1.5. Deney Hayvanları.....	18
2.1.5.1. Etik Kurul	19
2.2. Yöntem	19
2.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	19
2.2.2. Deneysel Uygulamalar	20

2.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması.....	21
2.2.4. Biyokimyasal Tayin İşlemleri.....	22
2.2.4.1. Serum Biyokimya Analizleri	22
2.2.4.2. Karaciğer Dokularının Homojenizasyonu	22
2.2.4.3. Dokuda TBARS (MDA) Seviyelerinin Belirlenmesi	22
2.2.4.4. Dokuda Toplam Tiyol (TT) Gruplarının Belirlenmesi	23
2.2.4.5. Doku TNF- α , MMP-9, IL-1 β ve GLP-1 Seviyelerinin Belirlenmesi	24
2.2.4.5.1. Doku Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) Seviyesi Tayini	24
2.2.4.5.2. Doku İnterlökin-1 β (IL-1 β) Tayini.....	25
2.2.4.5.3. Doku Matriks Metaloproteinaz-9 (MMP-9) Tayini	26
2.2.4.5.4. Doku Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Seviyesinin Tayini	27
2.2.4.6. Doku Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) Enzim Aktivitesi Tayini.....	27
2.2.5. Histopatolojik Analizler	27
2.2.5.1. İmmünohistokimyasal (IHC) Analiz	28
2.2.5.2. Semi-kantitatif Analiz.....	29
2.2.6. İstatistiksel Analiz	30
2.3. Bulgular.....	31
2.3.1. Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlığı Değişimi	31
2.3.2. Serum Biyokimya Analiz Sonuçları	31
2.3.2.1. AST Tayini Sonuçları.....	31
2.3.2.2. ALT Tayini Sonuçları.....	32
2.3.2.3. ALP Tayini Sonuçları.....	33
2.3.2.4. Total Kolesterol (TK) Tayini Sonuçları	34
2.3.2.5. Trigliserit (TG) Tayini Sonuçları	35
2.3.3. Karaciğer Doku Analiz Sonuçları.....	37
2.3.3.1. TBARS Tayini Sonuçları	37
2.3.3.2. Toplam Tiyol Grupları Tayini Sonuçları.....	37
2.3.3.3. MMP-9 Tayini Sonuçları	38
2.3.3.4. TNF- α Tayini Sonuçları.....	39
2.3.3.5. IL-1 β Tayini Sonuçları.....	39

2.3.3.6. GLP-1 Tayini Sonuçları	40
2.3.4. Doku DPP-4 İnhibisyon Sonuçları	41
2.3.5. Histopatolojik Analiz Bulguları.....	42
2.3.5.1. İmmünohistokimyasal Bulgular	45
2.3.5.1.1. Kaspaz-3 Primer Antikoru	45
2.3.5.1.2. 8-OHdG Primer Antikoru	47
2.3.5.1.3. NF-K β /p65 Primer Antikoru	49
3. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	52
KAYNAKÇA	59
ETİK KURUL KARARI	73



Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya
Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi
Danışman : Prof. Dr. Adnan YILMAZ
Hazırlayan : Birsen HUYLU İLKAK
Yıl : 2025
Sayfa Sayısı : 73

ÖZET

**DIYETLE OLUŞTURULAN NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
HAYVAN MODELİNDE BEYAZ ÇAYIN ETKİSİ**

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya genelinde giderek artan sıklığı, kompleks patogenezi ve etkili farmakolojik tedavi seçeneklerinin bulunmaması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın gelişiminde insülin direnci, obezite, lipotoksiste, bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler ve oksidatif stres gibi faktörler rol oynamaktadır.

Bu çalışmada, *Wistar Albino* erkek sıçanlarda metiyonin-kolin eksik (MCD) diyet ile NAFLD modeli oluşturulmuş, beyaz çay ve beyaz çayın baskın kateşini olan epigallokateşin-3-gallat'ın (EGCG) iyileştirici etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma; her biri 7 hayvandan oluşan dört grup olacak şekilde düzenlenmiştir: Kontrol, NAFLD, NAFLD + Beyaz Çay (BÇ) ve NAFLD + EGCG. Beyaz çay ve EGCG'nin etkileri; serumda AST, ALT, ALP, total kolesterol, trigliserid; karaciğer dokusunda TNF- α , IL-1 β , GLP-1, MMP-9, TBARS, TT düzeyleri ile DPP-4 enzim aktivitesi ölçülerek değerlendirilmiştir. Ayrıca karaciğer dokusunda ışık mikroskobuyla hepatositler ve 8-OHdG, Kaspaz-3, NF- κ B/p65 immün pozitiviteleri incelenmiştir.

NAFLD grubuyla karşılaştırıldığında BÇ grubunda AST, ALT, ALP, TG seviyeleri önemli seviyede azalırken, EGCG grubunda TK seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. BÇ grubunda TK seviyeleri Kontrol ve NAFLD grubuna kıyasla önemli ölçüde artmıştır. NAFLD grubuna kıyasla EGCG ve BÇ gruplarında TBARS, TNF- α , IL-1 β seviyeleri düşmüş, TT seviyeleri yükselmiştir. Özellikle BÇ'nin lipid metabolizmasını düzenleyici ve antioksidan etkisi olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla NAFLD grubunda DPP-4 inhibisyonu anlamlı şekilde azalmış, EGCG ve BÇ uygulaması DPP-4 inhibisyonunu önemli derecede artırmıştır. Buna karşın, GLP-1 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. NAFLD grubunda hepatosit dejenerasyonunun ve 8-OHdG, Kaspaz-3, NF- κ B/p65 pozitifliği gösteren hepatositlerin arttığı, EGCG ve BÇ uygulamasıyla bu durumlarda iyileşme meydana geldiği belirlenmiştir.

Elde edilen bulgular, EGCG'nin ve Rize bölgesine özgü beyaz çayın NAFLD'de oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtları modüle ederek karaciğer hasarını azaltabileceğini ve bu doğal bileşiklerin potansiyel terapötik ajanlar olabileceğini göstermektedir. Beyaz çayın içerdiği polifenollerin sinerjik etkisi, beyaz çayın EGCG'ye kıyasla daha kapsamlı bir biyolojik etkinlik sunabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: NAFLD, DPP-4, Beyaz Çay, EGCG.

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Medical Biochemistry
Thesis Type : Master Thesis
Supervisor : Prof. Dr. Adnan YILMAZ
Author : Birsen HUYYLU İLKAK
Year : 2025
Pages : 73

ABSTRACT

**THE EFFECT OF WHITE TEA IN AN ANIMAL MODEL OF DIET-
INDUCED NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents a major public health concern worldwide due to its increasing prevalence, complex pathogenesis, and the lack of effective pharmacological treatment options. The development of the disease is influenced by multiple factors, including insulin resistance, obesity, lipotoxicity, alterations in gut microbiota, and oxidative stress.

In the present study, a NAFLD model was induced in male Wistar Albino rats using a methionine- and choline-deficient (MCD) diet, and the therapeutic effects of white tea and its predominant catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), were evaluated. The study design consisted of four groups, each comprising seven animals: Control, NAFLD, NAFLD + White Tea (WT), and NAFLD + EGCG. The effects of white tea and EGCG were assessed by measuring serum levels of AST, ALT, ALP, total cholesterol (TC), and triglycerides (TG); hepatic levels of TNF- α , IL-1 β , GLP-1, MMP-9, TBARS, and total thiols (TT); as well as DPP-4 enzyme activity. In addition, for histological and immunohistochemical analyses, liver tissue was examined under light microscopy to assess hepatocytes and to detect the immunopositivity of 8-OHdG, Caspase-3, and NF- κ B/p65.

Compared with the NAFLD group, the WT group demonstrated significant reductions in AST, ALT, ALP, and TG levels, whereas the EGCG group exhibited a marked decrease in TC levels. Interestingly, TC levels were significantly elevated in the WT group compared with both the Control and NAFLD groups. Relative to NAFLD, both EGCG and WT treatment reduced TBARS, TNF- α , and IL-1 β levels, while increasing TT levels. Notably, white tea exerted pronounced lipid-regulating and antioxidant effects. DPP-4 inhibition was significantly reduced in the NAFLD group compared with controls, whereas treatment with EGCG and WT markedly enhanced DPP-4 inhibition. However, no significant intergroup differences were observed in GLP-1 levels. Histological evaluation revealed hepatocellular degeneration and increased positivity for 8-OHdG, Caspase-3, and NF- κ B/p65 in the NAFLD group, all of which were ameliorated by EGCG and WT treatment.

Collectively, these findings indicate that EGCG and white tea specific to the Rize region may attenuate liver injury in NAFLD by modulating oxidative stress and inflammatory responses. The synergistic effects of polyphenols present in white tea suggest that, compared to EGCG alone, white tea may exert broader and more comprehensive biological activity, highlighting its potential as a natural therapeutic agent in NAFLD.

Keywords: NAFLD, DPP-4, White Tea, EGCG.

KISALTMALAR

8-OHdG	:	8-hidroksi-2'deoksiguanozin
BÇ	:	Beyaz çay
CCR2	:	C-C kemokin reseptörü tip 2
CG	:	Kateşin gallat
ÇAYKUR	:	Çay İşletmeleri Genel Müdürlüğü
ÇİP	:	Çay İhtisas Projesi
dk	:	Dakika
DNL	:	De novo lipogenez
DPP-4	:	Dipeptidil peptidaz-4
DTNB	:	5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit)
EC	:	Epikateşin
ECG	:	Epikateşin gallat
EGCG	:	Epigallo kateşin-3-gallat
ELISA	:	Enzime Bağlı İmmünosorban Yöntem
FFA	:	Serbest yağ asidi
FXR	:	Farnesoid X reseptörü
GIP	:	Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid
GLP-1	:	Glukagon benzeri peptit-1
GSH	:	İndirgenmiş glutatyon
HCC	:	Hepatoselüler karsinom
HFD	:	Yüksek yağlı diyet
IKK β	:	Nükleer Faktör Kappa-B İnhibitör Kinaz-beta
IL-1 β	:	İnterlökin-1 beta
IR	:	İnsülin direnci
JNK	:	c-Jun N-terminal kinaz
kg	:	Kilogram
MAFLD	:	Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
MASH	:	Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre

Na ₂ HPO ₄	:	Sodyum hidrojen fosfat
NAFL	:	Non alkolik yağlı karaciğer
NAFLD	:	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	:	Non alkolik steatohepatit
pg	:	Pikogram
PI3K	:	Fosfatidilinozitol 3-kinaz
PPAR	:	Peroksizom Proliferatör-Aktivasyonlu Reseptör
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
Rpm	:	Dakikadaki devir sayısı
RTEÜ	:	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
SGLT2i	:	Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri
TBARS	:	Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri
TCA	:	Trikloroasetik asit
TLR	:	Toll-like reseptörler
TNF- α	:	Tümör Nekroz Faktör-alfa
vd.	:	Ve devamı; ve diğerleri
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VLDL-TG	:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein içerisindeki trigliserit
vs.	:	Vesaire
μ g	:	Mikrogram
μ mol	:	Mikromol

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çay çeşitlerinin kateşin ve theaflavin içeriği	12
Tablo 2. Çalışmalarda kullanılan cihazlar	17
Tablo 3. Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler	18
Tablo 4. Çalışmalarda kullanılan ticari kitler	18
Tablo 5. Deneysel uygulama takvimi	21
Tablo 6. Karaciğer histopatolojik hasar skoru (LHDS).....	29
Tablo 7. İmmünohistokimyasal pozitiflik skoru	30
Tablo 8. Serum AST, ALT, ALP, TK ve TG değerleri	36
Tablo 9. Karaciğer doku parametreleri analiz sonuçları	41
Tablo 10. Histopatoloji skor sonuçları	45
Tablo 11. Semi-kantitatif analiz sonuçları.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Beyaz çay (Open AI, 2025)	11
Şekil 2. EGCG kimyasal yapısı (PubChem).....	14
Şekil 3. Oral gavaj uygulaması.....	21
Şekil 4. TBARS standart grafiği.....	23
Şekil 5. Toplam tiyol grupları standart grafiği.....	24
Şekil 6. TNF- α standart grafiği.....	25
Şekil 7. IL-1 β standart grafiği.....	26
Şekil 8. MMP-9 standart grafiği	26
Şekil 9. GLP-1 standart grafiği.....	27
Şekil 10. Sıçanların kilo değişimi.....	31
Şekil 11. Serum AST seviyeleri	32
Şekil 12. Serum ALT seviyeleri.....	33
Şekil 13. Serum ALP seviyeleri.....	34
Şekil 14. Serum TK seviyeleri.....	35
Şekil 15. Serum TG seviyeleri.....	36
Şekil 16. Doku TBARS seviyeleri.....	37
Şekil 17. Doku TT grupları seviyeleri	38
Şekil 18. Doku MMP-9 seviyeleri.....	38
Şekil 19. Doku TNF- α seviyeleri.....	39
Şekil 20. Doku IL-1 β seviyeleri	40
Şekil 21. Doku GLP-1 seviyeleri.....	40
Şekil 22. Karaciğer dokusunda DPP-4 inhibisyon oranları	41
Şekil 23. NAFLD modeli sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin temsili ışık mikroskobu görüntüleri.....	43
Şekil 24. NAFLD modeli sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin Masson Trikom boyası ile boyanmış temsili ışık mikroskobu görüntüleri.....	44
Şekil 25. NAFLD modeli oluşturulmuş sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilerek elde edilen temsili ışık mikroskobu görüntüleri (x40 büyütme)	46

Şekil 26. NAFLD modeli uygulanmış sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin, 8-OHdG primer antikoru ile inkübe edilerek elde edilen temsili ışık mikroskobu görüntüleri (x40 büyütme).....	48
Şekil 27. NAFLD modeli uygulanmış sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin, NF-κB/p65 primer antikoru ile inkübe edilerek elde edilen temsili ışık mikroskobu görüntüleri (x40 büyütme).....	50



GİRİŞ

Alkole bağılı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde yağ birikimi ile karakterize, alkol kullanımına bağılı olmayan yaygın ve ilerleyici seyirli bir metabolik hastalıktır (Muthiah ve Sanyal, 2020; Le vd., 2022). Son yıllarda yapılan çalışmalar, NAFLD'nin küresel prevalansının yaklaşık %30–32 düzeyinde olduğunu ortaya koymakta ve bu oran, NAFLD'yi dünyadaki en yaygın kronik karaciğer hastalığı konumuna taşımaktadır (Targher vd., 2024). Mevcut eğilimlerin devam etmesi hâlinde, 2030 yılına kadar birçok bölgede NAFLD prevalansında belirgin artış beklenmektedir. Bu durum, hastalığın yalnızca bireysel değil, aynı zamanda küresel düzeyde de önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir (Estes vd., 2018). Dolayısıyla, NAFLD'ye yönelik farkındalığın artırılması ve hastalığın tüm yönlerini kapsayan etkili, bütüncül stratejilerin geliştirilmesi gereklidir.

NAFLD, sadece karaciğerle sınırlı kalmayan, sistemik insülin direnci (IR) ve buna bağılı metabolik bozuklukların etkisiyle şekillenen, çok sistemli bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom gibi karaciğerle ilişkili komplikasyonların yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, kronik böbrek hastalığı ve bazı ekstrahepatik kanserlerle de ilişkilidir (Targher vd., 2021; Adams vd., 2017). Bu bağlamda, NAFLD'nin erken dönemde tanınması ve müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır.

NAFLD'nin tanım ve sınıflandırmasında da önemli gelişmeler yaşanmıştır. 2023 yılında, üç büyük uluslararası karaciğer derneği, “NAFLD” terimi yerine “metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)” ifadesinin kullanılmasını önermiştir. Aynı şekilde, “alkolsüz steatohepatit” terimi de “metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH)” olarak güncellenmiştir. Literatürdeki epidemiyolojik veriler, NAFLD ile MASLD tanımları arasında yüksek düzeyde örtüşme olduğunu göstermektedir; NAFLD'li bireylerin yaklaşık %99'u MASLD kriterlerini karşılamaktadır (Targher vd., 2024).

NAFLD'nin oluşumunda ve ilerlemesinde etkili olan temel mekanizmalardan biri oksidatif strestir. Bu süreç, inflamasyon ve apoptoz gibi hücresel düzeyde önemli patolojik değişimlere yol açmaktadır. Oksidatif stresin baskılanmasında, antioksidan özellik gösteren doğal bileşiklerin potansiyel tedavi edici etkileri dikkat çekmektedir

(Tang vd., 2021). Bitkisel kaynaklı antioksidanların bu bağlamdaki rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır.

Çay, dünya genelinde en yaygın tüketilen içeceklerden biridir. Özellikle çay bitkisinin tomurcuklarından minimal işleme ile elde edilen beyaz çay, yüksek fenolik içerikli yapısıyla dikkat çekmektedir. Beyaz çay, yeşil ve siyah çaya göre daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olmasıyla öne çıkmakta, bu özelliği ile potansiyel koruyucu ve terapötik etkiler sunmaktadır (Li vd., 2022). Ancak, literatür taramasında Türkiye’de üretilen beyaz çayın NAFLD üzerine etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca beyaz çayın etkisinin, tüm fitokimyasal içeriğiyle birlikte mi yoksa en baskın kateşin türü olan epigallokateşin-3-gallat (EGCG) üzerinden mi daha etkin olduğu da henüz netlik kazanmamıştır.

Bu çalışmada, özel bir diyetle oluşturulan sıçan NAFLD modelinde, beyaz çay ve EGCG’nin karaciğer üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Tedavi sürecinde, normal diyetle beslenen hayvanlara gavaj yoluyla beyaz çay infüzyonu ve EGCG uygulanarak, her iki ajanın karaciğer hasarı üzerine olan etkileri biyokimyasal ve histopatolojik parametreler açısından incelenmiştir. Çalışmanın sonunda elde edilecek bulgularla, beyaz çayın ve EGCG’nin NAFLD’ye karşı tedavi edici potansiyeli ortaya konmuştur. Bununla birlikte, çalışmanın yalnızca bilimsel değil, ekonomik yönü de bulunmaktadır. Rize’de üretilen beyaz çayın sağlık alanındaki potansiyel etkilerinin gösterilmesi, bu ürüne olan ilginin artmasına katkı sağlayabilir. Böylelikle hem halk sağlığına hem de çay sektörüne yönelik ekonomik katma değer oluşturulması mümkün olacaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)

1.1.1. NAFLD Prevalansı ve Risk Faktörleri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, günümüzde küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmakta ve sağlık sistemleri üzerinde artan bir yük oluşturmaktadır (Younossi vd., 2018). NAFLD'nin küresel prevalansı, 2005 öncesinde %25,5 iken, 2016 sonrasında %37,8'e yükselmiş ve 2021'e kadar yayımlanmış çalışmaları içeren bir meta-analize göre bu oran %32,4 olarak belirlenmiştir (Riazi vd., 2022). Başka bir meta-analiz, en yüksek NAFLD prevalansının Latin Amerika (%44,37) ile Orta Doğu ve Kuzey Afrika (%36,53) bölgelerinde görüldüğünü; bunu Güney Asya, Güneydoğu Asya, Kuzey Amerika, Doğu Asya, Asya-Pasifik ve Batı Avrupa'nın izlediğini göstermiştir (Younossi vd., 2023). Türkiye özelinde, 2021 yılında dispepsi nedeniyle başvuran 909 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) prevalansı %45,5 olarak saptanmıştır (Yılmaz vd., 2021). Global Burden of Disease Study 2019 (GBD-2019) verilerine dayanarak, Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde 141,51 milyon NAFLD/MAFLD vakası bulunduğu öngörülmekte; bu sayıların en yüksek olduğu ülkeler arasında Mısır (25,71 milyon), Türkiye (23,33 milyon) ve İran (19,85 milyon) yer almaktadır (Huang vd., 2025).

NAFLD'nin ilerleyici formu olan non-alkolik steatohepatit (NASH), hastaların yaklaşık %5-10'unda gelişmekte ve bu hastaların %30'unda daha ileri evrelerde fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) riski artmaktadır. Obezite, tip 2 diyabet, hiperglisemi ve metabolik sendrom gibi yaygın metabolik risk faktörleri, NAFLD gelişiminde temel rol oynamaktadır. Özellikle obez bireylerin %75'inden fazlasında karaciğer yağlanması görülürken, %24'ünde NASH, %3-11'inde ise siroz gelişebilmektedir (Goh ve McCullough, 2016).

Bu hastalığın ekonomik yükü de oldukça çarpıcıdır. ABD'de yıllık ekonomik etkisinin 103 milyar dolar, Birleşik Krallık, Almanya, Fransa ve İtalya'nın toplamında ise 35 milyar avro olduğu tahmin edilmektedir (Younossi vd., 2016). NAFLD; ABD, Fransa ve Birleşik Krallık'ta HCC'nin en hızlı artış gösteren nedeni hâline gelmiş olup,

küresel obezite salgınına paralel olarak NAFLD'ye bağlı HCC insidansının da artması beklenmektedir. Bu artışı önleyebilmek için, küresel düzeyde farkındalığı artıran ve metabolik risk faktörlerini hedefleyen stratejilere ihtiyaç vardır (Huang vd., 2021). Yeni araştırmalar, bağışıklık denetiminin bozulması, intestinal inflamasyon ve mikrobiyota dengesizliğinin NAFLD ile ilişkili tümör oluşumunda etkili olabileceğini göstermektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, NAFLD/MAFLD erkeklerde daha yaygın görülmektedir (Chen vd., 2021). Bu durumun, erkeklerdeki daha yüksek androjen düzeylerinden kaynaklandığı ve androjenlerin abdominal yağ birikimini artırabileceği öne sürülmüştür (Lonardo vd., 2019).

1.1.2. NAFLD Patogenezi ve Patofizyolojisi

NAFLD, dünya genelinde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biridir ve karaciğer hücrelerinde makroveziküler trigliserid birikimiyle karakterize hepatik steatozun, alkol kullanımı, ilaçlar veya bazı kalıtsal hastalıklar gibi ikincil nedenler olmaksızın gelişmesiyle tanımlanır (Younossi vd., 2018). NAFLD spektrumu, basit steatozdan ilerleyici NASH, fibrozis, siroz ve hepatoselüler HCC'ye kadar uzanır. NAFLD'nin inflamatuvar alt tipi olan NASH, yağlanmaya ek olarak hepatosit balonlaşması ve inflamasyon ile karakterizedir; fibrozis mevcut olabilir ya da olmayabilir (Chalasani vd., 2018). NASH genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, zamanla ciddi karaciğer hastalıklarına ve nakil ihtiyacına yol açabilir.

NAFLD'nin patogenezi, enerji fazlalığı, disfonksiyonel yağ dokusu, IR, sistemik inflamasyon ve hepatik lipit birikimi gibi birden fazla faktörün etkileşimini içeren çok evreli bir süreçtir (Younossi vd., 2016). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası ve safra asitleri gibi bileşenler de bu sürece katkı sağlamaktadır (Ascha vd., 2010). Özellikle kronik inflamasyon, hastalığın ilerlemesinde ve kardiyovasküler hastalıklar ile ekstrahepatik kanserlerin gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Bu bağlamda, antiinflamatuvar tedaviler MASLD/MASH yönetiminde önemli bir hedef haline gelmiştir (Tacke vd., 2023).

Başlangıçta, Day ve James (1998) tarafından öne sürülen “iki vuruş hipotezi”, NAFLD gelişiminde ilk vuruşun steatoz, ikinci vuruşun ise artan lipotoksisteye bağlı oksidatif stres olduğunu savunmuştur. Ancak bu model, hastalığın karmaşık moleküler yapısını tam olarak açıklayamamış ve daha sonra “çoklu paralel vuruş hipotezi” ile yer

değiştirmiştir (Tilg ve Moschen, 2010). Bu hipotez, diyet ve yaşam tarzı faktörleri, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, genetik ve epigenetik varyasyonlar, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum (ER) stresi, bağışıklık sistemi modülasyonları ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar gibi birçok etmenin eşzamanlı katkısını vurgulamaktadır.

NAFLD'de lipid birikimi; artmış lipoliz, diyetle fazla yağ alımı, serbest yağ asitlerinin (FFA) hepatik oksidasyonunun azalması, hepatik de novo lipogenezin (DNL) artışı ve VLDL-TG sekresyonunun azalması gibi mekanizmalarla ilişkilidir (Carreres vd., 2021; Fabbrini vd., 2008). FFA ve kolesterolün karaciğerde birikimi, mitokondriyal disfonksiyon ve ER stresine neden olarak TNF- α aracılı hepatosit hasarı ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu tetikler.

NAFLD'nin gelişimi genetik, çevresel ve metabolik faktörlerin etkileşimiyle şekillenmektedir. Obezite, tip 2 diyabet mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar, hastalığın başlıca risk faktörleri arasında yer almakta olup, bu bireylerde NAFLD prevalansı anlamlı derecede yüksektir (Chalasani vd., 2018; McPherson vd., 2015). İnsülin direnci, NAFLD'nin hem başlangıcında hem de progresyonunda anahtar patofizyolojik unsur olarak kabul edilmektedir. IR, hepatik DNL'yi artırırken, adipoz doku lipolizinin inhibisyonunu bozar ve sonuç olarak karaciğere daha fazla yağ asidi akışına yol açar (Bugianesi vd., 2010). Monosakkaritler (glukoz, fruktoz) ve adipoz dokudan salınan yağ asitleri, karaciğerde lipogenez için temel substratları oluşturur. IR'nin neden olduğu hiperinsülinemi, serum serbest yağ asidi düzeylerini artırarak hepatik trigliserit birikimini tetikler. Aynı zamanda lipojenik transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile DNL'yi uyarır ve fibrozis gelişiminde rol oynayan profibrotik sitokinlerin (örneğin bağ dokusu büyüme faktörü) ekspresyonunu artırır.

NAFLD, basit steatoz olarak değerlendirilirken, NASH hepatosit hasarı ve inflamasyon ile karakterize olup daha ilerleyici bir fenotipi temsil eder (Chalasani vd., 2018). Kronik enerji fazlalığı altında, karaciğerin metabolik kapasitesinin aşılması lipotoksisite, hücre ölümü ve fibrozis ile sonuçlanabilir (Nouredin vd., 2019). Zamanla kronik inflamasyonun sürmesi, siroz ve HCC gelişimine yol açabilir (Marengo vd., 2016).

Modern diyetlerdeki trans yağ asitleri ve fruktoz gibi içerikler, NAFLD'nin patogenezi tetikleyen önemli çevresel faktörlerdir. Bu bileşenlerin yüksek düzeyde alımı, hayvan modellerinde hepatik inflamasyon ve IR ile ilişkilendirilmiştir (Tetri vd., 2008). Benzer şekilde, insan çalışmalarında fruktozun yüksek oranda tüketimi de IR, inflamasyon ve fibrozis ile ilgili bulunmuştur (Abdelmalek vd., 2010; Stanhope vd., 2009).

Bağırsak mikrobiyotasının bozulması, artan yağ asidi üretimi, bağırsak geçirgenliğinde artış ve inflamatuvar yanıtların aktive olması yoluyla hastalığa katkıda bulunur (Kirpich vd., 2015). Ayrıca, adipositokinler (TNF- α , leptin, adiponektin), artmış FFA, mitokondriyal disfonksiyon ve bakteriyel endotoksin gibi faktörler hepatik inflamasyon ve fibrozis gelişiminde rol oynar (Tilg ve Diehl, 2000; Sanyal vd., 2001). FFA ve kolesterol, özellikle mitokondride biriktiğinde, TNF- α aracılığıyla oksidatif stresi ve ROS üretimini başlıca tetikleyen olarak “agresif” lipidler olarak tanımlanır (Marí vd., 2006). Bu tür lipidler, steatoz mevcut olmasa dahi inflamatuvar yanıtları başlatarak hastalığın erken evrelerinde hasarı tetikler.

Mitokondriler, hücrel homeostazın sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Ancak toksik lipidler, mitokondriyal fonksiyonları bozarak membran geçirgenliğinde artış, ROS oluşumu ve lipoapoptoza yol açar. Ayrıca, seramidler ve diaçilgliseroller gibi yağ asidi metabolitlerinin ER stresini ve apoptoza tetiklediği bildirilmiştir (Neuschwander-Tetri, 2010; Li vd., 2009). Sonuç olarak, oksidatif stres, steatozla ilişkili inflamasyon, hepatosit hasarı ve fibrozis ile NAFLD patogenezi önemli bir rol üstlenmektedir.

1.1.3. NAFLD Tedavi Yöntemleri

NAFLD günümüzde önerilen birincil tedavi yöntemi, yaşam tarzı değişikliklerini temel alır. Bu yaklaşım, özellikle kilo kaybı yoluyla insülin direncini, hepatik yağlanmayı ve inflamasyonu azaltmayı hedefler. Fruktoz tüketiminin sınırlandırılması, hastalık yönetiminde önemli bir yaşam tarzı bileşeni olarak önerilmektedir. Nitekim yüksek fruktoz alımının, NASH gelişimi ve fibrozis progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Abdelmalek vd., 2010). Ancak uzun vadeli uygulama zorlukları nedeniyle bu stratejilerin etkinliği sınırlı kalmaktadır. Bu bağlamda, NAFLD'nin yaygınlığı ve ilerleyici doğası göz önüne alındığında, daha

etkili ve güvenli farmakolojik ajanlara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Güncel olarak NAFLD/NASH için uluslararası ölçekte onaylanmış spesifik bir tedavi bulunmamakla birlikte, çeşitli patojenetik yolları hedefleyen terapötik ajanlara yönelik yoğun araştırmalar devam etmektedir.

NAFLD tedavisinde lipotoksisteyi azaltmaya yönelik stratejilerden biri, hepatik DNL'nin baskılanmasıdır. Bu süreçte merkezi rol oynayan transkripsiyon faktörü sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1C (SREBP1C)'nin inhibisyonu, yağ asidi sentezini sınırlayarak karaciğer yağlanmasını azaltabilir. Bu doğrultuda, farnesoid X reseptörü (FXR) agonisti olan obetikolik asidin, SHP1 (PTPN6) ekspresyonunu artırarak SREBP-1C düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Neuschwander-Tetri vd., 2015).

DNL'yi baskılamak için bir diğer yaklaşım, asetil-CoA karboksilaz gibi yağ asidi biyosentezinin anahtar enzimlerini inhibe etmektir. Bu tür moleküller, halen çeşitli klinik fazlarda değerlendirilmektedir. Ayrıca, glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) (eksenatid gibi) veya dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri gibi inkretin sistemini etkileyen ajanlar da substrat mevcudiyetini azaltarak hepatik lipogenezi sınırlayabilir (Brunt vd., 2015).

GLP-1 RA ve sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) gibi ajanların NAFLD hastalarında kullanımına ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Klinik çalışmalar, GLP-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1 RA) tip 2 diyabetli bireylerde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltabildiğini ve NASH hastalarında karaciğer histopatolojisini iyileştirebildiğini göstermiştir. (Newsome vd., 2021). Her iki ilaç grubu da henüz NAFLD için onaylanmamış olmakla birlikte, bazı meta-analizlerde, özellikle diyabetik NAFLD hastalarında karaciğer yağlanması ve metabolik parametrelerde olumlu etkiler sağladıkları rapor edilmiştir (Wong vd., 2021a; Wong vd., 2021b).

Adipoz doku kaynaklı FFA, hepatik lipid birikiminin ana kaynağıdır. Normal koşullarda insülin tarafından baskılanan lipoliz, IR durumunda kontrolsüz şekilde devam eder ve böylece NASH patogeneze katkı sağlar (Jacome-Sosa ve Parks, 2014; Musso vd., 2013; Ferramosca ve Zara, 2014). Yağ asitlerinin oksidatif yollara yönlendirilmesi, düzenli fiziksel aktivitenin metabolik sendrom üzerindeki iyileştirici etkilerini açıklamaktadır. Bu oksidatif yollar, farmakolojik ajanlarla da aktive

edilebilir. Bu kapsamda, peroksizom proliferatör-aktif reseptör (PPAR) ailesi önem taşımaktadır. PPAR α karaciğerde, PPAR δ ise kas dokusunda yağ asidi oksidasyonunu artırır. PPAR α/δ dual agonisti olan elafibranoz'un, NASH şiddetini azaltma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Ratziu vd., 2016). Benzer şekilde, GFT505 olarak bilinen PPAR α/δ agonisti de klinik araştırmalarda değerlendirilmektedir.

Doymuş yağ asitlerinin karaciğer hücrelerine etkisi, ER stresini tetikleyen katlanmamış protein yanıtı (UPR) üzerinden gerçekleşmektedir. UPR, protein sentezinin baskılanması, katlanma kapasitesinin artırılması ve gerektiğinde apoptozun tetiklenmesi gibi adaptif yanıtları içerir. UPR'nin ana düzenleyicilerinden biri olan XBP-1'in, PI3K/insülin sinyal yolu ile etkileşime girerek hücrel yanıtları modüle ettiği gösterilmiştir (Puri vd., 2009). UPR ayrıca c-Jun N-terminal kinaz (JNK) gibi inflamatuvar ve apoptozla ilişkili kinazların aktivasyonunu da tetikler. Hayvan modellerinde UPR'nin inaktivasyonunun, steatoz ve steatohepatit gelişimini azalttığı gözlemlenmiştir (Winnay vd., 2010).

TNF- α aracılı inflamasyonu hedef alan terapötik yaklaşımlar da NAFLD tedavisinde incelenmiştir. Örneğin, anti-TNF antikoru ve TNF- α ekspresyonunu baskılayan metformin, insülin dirençli ob/ob fare modellerinde steatozu geriletmediği rapor edilmiştir (Lin vd., 2000).

Profilaktik tedaviler açısından doğal ürünler dikkat çekici potansiyele sahiptir. Özellikle bitkisel kaynaklı fitokimyasallar, antioksidan özellikleri nedeniyle alternatif/yardımcı tedavi olarak giderek daha fazla tercih edilmektedir. Ancak bu bileşiklerin çoğu yeterince araştırılmadığından veya klinik onay almadığından doğrudan tedavide kullanım alanı bulamamaktadır (Ju vd., 2016). Fitokimyasalların biyolojik etkileri, serbest radikal temizleme kapasiteleriyle yakından ilişkilidir ve bu özellikleri, antioksidan potansiyellerinin temel belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Hastalığın patogenezinde rol oynayan farklı moleküler yollara müdahale eden tedavi yaklaşımları, NAFLD/NASH için potansiyel hedefler olarak öne çıkmaktadır. Bu çerçevede, çalışmamızda EGCG ve beyaz çayda bulunan diğer fitokimyasalların bu reseptörler ve yollarla etkileşim potansiyeli incelenmiştir.

1.1.4. NAFL Hastalığında Biyokimyasal Parametreler

Hastalığın tanı ve tedavi takibine yönelik araştırmalarda çeşitli biyokimyasal parametreler ön plandadır. ALT yüksekliği, ilerleyici NAFLD veya NASH tanısında yaygın olarak bildirilen biyokimyasal belirteçlerden biridir. Bununla birlikte, normal ALT düzeylerinin varlığı NASH tanısını dışlamamaktadır. NAFLD hastalarının çoğu asemptomatiktir ve genellikle başka nedenlerle yapılan görüntüleme incelemeleri sırasında tesadüfen saptanan hepatik steatoz veya karaciğer enzim yüksekliği ile tanı alırlar. Bu hastalarda ALT seviyeleri genellikle 40–250 IU/L arasında olup, ALT düzeyleri AST'den daha yüksek seyretmektedir (Verma vd., 2013). ALT düzeyinin bu aralığın ötesine geçmesi, altta yatan farklı patolojilerin araştırılmasını gerektirir. Ayrıca, bazı olgularda alkalen fosfataz (ALP) artışı da gözlemlenebilir (Wong vd., 2021b). Ancak karaciğer enzim düzeylerindeki yükselmenin NAFLD'ye özgü olmadığı ve bu bulgulara sahip tüm hastaların viral hepatit, alkol kullanımı ya da hepatotoksik ilaçlara bağlı karaciğer hasarı açısından da değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Zira normal enzim düzeylerine sahip bireylerde dahi klinik olarak anlamlı karaciğer hastalığı mevcut olabilir. Bu nedenle, yalnızca karaciğer enzimlerine dayanarak NAFLD tanısı koymak yetersiz kalmaktadır.

İnvaziv olmayan skorlama sistemleri, karaciğer biyopsisine gerek kalmadan fibrozis derecesinin tahminine olanak tanımaktadır. Bu bağlamda, en sık kullanılan yöntemler NAFLD Fibrozis Skoru ve Fibrozis-4 (FIB-4) indeksidir (Machado ve Cortez-Pinto, 2013). NAFLD'ye özgü olarak geliştirilen NAFLD Fibrozis Skoru; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık glukoz bozukluğu ya da diyabet varlığı, AST/ALT oranı, serum albümin düzeyi ve trombosit sayısı gibi klinik parametreleri içeren bir formülle hesaplanmaktadır (Angulo vd., 2007).

Oksidatif stresin göstergesi olan biyobelirteçlerden glutatyon (GSH), serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasar sonucunda azalırken, malondialdehit (MDA) düzeyi artar. MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin lipit peroksidasyonu sonucu oluşan bir yan ürün olup, düzeyindeki artış oksidatif hasarın arttığını göstermektedir (Arauz vd., 2016).

MCD diyetle beslenen sıçan modellerinde, serum TNF- α düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (Palladini vd., 2019). Ayrıca, yüksek düzeyde matriks

metalloproteinaz 9 (MMP-9) ekspresyonu, basit steatozdan NASH'a ve daha ileri evrelerde HCC ya da siroza ilerlemeyle ilişkilendirilmiştir (Coilly vd., 2019).

Serin proteazlardan biri olan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4), birçok farklı substratı parçalayan çok işlevli bir enzimdir. DPP-4'ün obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkili olan NAFLD'nin patofizyolojisinde düzenleyici rol üstlendiği ileri sürülmektedir (Read vd., 2010; Stacey vd., 2003). DPP-4 düzeylerinin ve/veya aktivitesinin, bu hastalıkların patofizyolojisinde düzenleyici rol üstlendiği ileri sürülmektedir.

Bağırsak kaynaklı inkretin hormonları olan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP), DPP-4'ün substratları arasında yer alır. DPP-4, GLP-1'i yıkarak inaktif forma dönüştürmekte, bu durum da inkretinlerin insülin salgısını artırıcı etkilerini sınırlandırmaktadır. Antidiyabetik olarak kullanılan DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin) bu etkiyi önleyerek inkretin yanıtını uzatır (Nathan, 2007; Daniel ve Nauck, 2006).

DPP-4, sağlıklı bireylerin karaciğer dokusunda düşük seviyelerde eksprese edilirken, NAFLD hastalarında hem hepatik ekspresyonunun hem de plazma düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (Itou vd., 2013; Miyazaki vd., 2012; Baumeier vd., 2016). Nitekim, DPP-4 geni knock-out farelerin diyetle indüklenen obezite, hepatik steatoz ve IR'ye karşı korunduğu bildirilmiştir (Shirakawa vd., 2011). Bu koruyucu etkinin, PPAR- α yolunun aktivasyonu ve SREBP-1 yolunun baskılanması yoluyla hepatik lipid birikiminin azaltılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Stacey vd., 2003). DPP-4 aynı zamanda adipositlerde de eksprese edilmekte olup, obez bireylerde hem ekspresyonu hem de enzimatik aktivitesi anlamlı düzeyde artış göstermektedir. Bu artış, yağ dokusunda inflamasyon, IR ve obezite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. DPP-4 inhibitörü olan linagliptinin, hem yağ hem de karaciğer dokusunda makrofajları antiinflamatuvar fenotipe yönlendirdiği, bunun da makrofaj aracılı inflamasyonu ve IR'yi azalttığı bildirilmiştir (Zhuge vd., 2016). Ayrıca, DPP-4 eksikliği olan farelerde yüksek yağlı diyetle indüklenen kilo artışı ve IR'ye karşı koruyucu yanıt oluştuğu, linagliptin tedavisinin ise plazma DPP-4 aktivitesini anlamlı ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (Stacey vd., 2003). DPP-4, T hücrelerinin aktivasyonunda görev almakta ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebilmektedir. Sitagliptin aracılığıyla DPP-4 inhibisyonunun, periferik kan

mononükleer hücrelerinde TNF- α , TLR-2, TLR-4, JNK-1, IKK β ve CCR2 gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Makdissi vd., 2012).

1.2. Beyaz Çay

Çay (*Camellia sinensis*), Theaceae familyasına ait, nemli iklimlerde yetişen ve yaprakları ile tomurcuklarından farklı işleme yöntemleriyle siyah, yeşil ve beyaz gibi çeşitli formlarda elde edilebilen bir bitkidir. Beyaz çay (Şekil 1), çay bitkisinin henüz tam açmamış genç tomurcuklarından, minimal oksidasyon ve hassas bir işleme süreci ile elde edilir; minimal işleme tabi tutulması nedeniyle biyoaktif bileşenlerini büyük oranda korur ve bu özelliğiyle dikkat çeker (Salman ve Özdemir, 2018). Zengin fenolik bileşen içeriği sayesinde diğer çay türlerine kıyasla bazı yönlerden üstün özellikler sergilemektedir. Bu nedenle üretim miktarı az, maliyeti yüksek ve pazarda “premium” konumda bir üründür.



Şekil 1. Beyaz çay (Open AI, 2025)

Beyaz çayın sağlık üzerine olan etkileri, içeriğindeki kateşin bileşikleriyle ilişkilendirilmekte ve bu alandaki çalışmalar, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere birçok ülkede devam etmektedir. Kateşinler, çeşitli bitkilerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan, güçlü antioksidan özelliklere sahip fitokimyasal bileşiklerdir. Beyaz çay; epigallokateşin-3-gallat (EGCG), gallokateşin gallat (GCG),

gallokteşin (GC), epigallokteşin (EGC), epikateşin (EC), epikateşin gallat (ECG), kateşin (C) ve kateşin gallat (CG) gibi çeşitli kateşinleri içermektedir. Yapılan analizlerde beyaz çayda en yüksek oranda bulunan kateşin bileşiğinin yaklaşık %10 ile EGCG olduğu belirlenmiştir (Tenore, 2013). Bu bileşiğin, çay bitkisinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (Hilal ve Engelhardt, 2007).

EGCG, beyaz çayın baskın bileşeni olarak tanımlanmakta olup, yapılan kapsamlı analizlerde diğer çay türlerine kıyasla beyaz çayda en yüksek düzeyde bulunduğu raporlanmıştır (Tablo 1) (Zhao vd., 2011). EGCG'nin sağlık üzerindeki etkilerine dair bulgular oldukça dikkat çekicidir. Örneğin, yeşil çay tüketiminin, kateşin içeriği sayesinde, NAFLD riskini azaltabileceği yönünde meta-analiz bulguları mevcuttur (Yin vd., 2015). Ayrıca, EGCG tedavisinin, yüksek yağlı diyet (HFD) ile oluşturulan fare modellerinde obezite ve hepatik steatozun hafifletilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Bose vd., 2008).

Tablo 1. Çay çeşitlerinin kateşin ve theaflavin içeriği

Bileşik (mg/g)	Beyaz Çay	Yeşil Çay	Siyah Çay
C	78.9±0.20	73.5±0.27	49.2±0.18
EC	7.47±0.36	10.3±0.56	5.03±0.68
ECG	29.4±0.55	3.04±0.08	10.1±0.29
EGC	15.1±0.51	16.3±0.46	4.1±0.62
EGCG	106±2.91	64.0±0.84	12±0.51
GC	9.06±0.66	3.79±0.28	8.59±0.94
CG	15.1±2.23	7.01±1.16	2.9±1.52
TTF	-	-	8.01±0.45

C:(+)-kateşin; EC: (-)-epikateşin; ECG: (-)-epikateşin 3-gallat; EGC:(-)-epigallokteşin; EGCG: (-)-epigallokteşin 3-gallat; GC:(-)-gallokteşin; CG: (-)-kateşin gallat; TTF (toplam teaflavin)

Son yıllarda, reaktif oksijen türlerinin; oksidatif hasar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörodejeneratif bozukluklar ve çeşitli kanser türlerinin gelişiminde rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu bağlamda çay kaynaklı antioksidanların, endojen savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif stres aracılı hastalıkların başlangıcını ve ilerleyişini önlemede önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir. Çayın antioksidan, antiinflamatuvar,

immünomodulator, antikanser, kardiyovasküler koruyucu, anti-diyabetik, anti-obezite ve hepatoprotektif etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (Tang vd., 2019; Li vd., 2022; Mataracı Karakaş, 2024).

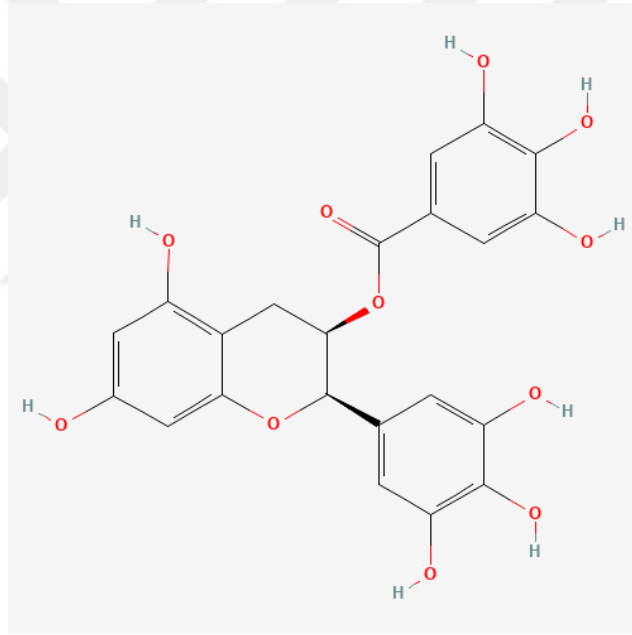
Beyaz çayın içeriğinde bulunan fenolik bileşiklerin güçlü antioksidan aktiviteleri sayesinde kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, cilt hastalıkları, kemik ve diş gelişimi gibi sağlık durumlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hinojosa-Nogueira vd., 2021). Ayrıca, beyaz çaydaki flavonoidlerin kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, antioksidanların ise antibakteriyel ve antiviral etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Kateşinler ise kolesterol seviyelerinin düşürülmesinde etkili bileşikler olarak tanımlanmıştır (Wang vd., 2024).

Beyaz çay, dünya genelinde çok sayıda üretici ülke tarafından yetiştirilmekle birlikte, üretim ve ihracatta en büyük payı hâlen Çin elinde bulundurmaktadır. Avrupa kıtasında ekonomik ölçekte çay üretebilen nadir ülkelerden biri olan Türkiye, çay endüstrisinde rekabet gücünü artırmak için ürün çeşitliliğini genişletmeli, yüksek katma değerli özel çay türlerine yönelmeli ve beyaz çay üretiminde kendine özgü teknikler geliştirmelidir. Bu bağlamda, beyaz çayın hem iç pazarda hem de dış pazarda tanınırlığını artırmaya yönelik tanıtım, markalaşma ve tüketim teşvikleri, Türkiye'nin çay sektöründe sürdürülebilir büyüme sağlamasında belirleyici rol oynayacaktır. (Salman ve Özdemir, 2018). Klinik ve preklinik çalışmalarla beyaz çayın terapötik etkinliğinin kanıtlanması, hem sağlık odaklı ürün çeşitliliğinin artmasına hem de fonksiyonel gıda ihracatı yoluyla ekonomik katma değerın yükselmesine katkı sağlayacaktır.

1.3. EGCG

Çay bitkisinin, antiinflamatuvar ve antioksidatif etkileri aracılığıyla hem koruyucu hem de düzenleyici bir rol üstlendiği, bu etkilerin oluşumunda en önemli bileşenlerden birinin epigallocateşin gallat (EGCG) olduğu bildirilmektedir (Hilal ve Engelhardt, 2007). EGCG'nin, kanser profilaksisinde kemopreventif bir ajan olarak görev yapabileceği öne sürülmüştür (Fujiki vd., 2018; Chen vd., 2011a). Bunun yanı sıra, EGCG'nin tip 2 diyabet riskini ve kardiyovasküler komplikasyonları azaltan metabolik etkilerinin de bulunduğu belirtilmektedir (Zamora-Ros vd., 2014).

EGCG (Şekil 2), sekiz serbest hidroksil grubuna sahip tipik bir flavon-3-ol fenolik bileşik olup bu yapısal özellikleri sayesinde yüksek biyolojik aktivite ve çok yönlü biyolojik işlevler sergileme potansiyeline sahiptir. Yapılan çalışmalar, EGCG'nin bazı tanen bileşikleri dışında yaygın fenolik bileşikler arasında en yüksek serbest radikal temizleme kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymuştur (Cai vd., 2006). Ayrıca, EGCG'nin oksidatif stresi ve inflamasyonu baskıladığı, kan lipid ve glukoz düzeylerini düşürdüğü, gen ekspresyonunu ve moleküler sinyal yollarını düzenlediği de bildirilmiştir (Masuda vd., 2001; Khan vd., 2006; Wolfram vd., 2006; Bose vd., 2008; Tipoe vd., 2010). Bu çok yönlü biyolojik etkiler göz önünde bulundurulduğunda, EGCG'nin diyet bileşeni olarak önemli sağlık yararları sunduğu söylenebilir.



Şekil 2. EGCG kimyasal yapısı (PubChem)

Diyetle alınan EGCG takviyesinin, yüksek yağ alımına bağlı olarak gelişen hepatik steatozu azalttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Bose vd., 2008; Chen vd., 2011b). Nitekim, EGCG tedavisinin ardından karaciğerde trigliserit içeriğinin, toplam lipid miktarının ve karaciğer ağırlığının anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (Friedrich vd., 2012; Yu vd., 2009). Ancak mevcut çalışmaların çoğu, tek bir çay türüne veya belirli bir kateşin türüne odaklanmıştır.

1.4. Diyetle Oluşturulan NAFLD Modelleri

İnsanlarda NAFLD ve NASH patofizyolojisini ve klinik özelliklerini taklit edebilmek amacıyla çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. İdeal bir model, hastalığın etiyolojik, histopatolojik, moleküler (transkriptomik, proteomik) ve klinik özelliklerini yansıtmalı; aynı zamanda metabolik sendromla (obezite, IR, dislipidemi, tip 2 diyabet) ilişkili benzer risk faktörlerinden kaynaklanmalı ve steatoz, lobüler inflamasyon, hepatoselüler balonlaşma ile fibrozis gibi karakteristik histolojik bulguları içermelidir. Bununla birlikte, hastalığın ilerleyerek ileri evre fibrozise, siroza ve nihayetinde HCC'ye dönüşebilme kapasitesine sahip olması, sistemik inflamasyonu yansıtmaması ve aynı zamanda tekrarlanabilir, güvenilir, uygulanabilir ve maliyet açısından verimli olması beklenmektedir. Günümüzde sıçan ve fare modellerinde NAFLD/NASH geliştirmek amacıyla genetik modifikasyonlar, kimyasal ajanlar, özel diyetler veya bu yaklaşımların kombinasyonları kullanılmaktadır (Carreres vd., 2021).

Metiyonin ve kolin, lipit metabolizmasında görev alan metil grubu donörleri olup, hepatik yağ asidi oksidasyonu ve VLDL sentezi açısından kritik öneme sahiptir. Diyetle kolin eksikliği durumunda, metiyonin bu açığı telafi etmeye çalışsa da her iki bileşiğin eksikliği fosfolipit sentezinde bozulmalara, lipoprotein sekresyonunun azalmasına ve oksidatif stres ile ER stresine yol açmaktadır (Corbin ve Zeisel, 2012). MCD diyeti, bu etkileri nedeniyle NAFLD'nin hayvan modellerinde indüklenmesi açısından yaygın ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Carreres vd., 2021). Örneğin, 6–8 hafta süreyle MCD diyet ile beslenen *Sprague Dawley* sıçanlarında ileri derecede steatoz geliştiği, ancak inflamasyonun minimal olduğu, balonlaşma ve fibrozisin ise görülmediği bildirilmiştir (Arman vd., 2019; Canet vd., 2014). Benzer şekilde, *Wistar* sıçanlarında 13 haftalık MCD diyet uygulamasında da yalnızca steatoz belirgin bulunmuş; inflamasyon ve ilerleyici fibrozis saptanmamıştır (Weltman vd., 1996). MCD diyetin başlıca avantajı kısa sürede yoğun steatoz oluşturabilmesidir; buna karşın obezite ve metabolik sendrom gelişimini indüklememesi önemli bir sınırlılıktır. Sıçan türleri karşılaştırıldığında, *Wistar* sıçanlarının steatoza daha yatkın olduğu, karaciğer ağırlığında belirgin azalma göstermediği raporlanmıştır (Kirsch vd., 2003).

MCD diyetine benzer bir diğer yaklaşım, kolinden yoksun L-amino asit tanımlı diyet (CDAA) ile elde edilmektedir. Bu diyet, metiyonin içeriği daha düşük (%0.1)

olacak şekilde formüle edilmiştir. *Fisher 344* ve *Wistar* sıçanlarında 6–12 haftalık uygulamaları sonucunda şiddetli steatoz ve inflamasyon oluşmuş, ancak balonlaşma gibi NASH'e özgü histopatolojik değişiklikler gözlenmemiştir (Abe vd., 2019; Kanamori vd., 2017). Öte yandan, uzun süreli (40 hafta) CDAA diyeti uygulamaları, *Wistar* sıçanlarında ileri fibrozis ve adenom gelişimi ile birlikte %50 oranında HCC oluşumuna yol açmıştır (Kitade vd., 2006; Tamaki vd., 2013). Bu sonuçlar, CDAA diyetinin uzun dönem çalışmalar için daha uygun bir model sunduğunu göstermektedir.

Yüksek yağlı diyet (High-fat diet, HFD) modelleri ise özellikle insanlardaki NAFLD/NASH etiyojisini ve batı tarzı sağlıksız beslenme alışkanlıklarını yansıtmak amacıyla tercih edilmektedir. Bu tür diyetlerin karakteristik özelliği, günlük enerji alımının %45–75'lik kısmının yağlardan sağlanmasıdır. Örneğin, *Wistar* sıçanlarına 8 hafta süreyle %54 yağ içeren (ağırlıkça %50 iç yağ, %4 soya yağı) bir diyet verildiğinde reaktif oksijen türlerinde (ROS) belirgin artış gözlenmiştir (Vian vd., 2011). Farelerde %60 yağ içeren HFD uygulaması, 10–12 hafta sonunda steatoz, hiperlipidemi ve hiperinsülinemiye yol açarken; sıçanlarda bu değişikliklerin 7 hafta içinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (Emamat vd., 2019).

NAFLD modellemesinde fruktoz, sıklıkla yüksek yağ ve kolesterol içeriğiyle kombine edilerek kullanılır. Örneğin, *Wistar* sıçanlarında 7 haftalık yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı (HFHC) diyetle birlikte içme suyuna %15 fruktoz eklenmesi sonucunda obezite, steatoz, hepatosit hipertrofisi ve IR gelişmiş, ancak inflamatuvar bulgular sınırlı kalmıştır (Henkel vd., 2019).

Genel olarak değerlendirildiğinde, *Wistar* sıçanlarında NAFLD modeli oluşturmak için MCD temelli diyetlerin kısa sürede steatoz oluşturmaları, uzun vadede ise fibrozis ve hatta HCC gelişimi açısından potansiyel sunması nedeniyle tercih edilebilir olduğu görülmektedir. Bu modellerin avantajları ve sınırlılıkları göz önünde bulundurularak, çalışmanın hedeflerine en uygun hayvan modelinin seçilmesi preklinik araştırmalar açısından kritik önem taşımaktadır.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Markaları

Çalışmada kullanılan cihazlar ve ilgili marka bilgileri Tablo 2’de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışmalarda kullanılan cihazlar

Cihaz Adı	Markası
Soğutmalı santrifüj	Heraus 3SR+ Multifuge
Otomatik pipetler	Eppendorf, Socorex
Vorteks	Velp Scientifica
Distile su cihazı	Sartorius Arium 61316
Manyetik karıştırıcı	Wisestir Msh
Mikroplaka okuyucu	Thermo Multiscan Go
Mikroplaka yıkayıcı	Biotek EL X 50
-80 Derin dondurucu	Newbrunswick Scientfic
Çalkalamalı su banyosu	Uniterm
Homojenizasyon Cihazı	QIAGEN TissueLyser II
Hassas Terazi	Precisa XB 220A
Doku takip cihazı	Thermo Scientific, Shandon Citadel 2000
Doku gömme cihazı	Leica, EG1150 H ve EG1150 C
Mikrotom cihazı	Leica, RM2255
Doku boyayıcı	Leica, ST5020 Multistainer Bath Array
Işık mikroskobu	Olympus trioküler BX51 TF
Mikroskop kamera ataçmanı	Olympus DP72
Mikroplaka okuyucu	SpectraMax M5

2.1.2. Beyaz Çay Numunelerinin Temini

Bu çalışmada kullanılan beyaz çay (BÇ) örnekleri, 2022 yılı bahar döneminde Rize ilinden elde edilen sürgünlerden üretilmiş ve ÇAYKUR Genel Müdürlüğü tarafından sağlanmıştır.

2.1.3. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasallar ve Markaları

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve bunlara ait ticari markalar Tablo 3’te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Malzeme	Markası
Etanol	IsoLab/MERCK
Triklorasetik asit (TCA)	MERCK
Tiyobarbitürik asit (TBA)	MERCK
Redükte glutatyon (GSH)	Sigma-Aldrich
Ditiyobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB)	Sigma
Tri sodyum sitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$)	MERCK
Sodyum Karbonat (Na_2CO_3)	Sigma
Di sodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	HIMEDIA
Sodyum Dihidrojen Fosfat (NaH_2PO_4)	HIMEDIA
Potasyum Klorür (KCl)	HIMEDIA
Sodyum Klorür (NaCl)	MERCK
Asetik asit (CH_3COOH)	MERCK
Harris Hematoksilen	MERCK
Eozin-G	MERCK
EGCG	MERCK
Parafin	MERCK
Hidrojen Klorür (HCl)	MERCK

2.1.4. Çalışmalarda Kullanılan Ticari Kitler ve Markaları

Çalışmada kullanılan kitlerin üretici firmaları ve katalog numaraları Tablo 4'te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışmalarda kullanılan ticari kitler

Ticari Kit	Marka, Katalog No
TNF- α	A.B.T, ABT1060Ra
IL-1 β	A.B.T, ABT1074Ra
MMP-9	A.B.T, ABT2796Ra
GLP-1	Elabscience, E-EL-R3007
DPP-4	Cayman, 700210

2.1.5. Deney Hayvanları

Çalışmada, vücut ağırlığı 180-220 g olan, 12 haftalık 28 adet *Wistar Albino* ırkı erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Tüm sıçanlar deney süresince şeffaf polietilen kafeslerde barındırılmıştır. Beslenmeleri, *ad libitum* olacak şekilde sağlanan standart pelet yem ve musluk suyu ile desteklenmiştir. Hayvanlar, %55 ($\pm$ 5) bağıl nem oranına ve 23 ($\pm$ 2) °C sıcaklığa sahip, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık fotoperiyot uygulanan standart laboratuvar koşullarında

tutulmuştur. Cerrahi işlemlerden 12 saat öncesinden itibaren hayvanlara yem ve su verilmemiştir.

2.1.5.1. Etik Kurul

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 14.11.2023 tarihli ve 2023/46 sayılı kararı ile etik onay alındıktan sonra yürütülmüş olup, tüm süreçlerde etik ilkelere tam uyum sağlanmıştır. Deneysel uygulamalar; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP, Rize, Türkiye) tarafından "Çay İhtisas Projesi" (ÇİP) kapsamında, ÇİP-2024-1613 proje kodu ile desteklenmiştir. Laboratuvarda mevcut olmayanlar dışında, deneylerde kullanılan sarf malzemeler, kimyasallar, deney hayvanları ve analiz kitleri proje bütçesi kapsamında temin edilmiştir.

2.2. Yöntem

2.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Adaptasyon sürecinin ardından, tüm hayvanların ortalama vücut ağırlıkları eşitlenecek şekilde rastgele olarak dört deney grubuna ayrıldı. Her grupta 7 adet hayvan yer aldı.

- *Grup 1 – Kontrol Grubu (K):* Bu gruptaki sıçanlar, deney süresi boyunca standart laboratuvar yemi ve musluk suyuna *ad libitum* erişim sağlanarak beslendi. Hayvanlara 14 hafta boyunca normal diyet uygulandı.
- *Grup 2 – Tedavi Edilmemiş NAFLD Grubu (NAFLD):* Bu gruptaki hayvanlara, ilk 6 hafta boyunca MCD diyet verilerek NAFLD modeli oluşturuldu. Takip eden 8 hafta süresince normal diyete geçildi ve herhangi bir tedavi uygulanmadı.
- *Grup 3 – Beyaz Çay Uygulanan NAFLD Grubu (NAFLD+BÇ):* İlk 6 hafta boyunca MCD diyetiyle NAFLD modeli oluşturulan hayvanlara, sonraki 8

hafta süresince normal diyetek ek olarak 50 mg/kg/gün dozunda beyaz çay ekstresi, haftada 5 gün oral gavaj yoluyla uygulandı.

- *Grup 4 – EGCG Uygulanan NAFLD Grubu (NAFLD+EGCG):* Bu gruptaki hayvanlara da ilk 6 hafta MCD diyeti ile NAFLD modeli oluşturuldu. Ardından, 8 hafta boyunca normal diyetek ilaveten 5 mg/kg/gün dozunda EGCG, haftada 5 gün oral gavaj yoluyla verildi.

2.2.2. Deneysel Uygulamalar

Beyaz çay dozu, literatürde bildirilen verilere dayanarak 50 mg/kg/gün olarak belirlendi (Cui vd., 2012). Beyaz çay içeriğinin yaklaşık %10'unun epigallocateşin-3-gallat (EGCG) olduğu dikkate alınarak (Tenore, 2013; Mataracı Karakaş, 2024, Tablo 1), EGCG grubu için uygulanacak günlük doz, beyaz çaydan elde edilen EGCG miktarına eşdeğer olacak şekilde ayarlandı. Buna göre, her bir hayvan için 1 mg/mL konsantrasyonunda EGCG, distile suda (20°C) çözündürölerek günlük taze çözelti halinde hazırlandı ve oral gavaj yoluyla uygulandı. BÇ, her gün taze olarak hazırlandı. Hazırlama sürecinde, belirlenen miktardaki beyaz çay yaprakları kaynamış suya (85–90°C) ilave edilerek 10 dk boyunca manyetik karıştırıcıda üstü kapalı olarak demlendi. Demleme süresi tamamlandıktan sonra çay süzölldü, oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı, ardından hayvanlara oral gavaj yoluyla uygulandı (Şekil 3). Beyaz çay ve EGCG uygulanmayan gruplara, deneysel koşullarda oluşabilecek uygulama stresinin kontrolü amacıyla, eş zamanlı olarak oral gavaj yoluyla musluk suyu verildi. 14. haftanın sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edildi (Tablo 5).



Şekil 3. Oral gavaj uygulaması

Tablo 5. Deneysel uygulama takvimi

Grup	NAFLD Diyeti	Normal Diyet	Beyaz Çay (Gavaj)	EGCG (Gavaj)
K	-	14 hafta	-	-
NAFLD	İlk 6 hafta	Son 8 hafta	-	-
NAFLD+BÇ	İlk 6 hafta	Son 8 hafta	Son 8 hafta	-
NAFLD+EGCG	İlk 6 hafta	Son 8 hafta	-	Son 8 hafta

2.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Çalışma sonunda sıçanlar, ketamin (100 mg/kg, i.p.) ve rompun (10 mg/kg, i.p.) kombinasyonu ile anestezi altına alındı. Derin anestezi sağlandıktan sonra hayvanlar sakrifiye edildi ve intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, antikoagülan içermeyen tüplere transfer edildi ve fibrin oluşumunun tamamlanması amacıyla oda sıcaklığında yaklaşık 1 saat bekletildi. Bekleme süresinin ardından örnekler, 2-8°C’de, 3500 rpm’de 15 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum (süpernatant) örnekleri alikotlanarak ependorf tüplere aktarıldı ve biyokimyasal analizler yapılana kadar Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda bulunan -80°C derin dondurucuda saklandı. Analizlerin gerçekleştirileceği tarihten 24 saat önce, serum örnekleri -80°C’den çıkarılarak sırasıyla -20°C ve ardından +4°C sıcaklıkta kademeli olarak çözündürüldü. Çalışma günü

ise oda sıcaklığına getirilen serumlar, vorteks cihazı ile homojen hale getirilerek analizlere hazırlandı.

Anestezi altında sakrifiye edilen sıçanlardan alınan karaciğer dokusunun bir bölümü, %0,9'luk soğuk (+4°C) NaCl solüsyonu ile yıkandıktan sonra kurutma kâğıdı ile kurutuldu ve analizler gerçekleştirilene kadar -80°C sıcaklıkta saklandı. Karaciğer dokusunun diğer bir bölümü ise, histopatolojik ve immünohistokimyasal analizlerde kullanmak amacıyla %10'luk nötral formaldehit solüsyonuna fiks edildi.

2.2.4. Biyokimyasal Tayin İşlemleri

2.2.4.1. Serum Biyokimya Analizleri

Serum örneklerinde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfat (ALP), total kolesterol (TK) ve trigliserit (TG) düzeyleri, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda AU680 Beckman Coulter cihazında Beckman marka kitler kullanılarak analiz edildi.

2.2.4.2. Karaciğer Dokularının Homojenizasyonu

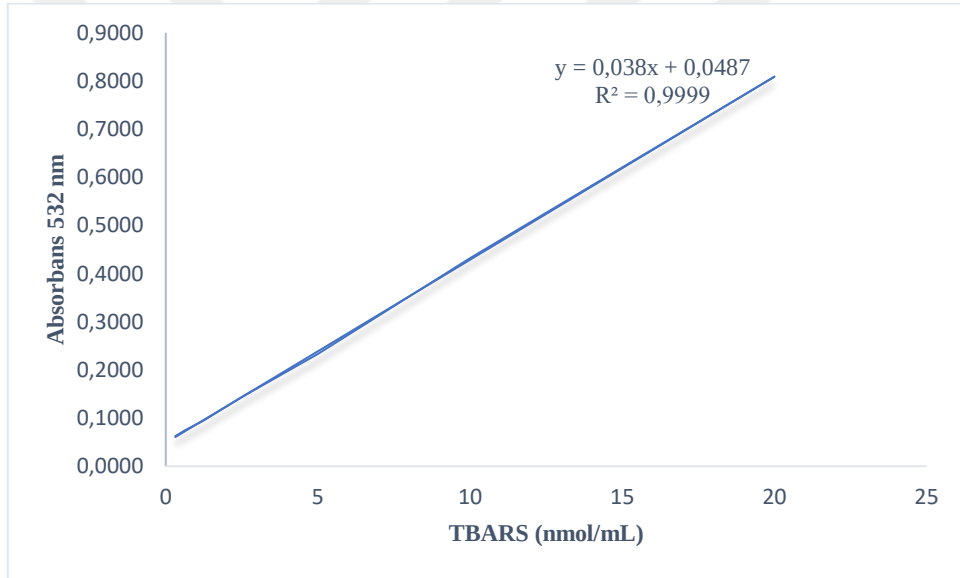
Homojenizasyon tamponu, 20 mM sodyum fosfat ve 140 mM potasyum klorür içerecek şekilde hazırlandı (pH 7.4) (Bertin Rojas vd., 2012). Karaciğer dokuları, soğuk homojenizasyon tamponu ile (pH 7.4) yıkandı ve yüzeydeki fazla sıvı uzaklaştırıldıktan sonra tartıldı. Her bir doku örneğine, doku ağırlığı (g): homojenizasyon tamponu hacmi (mL) = 1:9 oranında tampon eklendi. Dokular, QIAGEN TissueLyser II cihazı kullanılarak homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar, +4°C'de, 800 × g'de, 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatantlar, biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere ayrıldı.

2.2.4.3. Dokuda TBARS (MDA) Seviyelerinin Belirlenmesi

Lipit peroksidasyon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) tayini, Ohkawa vd'nin modifiye ettiği yöntemle gerçekleştirildi. Bu yöntemin temel prensibi, lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA)'in, tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek ısıtma

işlemi sonucunda pembe renkli bir kompleks oluşturmaya dayanmaktadır (Ohkawa vd., 1979).

Analiz sırasında standart çözeltilerden ve doku süpernatantlarından 200 µL alınarak her bir tüpe sırasıyla 50 µL %8,1'lik sodyum dodesil sülfat (SDS), 375 µL %20'lik asetik asit (pH 3,5) ve 375 µL %0,8'lik TBA çözeltisi eklendi. Tüm karışımlar vortekslenerek homojen hale getirildi ve ardından kaynar su banyosunda 1 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüpler oda sıcaklığında soğutulularak 750 × g'de, 10 dk santrifüj edildi. Oluşan pembe renkli kompleksin absorbanşı 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm sonuçlarına göre standart eğri oluşturuldu (Şekil 4) ve bu eğri kullanılarak numunelerdeki MDA konsantrasyonları hesaplandı. Bulgular, nmol/g doku olarak ifade edildi.



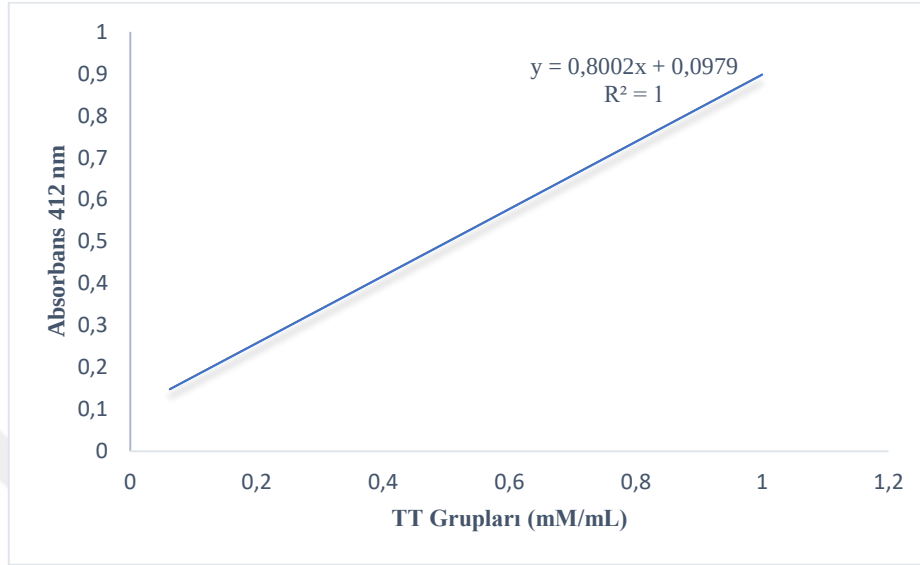
Şekil 4. TBARS standart grafiği

2.2.4.4. Dokuda Toplam Tiyo (TT) Gruplarının Belirlenmesi

Toplam tiyo (TT) gruplarının tayini, serbest sülfidril gruplarının Ellman reaktifi ile reaksiyona girerek sarı renkli bir kompleks oluşturmaya ve bu kompleksin spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır (Ellman, 1959).

Analiz sırasında, standart çözelti ve doku süpernatantlarından 25 µL örnek alınarak her bir tüpe sırasıyla 100 µL 3 M Na₂HPO₄ ve 25 µL DTNB reaktifi ilave edildi. Hafifçe çalkalanarak homojen hale getirilen karışımda oluşan sarı renkli kompleks, 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Elde edilen

değerler ile standart eğri (Şekil 5) oluşturularak örneklerdeki tiyol grubu konsantrasyonları belirlendi. Sonuçlar mM/g doku olarak ifade edildi.



Şekil 5. Toplam tiyol grupları standart grafiği

2.2.4.5. Doku TNF- α , MMP-9, IL-1 β ve GLP-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

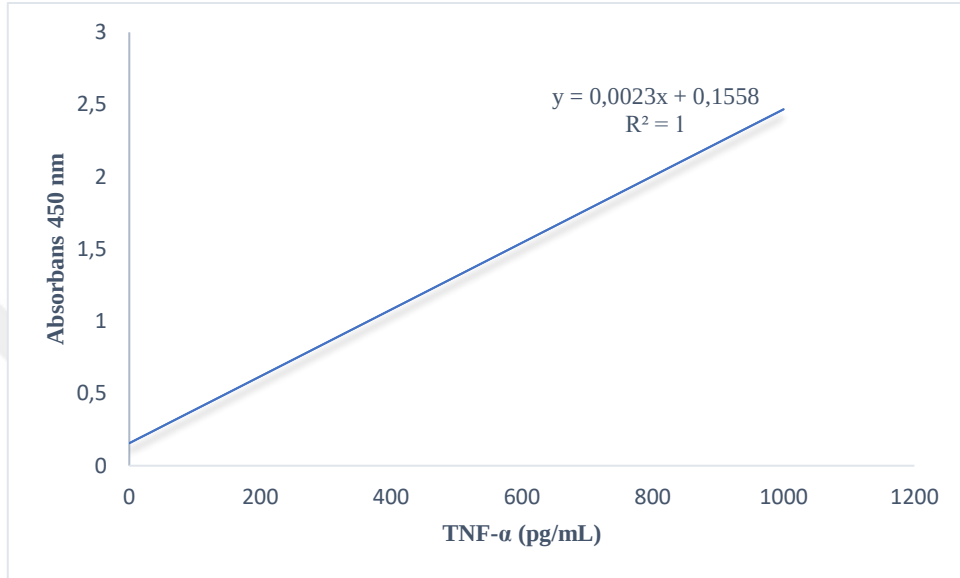
Analizlerde kullanılan kitler, sandwich tipi ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) prensibine dayanmaktadır. Kitlerde yer alan mikropłakanın kuyucukları, ölçümü yapılacak parametreye (TNF- α , MMP-9, IL-1 β ve GLP-1) özgü monoklonal antikorlarla önceden kaplanmıştır. Numuneler, mikropłakanın kuyucuklarına ilave edilerek bu antikorlarla özgül bağlanma sağlanmaktadır.

İnkübasyon ve yıkama adımlarının ardından eklenen substrat çözeltisi, bağlı olan enzim ile reaksiyona girerek mavi renkli bir kompleks oluşturur. Ardından reaksiyonu durdurma (stop) çözeltisi eklenmiş ve renk sarıya dönüşmüştür. Elde edilen renk yoğunluğu, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Numunelere ait optik dansite (OD) değerleri, her bir parametre için oluşturulan standart eğri ile karşılaştırılarak TNF- α , MMP-9, IL-1 β ve GLP-1 düzeyleri hesaplanmıştır.

2.2.4.5.1. Doku Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) Seviyesi Tayini

Doku TNF- α düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak belirlendi. Ölçümler, Rat TNF- α ELISA kiti (A.B.T., Katalog No: ABT1060Ra) aracılığıyla üretici firmanın

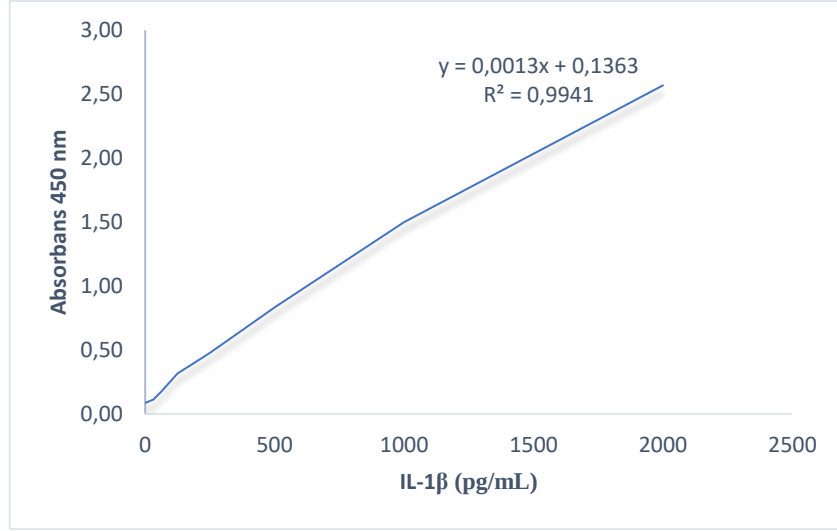
protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda oluşan renk yoğunluğu, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Elde edilen optik dansite (OD) değerleri, standart eğri (Şekil 6) kullanılarak değerlendirildi ve TNF- α konsantrasyonları pg/g doku biriminde hesaplandı.



Şekil 6. TNF- α standart grafiği

2.2.4.5.2. Doku İnterlökin-1 β (IL-1 β) Tayini

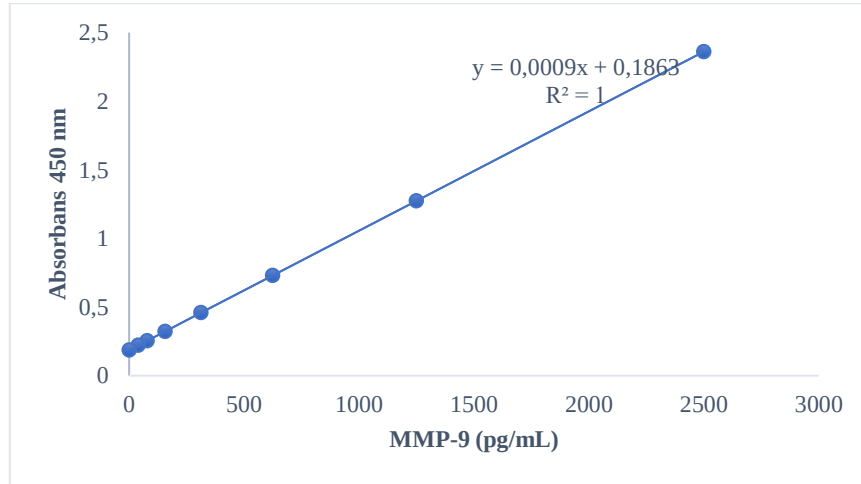
Doku IL-1 β düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Ölçümler, Rat IL-1 β ELISA kiti (A.B.T., Katalog No: ABT1074Ra) kullanılarak, üretici firmanın protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu sonucunda oluşan renk yoğunluğu, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Elde edilen optik dansite (OD) değerleri, standart eğri yardımıyla değerlendirilerek pg/g doku cinsinden hesaplanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. IL-1β standart grafiği

2.2.4.5.3. Doku Matriks Metaloproteinaz-9 (MMP-9) Tayini

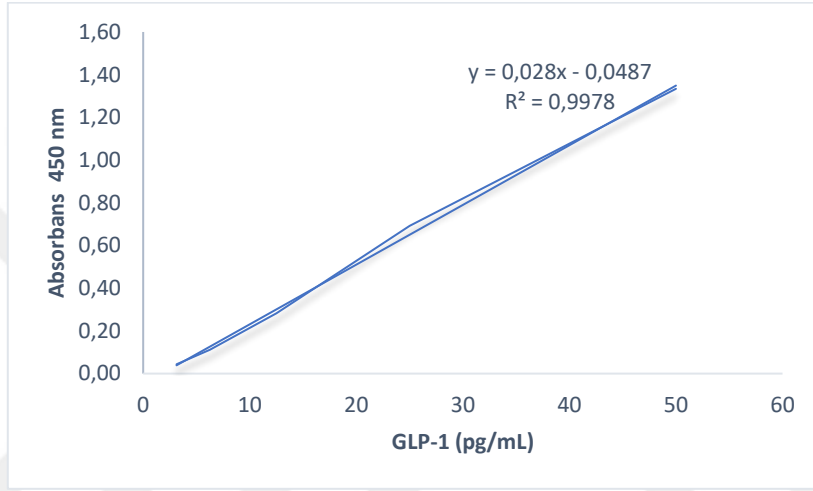
Doku MMP-9 düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Analizlerde, Rat MMP-9 ELISA kiti (A.B.T., Katalog No: ABT2796Ra) kullanılmış ve ölçümler üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu oluşan renk yoğunluğu, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş; elde edilen optik dansite (OD) değerleri, standart eğri (Şekil 8) yardımıyla değerlendirilmiştir. Sonuçlar, pg/g doku olarak ifade edilmiştir.



Şekil 8. MMP-9 standart grafiği

2.2.4.5.4. Doku Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Seviyesinin Tayini

Doku GLP-1 düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Ölçümler, Rat GLP-1 ELISA kiti (Elabscience, Katalog No: E-EL-R3007) ile, üretici firmanın protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu sonucunda oluşan renk yoğunluğu, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş; elde edilen optik dansite (OD) değerleri, oluşturulan standart eğri yardımıyla değerlendirilerek pg/g doku olarak hesaplanmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. GLP-1 standart grafiği

2.2.4.6. Doku Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) Enzim Aktivitesi Tayini

Karaciğer doku örneklerinde dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibisyon düzeyleri, Cayman marka DPP-4 inhibitör tarama kiti (Ürün No: 700210, USA) kullanılarak üretici talimatlarına uygun şekilde analiz edilmiştir. Analizlerde, 350–360 nm uyarma ve 450–465 nm emisyon dalga boyları kullanılarak floresan okuma yapılmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda, % inhibisyon oranları NAFLD grubuna referansla aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{[(\text{NAFLD grubu floresan değeri} - \text{Tedavi grubu floresan değeri}) / \text{NAFLD grubu floresan değeri}] \times 100}$$

2.2.5. Histopatolojik Analizler

Anestezi altında sakrifiye edilen *Wistar Albino* cinsi sıçanlardan elde edilen karaciğer dokuları, serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra yaklaşık 1.5 cm³ hacminde olacak şekilde hızla trimlenmiştir. Trimlenen doku örnekleri, fosfat tamponu ile

tamponlanmış %10'luk nötral formalin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) solüsyonu içerisinde 36–48 saat boyunca fiksasyona bırakılmıştır. Fiksasyonun ardından, doku örnekleri rutin histolojik doku takip protokolleri doğrultusunda, doku takip cihazı (Thermo Scientific, Citadel 2000, UK) kullanılarak işlenmiştir. Dehidratasyon işlemi sırasıyla %50, %70, %80, %90, %96 ve iki seri %100 etanol (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bunu takiben, dokular iki seri ksilol solüsyonunda (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) bekletilerek saydamlaştırılmıştır.

Dehidratasyon ve saydamlaştırma işlemlerinden sonra, karaciğer doku örnekleri yumuşak ve sert parafin (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) kullanılarak inklüzyon işlemine tabi tutulmuştur. Parafin infiltrasyonu tamamlanan dokular, doku gömme cihazı (Leica EG1155, Leica Biosystems, Germany) ile sert parafin kullanılarak doku gömme kasetlerine yerleştirilmiş ve bloklanmıştır. Oluşturulan parafin bloklardan *rotary mikrotom* (Leica RM2125RT, Leica Biosystems, Germany) aracılığıyla 4–4 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Elde edilen kesitler, Hematoksilen-Eozin (H&E) (Harris hematoksilen ve Eosin G, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ve Masson Trikrom (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) boyaları ile boyanmıştır. Boyanan doku kesitleri, ışık mikroskobu (Olympus BX51, Olympus Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak incelenmiş ve görüntüler Olympus DP74 kamera sistemi (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) ile dijital olarak kaydedilmiştir.

2.2.5.1. İmmünohistokimyasal (IHC) Analiz

Bu çalışmada apoptotik hepatositlerin belirlenmesi amacıyla Kaspaz-3 primer antikoru (Anti-Kaspaz-3 antibody [EPR18297], ab184787, Abcam, UK); reaktif oksijen türlerinin DNA üzerindeki hasarını saptamak için 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) antikoru (Anti-8-OHdG antibody [N45.1], ab48508, Abcam, UK); ve pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivitesini belirlemek amacıyla Nf-κB/p65 primer antikoru (Anti-NF-κB p65 antibody [E379], ab325367, Abcam, UK) kullanılmıştır. Primer antikolar ile inkübasyonun ardından, bu antikolarla uyumlu sekonder antikolarla inkübasyon gerçekleştirilmiştir. İmmünreaktivitenin gösterilmesi amacıyla, avidin-biotin-peroksidaz kompleksi (ABC) yöntemi, tam

otomatik IHC/ISH sistemi (Bond-Max, Leica Biosystems, Australia) kullanılarak uygulanmıştır.

İmmünohistokimyasal analizler için, karaciğer dokusuna ait parafin bloklardan alınan 1–2 µm kalınlığındaki kesitler, pozitif yüklü lamalar (Patolab, China) üzerine yerleştirilmiş ve deparafinizasyon işlemi uygulanmıştır. Boyanabilir sinyalin elde edilmesi için dokular üzerine diaminobenzidin (DAB) kromojen çözeltisi (Ultraview, Leica Biosystems, Germany) damlatılmış ve ışık mikroskobu ile gözlemlenebilir renkli sinyal oluşturulmuştur. Zıt (counterstain) boyama işlemi için kesitler Harris Hematoksilen (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ile boyanmış ve preparatlar mikroskopik değerlendirme için hazır hale getirilmiştir.

2.2.5.2. Semi-kantitatif Analiz

Karaciğer dokularına ait histopatolojik hasar değerlendirmesi, sıçan NAFLD modellerine uygun olarak yapılmıştır. Değerlendirme; steatoz, hepatositlerde mikroveziküler yağ birikimi, periportal inflamasyon ve fibrozis başlıkları altında gerçekleştirilmiş ve bu parametreler üzerinden Karaciğer Histopatolojik Hasar Skoru (LHDS) oluşturulmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Karaciğer histopatolojik hasar skoru (LHDS)

Şiddet	Yüzde %	Skor
	Steatoz	
Yok	≤5%	0
Hafif	≤25%	1
Belirgin	≤50%	2
Şiddetli	≤75%	3
	Mikrovezikül steatozu	
Yok	≤5%	0
Hafif	≤25%	1
Belirgin	≤50%	2
Şiddetli	≤75%	3
	İnflamasyon	
Yok	≤5%	0
Hafif	≤25%	1
Belirgin	≤50%	2
Şiddetli	≤75%	3
	Fibroz	
Yok	≤5%	0
Hafif	≤25%	1
Belirgin	≤50%	2
Şiddetli	≤75%	3

Kaspaz-3, 8-OHdG ve NF- κ B/p65 primer antikorları ile inkübe edilen karaciğer doku kesitlerinde, pozitif immünreaktivite gösteren hücre sayıları, Tablo 7’de belirtildiği şekilde değerlendirilmiştir. Her bir sıçana ait preparatta, rastgele seçilen 30 farklı alanda, çift kör yöntemle çalışan iki bağımsız histopatolog tarafından immünohistokimyasal (IHC) pozitiflik skoru hesaplanmıştır.

Tablo 7. İmmünohistokimyasal pozitiflik skoru

Şiddet	Açıklama	Skor
	İmmün pozitif hepatositler	
Yok	$\leq 5\%$	0
Hafif	$\leq 25\%$	1
Belirgin	$\leq 50\%$	2
Şiddetli	$\leq 75\%$	3

2.2.6. İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin analizi, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 18.0.1 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Deney gruplarındaki sıçan sayısının sınırlı olması nedeniyle, parametrik test varsayımlarını karşılamayan küçük örneklem büyüklüklerinde dahi güvenilir sonuçlar sağlayabilen nonparametrik testlerin kullanılması tercih edilmiştir. Biyokimyasal analizlerden elde edilen veriler, gruplar arası farklılıkların belirlenmesi amacıyla Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. Anlamlı farklılık saptanan durumlarda, hangi gruplar arasında fark bulunduğunu belirlemek üzere Mann-Whitney U testi ile post hoc analizler uygulanmıştır. Bulgular, ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] biçiminde raporlanmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler sonucunda elde edilen veriler, SPSS 18.0 istatistik yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin dağılım özelliklerini belirlemek amacıyla Shapiro–Wilk testi, Skewness-Kurtosis değerleri, Q-Q plot grafikleri ve Levene’s testi uygulanmıştır. Parametrik dağılım göstermeyen veriler, median $\pm$ standart sapma (minimum–maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel analizi için Mann–Whitney U testi ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli test kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

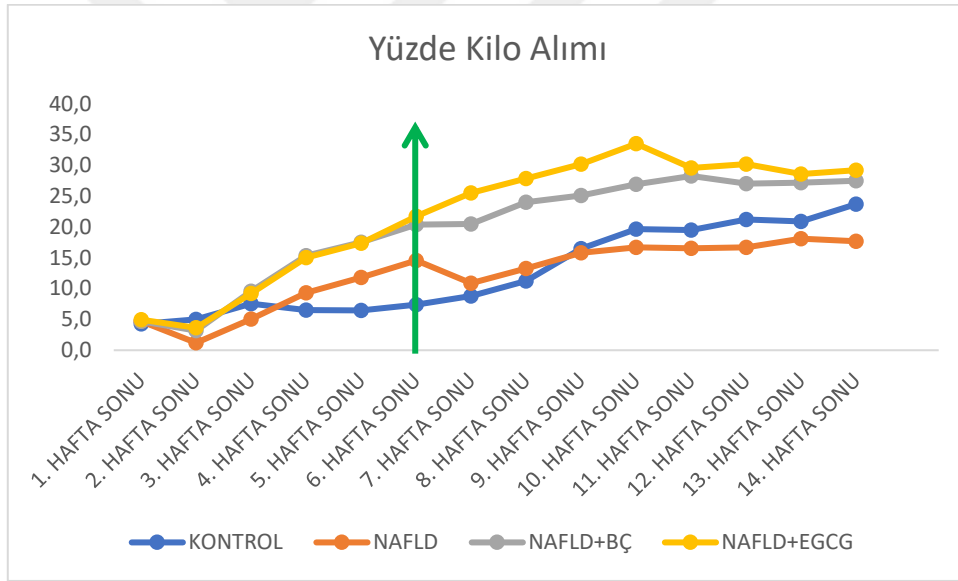
2.3. Bulgular

2.3.1. Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlığı Değişimi

Çalışmanın başlangıcında tüm gruptaki sıçanların ilk vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.734$). Çalışma süresince sıçanların vücut ağırlıkları haftalık olarak ölçülerek kaydedilmiştir (Şekil 10). Çalışma sonunda elde edilen son vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.303$).

Sıçanların vücut ağırlıklarındaki yüzdelik değişim;

% kilo alımı = (Son kilo-İlk kilo) / İlk kilo $\times$ 100 formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, yüzde kilo artışı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.519$).



Şekil 10. Sıçanların kilo değişimi

(Yeşil ok, BÇ ve EGCG uygulaması için diyet değişim ve gavaj başlama zamanını göstermektedir)

2.3.2. Serum Biyokimya Analiz Sonuçları

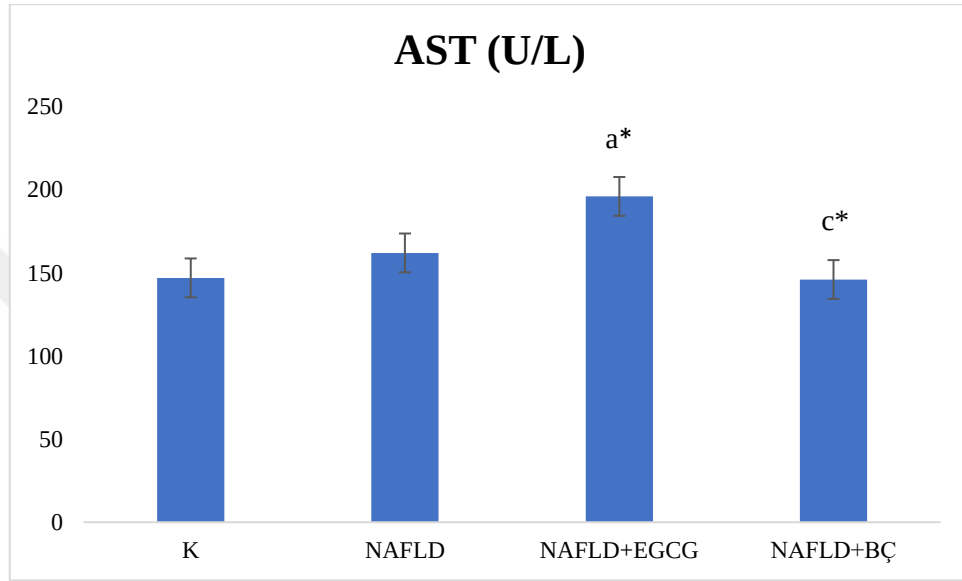
2.3.2.1. AST Tayini Sonuçları

AST düzeyleri (Şekil 11), Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Elde edilen $p<0.05$ ($p=0.008$) olduğundan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

olduğu tespit edildi. Bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda;

Kontrol ile NAFLD+EGCG ($p=0.025$) ve

NAFLD+EGCG ile NAFLD+BÇ ($p=0.025$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi.



Şekil 11. Serum AST seviyeleri

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

c: NAFLD+EGCG grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

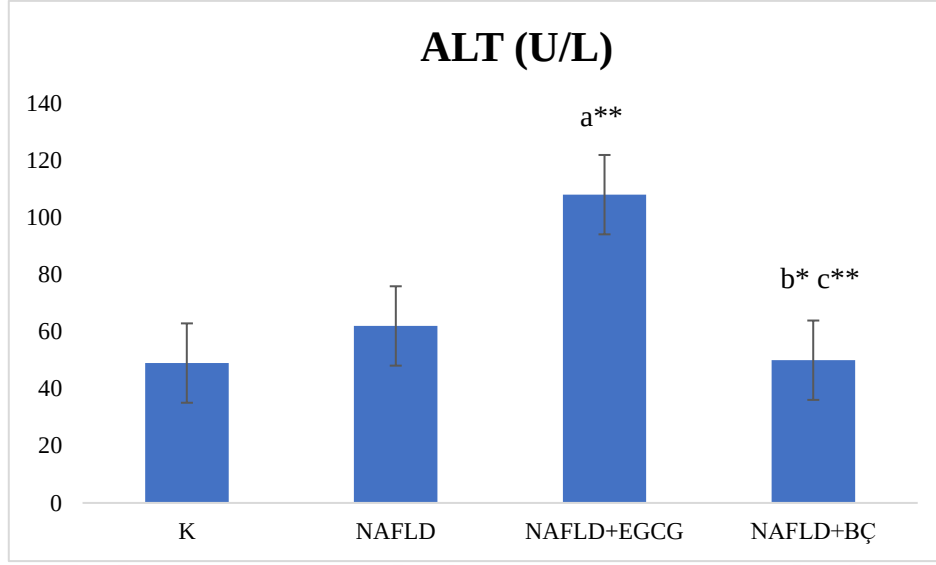
2.3.2.2. ALT Tayini Sonuçları

ALT sonuçları (Şekil 12) Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi, $p<0.05$ ($p=0.005$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan Mann-Whitney U testi sonucuna göre;

Kontrol ile NAFLD+EGCG ($p=0.008$),

NAFLD ile NAFLD+BÇ ($p=0.032$) ve

NAFLD+EGCG ile NAFLD+BÇ ($p=0.007$) arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



Şekil 12. Serum ALT seviyeleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

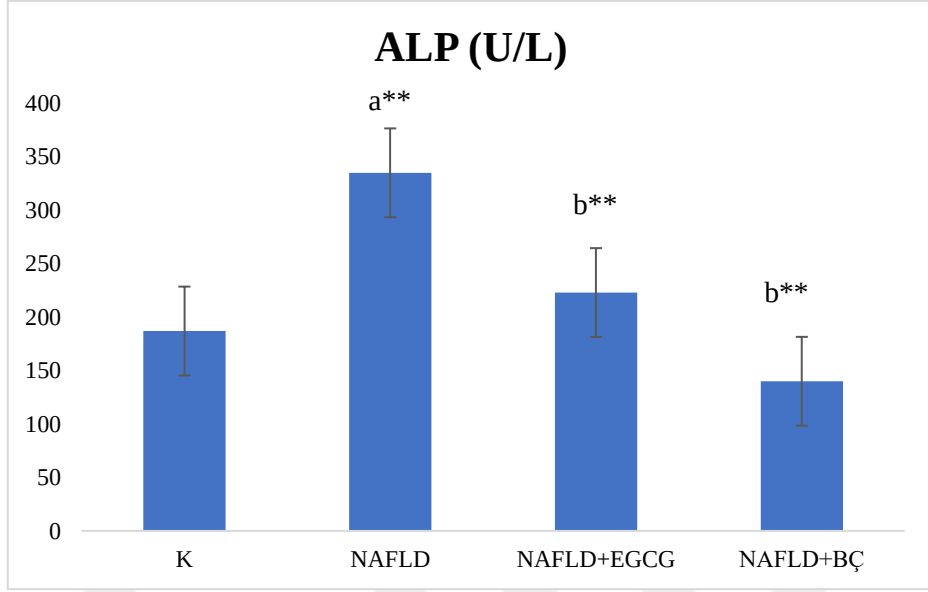
a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

c: NAFLD+EGCG grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

2.3.2.3. ALP Tayini Sonuçları

ALP sonuçları (Şekil 13) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p < 0.05$ ($p = 0.000$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre;
Kontrol ile NAFLD ($p = 0.002$),
NAFLD ile NAFLD+EGCG ($p = 0.002$) ve NAFLD+BÇ ($p = 0.003$),
NAFLD+EGCG ile NAFLD+BÇ ($p = 0.004$) arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



Şekil 13. Serum ALP seviyeleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

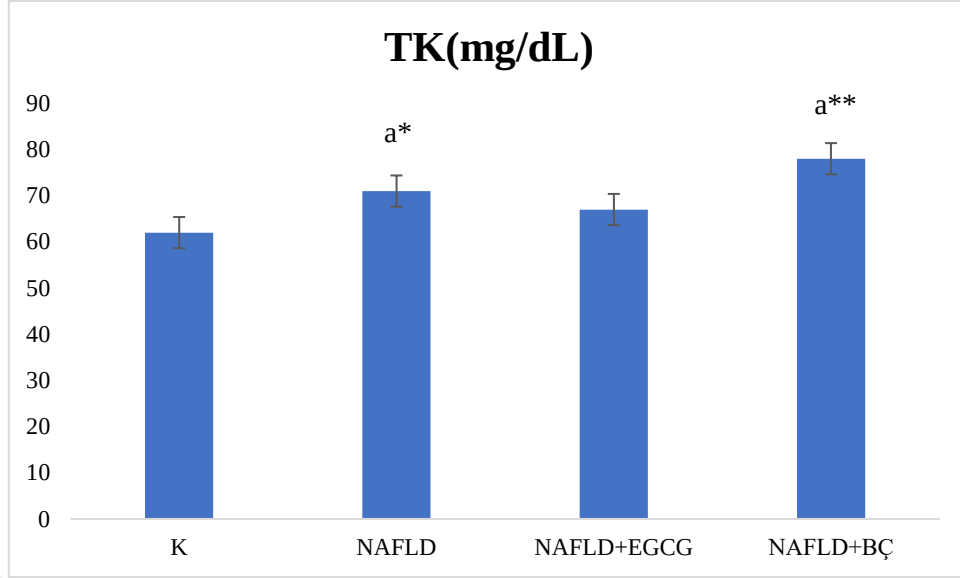
b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

c: NAFLD+EGCG grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

2.3.2.4. Total Kolesterol (TK) Tayini Sonuçları

TK sonuçları (Şekil 14) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p < 0.05$ ($p = 0.007$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre;

Kontrol ile NAFLD ($p = 0.022$) ve NAFLD+BÇ ($p = 0.004$) arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



Şekil 14. Serum TK seviyeleri

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

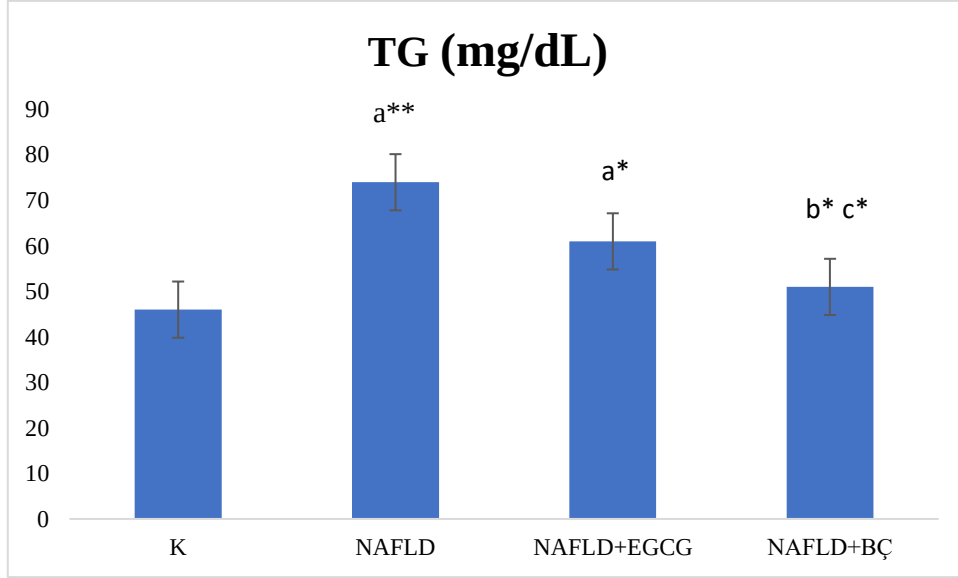
2.3.2.5. Trigliserit (TG) Tayini Sonuçları

TG sonuçları (Şekil 15) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p<0.05$ ($p=0.002$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre;

Kontrol ile NAFLD ($p=0.004$) ve NAFLD+EGCG ($p=0.012$),

NAFLD ile NAFLD+BÇ ($p=0.007$) ve

NAFLD+EGCG ile NAFLD+BÇ ($p=0.042$) arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



Şekil 15. Serum TG seviyeleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

c: NAFLD+EGCG grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

Çalışma gruplarının serumlarında ölçülen AST, ALT, ALP, TK ve TG değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Serum AST, ALT, ALP, TK ve TG değerleri

Parametreler	K	NAFLD	NAFLD+EGCG	NAFLD+BÇ
AST (U/L)	147 (32)	162 (44)	196 (52) ^{a*}	146 (26) ^{c*}
ALT (U/L)	49 (19)	62 (18)	108 (54) ^{a**}	50 (21) ^{b***}
ALP (U/L)	187 (94)	335 (31) ^{a**}	223 (38) ^{b**}	140 (54) ^{b**c**}
TK (mg/dL)	62 (9)	71 (9) ^{a*}	67 (14)	78 (8) ^{a**}
TG (mg/dL)	46 (13)	74 (22) ^{a**}	61 (9) ^{a*}	51 (2) ^{b*c*}

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

c: NAFLD+EGCG grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

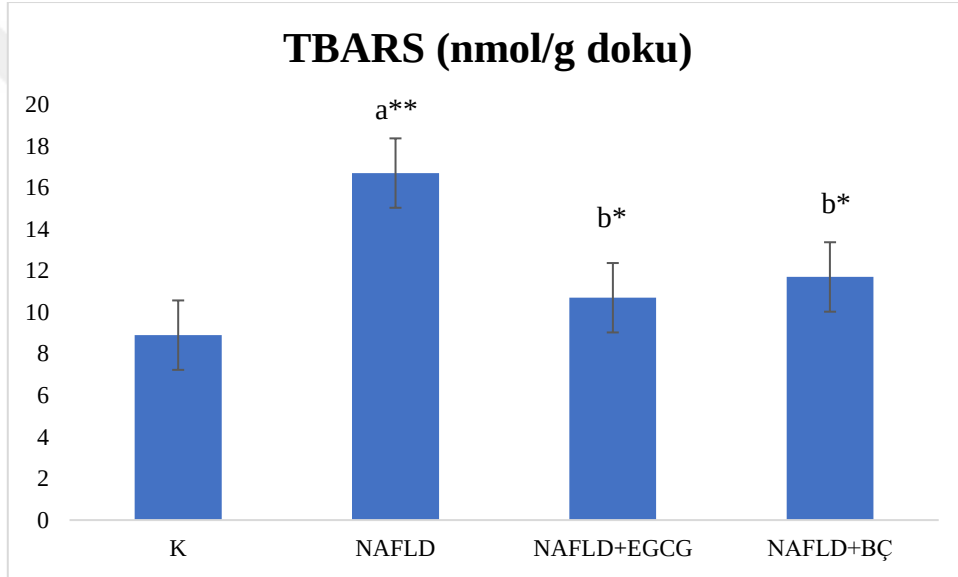
Kruskal-Wallis, Mann Whitney U Test

Çalışmada serum AST, ALT, ALP, TK ve TG düzeyleri, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre tüm parametreler açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p < 0.05$).

2.3.3. Karaciğer Doku Analiz Sonuçları

2.3.3.1. TBARS Tayini Sonuçları

TBARS sonuçları (Şekil 16) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p<0.05$ ($p=0.017$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre; Kontrol ile NAFLD ($p=0.009$), NAFLD ile NAFLD+EGCG ($p=0.035$) ve NAFLD+BÇ ($p=0.035$) grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



Şekil 16. Doku TBARS seviyeleri

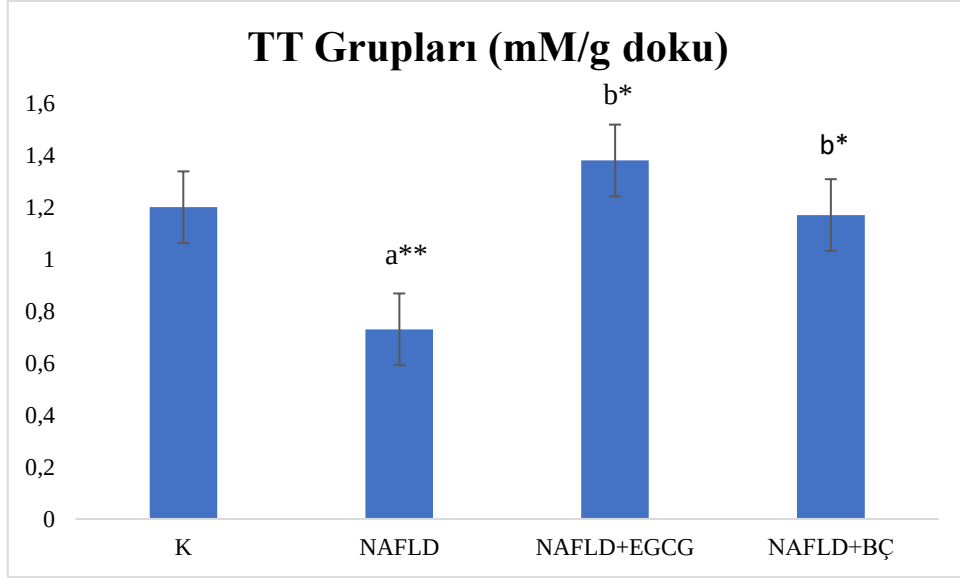
*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

2.3.3.2. Toplam Tiyoil Grupları Tayini Sonuçları

TT sonuçları (Şekil 17) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p<0.05$ ($p=0.002$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre; Kontrol ile NAFLD ($p=0.003$), NAFLD ile NAFLD+EGCG ($p=0.02$) ve NAFLD+BÇ ($p=0.02$) grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



Şekil 17. Doku TT grupları seviyeleri

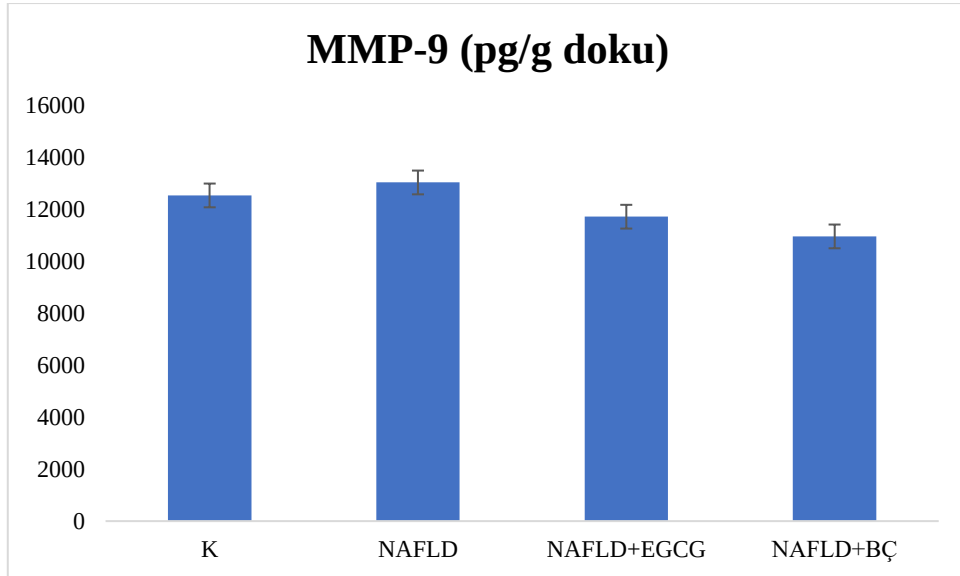
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

2.3.3.3. MMP-9 Tayini Sonuçları

MMP-9 sonuçları (Şekil 18) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p > 0.05$ ($p = 0.403$) olduğundan gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi.



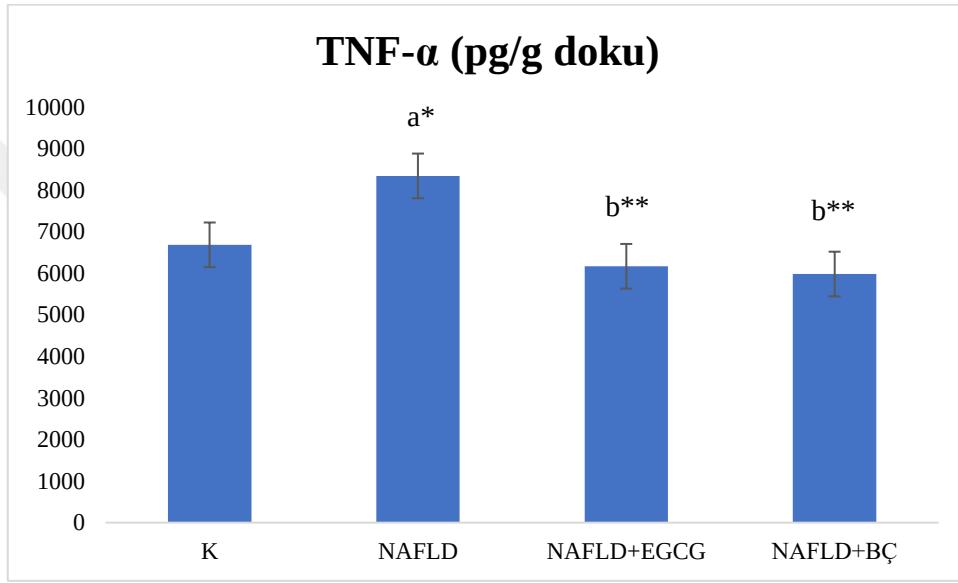
Şekil 18. Doku MMP-9 seviyeleri

2.3.3.4. TNF- α Tayini Sonuçları

TNF- α sonuçları (Şekil 19) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p<0.05$ ($p=0.011$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Mann Whitney U testi sonucuna göre;

Kontrol ile NAFLD ($p=0.01$),

NAFLD ile NAFLD+EGCG ($p=0.009$) ve NAFLD+BÇ ($p=0.006$) grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi.



Şekil 19. Doku TNF- α seviyeleri

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

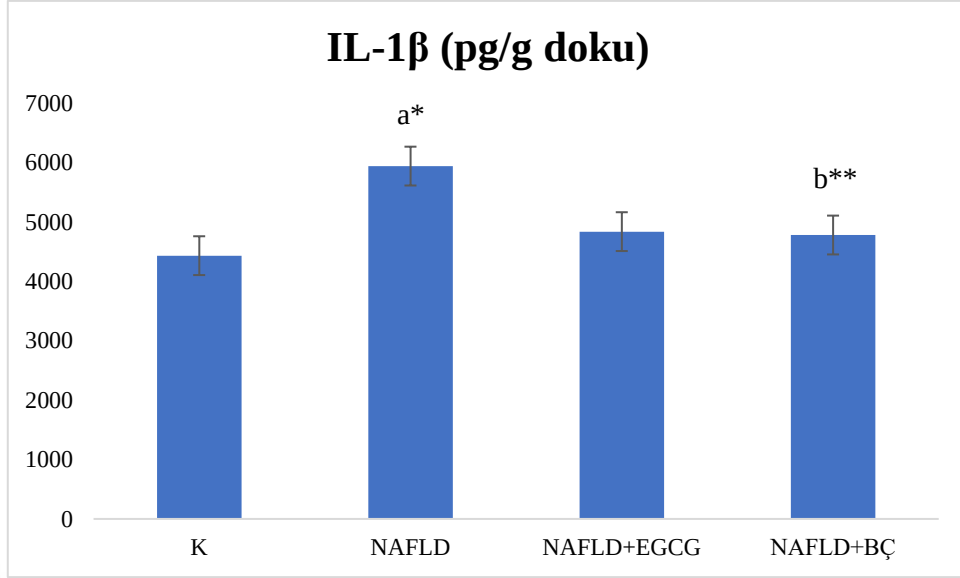
b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

2.3.3.5. IL-1 β Tayini Sonuçları

IL-1 β sonuçları (Şekil 20) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p<0.05$ ($p=0.038$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Mann Whitney U testi sonucuna göre;

Kontrol ile NAFLD ($p=0.01$) ve

NAFLD ile NAFLD+BÇ ($p=0.006$) arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



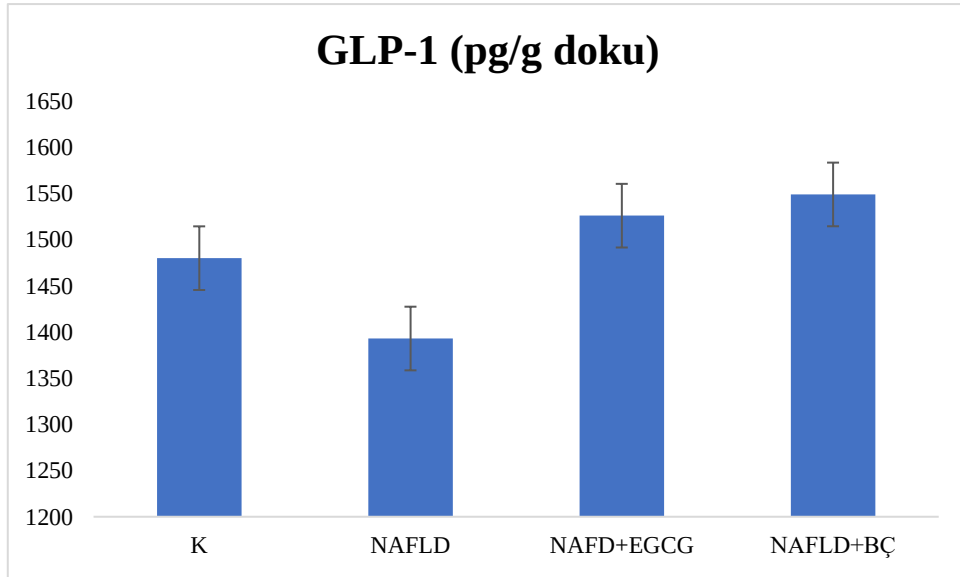
Şekil 20. Doku IL-1 β seviyeleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı
b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

2.3.3.6. GLP-1 Tayini Sonuçları

GLP-1 sonuçları (Şekil 21) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p > 0.05$ ($p = 0.354$) olduğundan gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi.



Şekil 21. Doku GLP-1 seviyeleri

Karaciğer doku parametreleri analiz sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Karaciğer doku parametreleri analiz sonuçları

Parametreler	Kontrol	NAFLD	NAFLD+EGCG	NAFLD+BÇ
TBARS (nmol/g doku)	8.9 (4.6)	16.7 (9.5) ^{a**}	10.7 (3.7) ^{b*}	11.7 (4.5) ^{b*}
TT (mM/gdoku)	1.20 (0.38)	0.73 (0.1) ^{a**}	1.38 (0.36) ^{b*}	1.17 (0.41) ^{b*}
TNF- α (pg/g doku)	6685 (2438)	8344 (2249) ^{a*}	6169 (540) ^{b**}	5983 (1376) ^{b**}
IL-1 β (pg/g doku)	4434 (2407)	5943 (680) ^{a*}	4839 (2126)	4782 (1512) ^{b**}
MMP-9 (pg/g doku)	12538 (4598)	13038 (3178)	11720 (3481)	10961 (2421)
GLP-1 (pg/g doku)	1480 (275)	1393 (422)	1526 (629)	1549 (976)

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

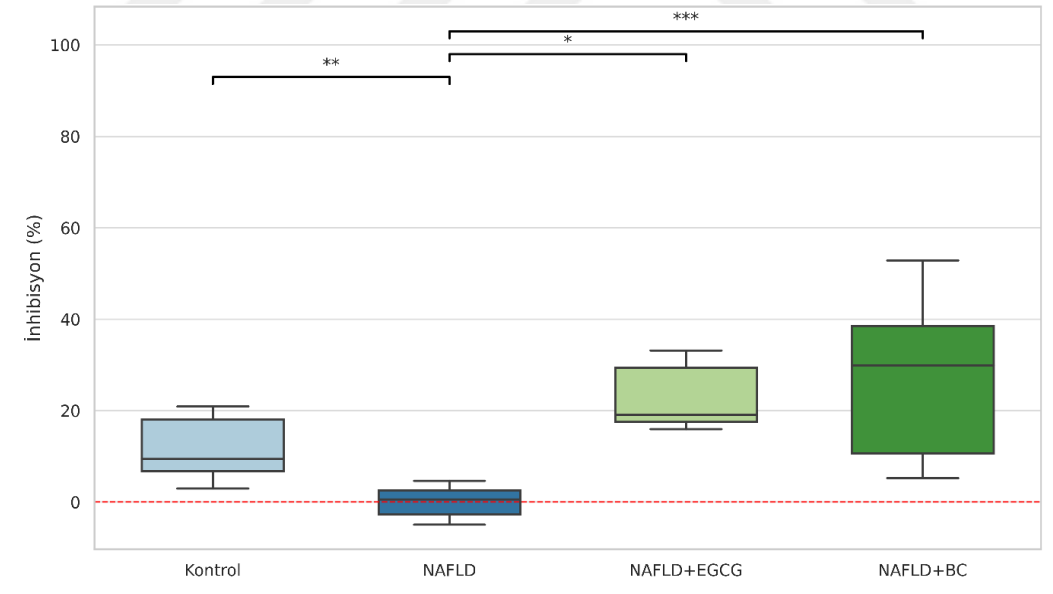
b: NAFLD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

Kruskal-Wallis, Mann Whitney U Testi

2.3.4. Doku DPP-4 İnhibisyon Sonuçları

DPP-4 % inhibisyon sonuçları (Şekil 22) Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi, $p < 0.05$ ($p = 0.004$) olduğundan gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre;

Kontrol ile NAFLD ($p = 0.004$), NAFLD ile NAFLD+EGCG ($p = 0.009$) ve NAFLD+BÇ ($p = 0.002$) grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.



Şekil 22. Karaciğer dokusunda DPP-4 inhibisyon oranları

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

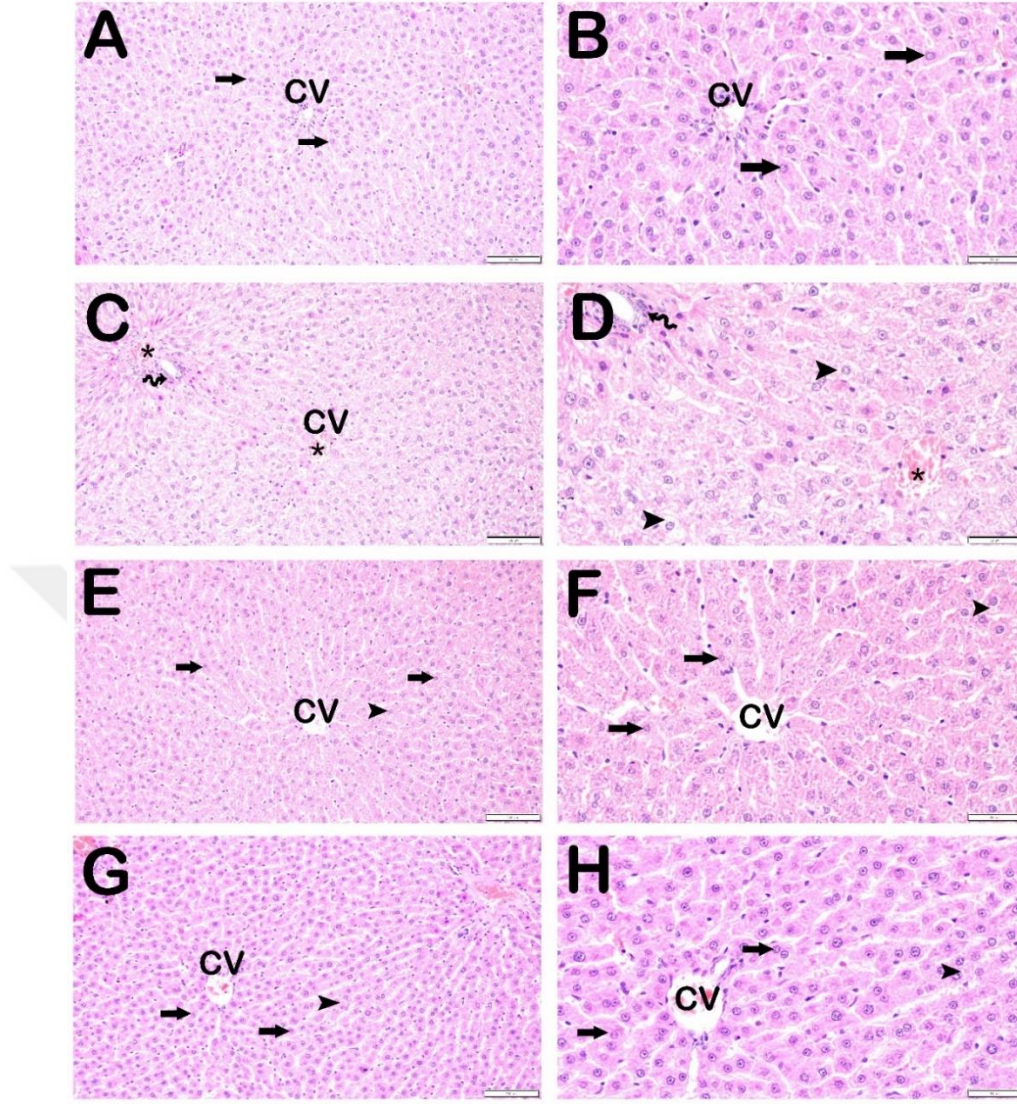
Kırmızı kesikli çizgi = %0 inhibisyon: Bunun altına düşen değerler aktivasyon anlamına gelir.

NAFLD grubu: Genelde kırmızı çizginin altında: parametrenin arttığını gösterir.

2.3.5. Histopatolojik Analiz Bulguları

Işık mikroskobu ile yapılan histolojik incelemelerde, kontrol grubuna ait karaciğer doku kesitlerinde Remark kordonlarının normal histolojik yapıyı koruduğu ve bu bölgelerde sağlıklı görünüme sahip hepatositlerin bulunduğu gözlemlenmiştir (Şekil 23a-b, 24a-b; Tablo 10; $p=0.001$, LHDS: 0(0–0)). Buna karşılık, NAFLD grubuna ait kesitlerde Remark kordonlarında belirgin yapısal bozulmalar, sitoplazmalarında mikroveziküler yağ birikimleri içeren dejeneratif hepatositler ve steatotik alanlar tespit edilmiştir. Ayrıca, periportal bölgelerde hafif dereceli fibrotik alanların yanı sıra yaygın inflamasyon ve vasküler konjesyonun varlığı saptanmıştır (Şekil 23c-d, 24c-d; Tablo 10; $p=0.001$, LHDS: 7(5–7)).

NAFLD+EGCG tedavi grubuna ait karaciğer kesitlerinde ise Remark kordonlarında mikroveziküler yağ birikimi içeren steatotik hepatositlerin sayısında azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca periportal alanlarda fibrozis başta olmak üzere inflamasyon ve vasküler konjesyonun belirgin şekilde gerilediği belirlenmiştir (Şekil 23e-f, 24e-f; Tablo 10; $p=0.001$, LHDS: 4(3–4)). Benzer şekilde, BÇ grubuna ait karaciğer kesitlerinde Remark kordonlarında steatotik hepatositlerin sayısının azaldığı ve çoğunlukla normal morfolojideki hepatositlerin yer aldığı görülmüştür. Ayrıca perilobüler alanlarda infiltratif hücrelerin ve fibrotik yapıların anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (Şekil 23e-f, 24e-f; Tablo 10; $p=0.001$, LHDS: 1(0–1)).

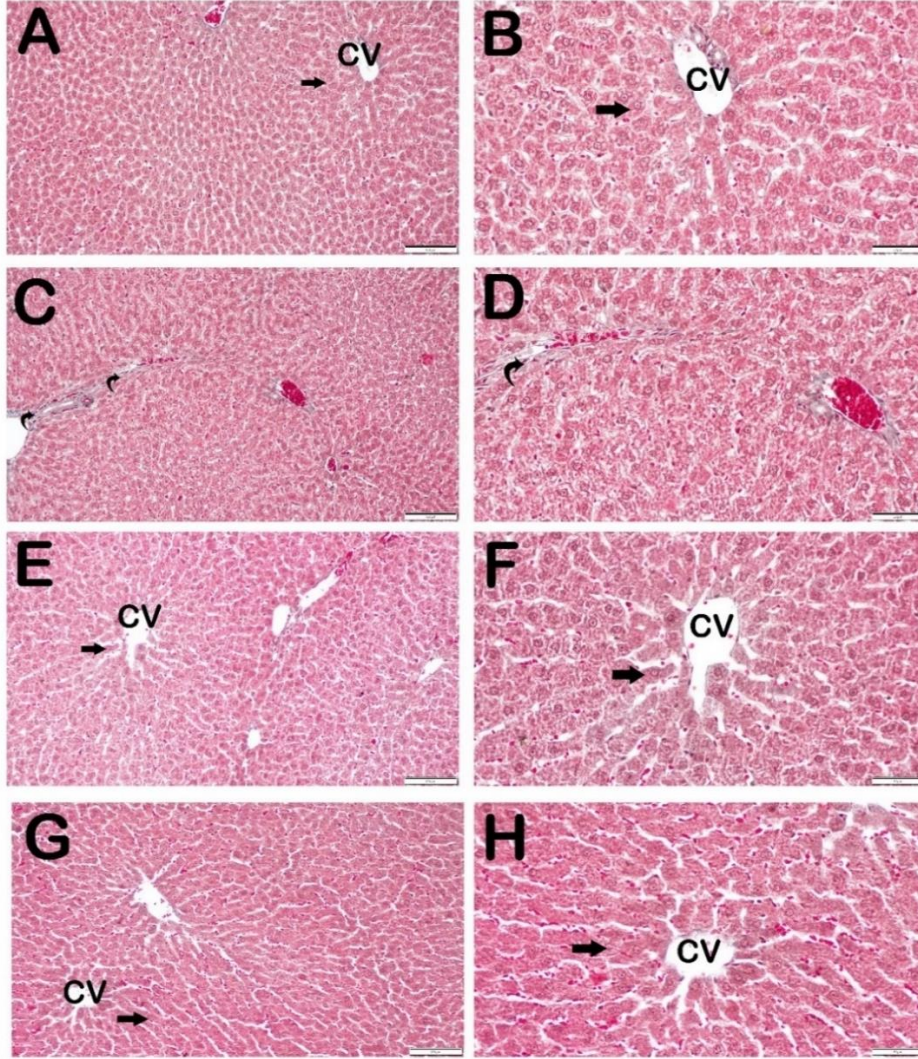


Şekil 23. NAFLD modeli sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin temsili ışık mikroskobu görüntüleri

Sentral ven (CV) görülmektedir (H&E boyaması).

A (x20) – B (x40) Kontrol Grubu: Karaciğer dokusu kesitlerinde Remark kordonları boyunca normal morfolojideki hepatositler (ok) izlenmektedir (LHDS: 0 (0–0)). *C (x20) – D (x40) NAFLD Grubu:* Remark kordonları ile intralobüler ve interlobüler alanlarda, sitoplazmalarında mikroveziküler yağ birikimleri bulunan steatotik hepatositler (ok başı) gözlenmektedir. Ayrıca, periportal fibrotik alanlarda inflamasyon (spiral ok) ve vasküler konjesyonlar (asterisk) dikkati çekmektedir (LHDS: 7 (5–7)). *E (x20) – F (x40) NAFLD+EGCG Grubu:* Remark kordonlarında, mikroveziküler yağ birikimleri içeren steatotik hepatosit sayısının azaldığı gözlemlenmektedir. Aynı zamanda periportal inflamasyon, fibrozis ve vasküler konjesyonların da azaldığı

dikkati çekmektedir (LHDS: 4 (3–4)). *G (x20) – H (x40) NAFLD+BÇ Grubu*: Remark kordonlarında steatotik hepatosit sayısında belirgin azalma görülmekte olup, yaygın şekilde tipik morfolojideki hepatositler izlenmektedir. Perilobüler alanlarda periportal inflamatuvar infiltrasyonlar ve fibrotik alanların azaldığı gözlenmektedir (LHDS: 1 (0–1)).



Şekil 24. NAFLD modeli sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin Masson Trikrom boyası ile boyanmış temsili ışık mikroskobu görüntüleri

Sentral ven (CV) izlenmektedir.

A (x20) – B (x40) Kontrol Grubu: Karaciğer dokusu kesitlerinde Remark kordonları boyunca normal morfolojide ve sağlıklı yapıda hepatositler (ok) gözlenmektedir (Fibrozis Skoru: 0 (0–0)). *C (x20) – D (x40) NAFLD Grubu*: Karaciğer dokusunda

periportal alanlarda hafif düzeyde fibrotik yapılar (kıvrık ok) izlenmektedir (Fibrozis Skoru: 1 (1-1)). *E (x20) – F (x40) NAFLD+EGCG Grubu*: Periportal bölgelerde fibrotik alanların belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmektedir (Fibrozis Skoru: 1 (0-1)). *G (x20) – H(x40) NAFLD+BÇ Grubu*: Perilobüler bölgelerde, periportal inflamatuvar infiltrasyonların ve fibrotik yapıların belirgin şekilde azaldığı izlenmektedir (Fibrozis Skoru: 0 (0-0)).

Tablo 10. Histopatoloji skor sonuçları

Grup	Steatoz	Mikrovezikül yağlanması	İnflamasyon	Fibroz	LHDS
Kontrol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)
NAFLD	2(1-2) ^a	2(1-2) ^a	2(1-2) ^a	1(1-1) ^a	7(5-7) ^a
NAFLD+EGCG	1(1-1) ^{a,b}	1(1-1) ^{a,b}	1(1-1) ^{a,b}	1(0-1) ^{a,b}	4(3-4) ^{a,b}
NAFLD+BÇ	0(0-0) ^{a,b,c}	0(0-0) ^{a,b,c}	0(0-0.5) ^{a,b,c}	0(0-0) ^{a,b,c}	1(0-1) ^{a,b,c}

^aP=0.001 Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında,
^bP=0.011 NAFLD grubuyla karşılaştırıldığında,
^cP=0.001 NAFLD+EGCG grubuyla karşılaştırıldığında,
Bonferroni test düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi

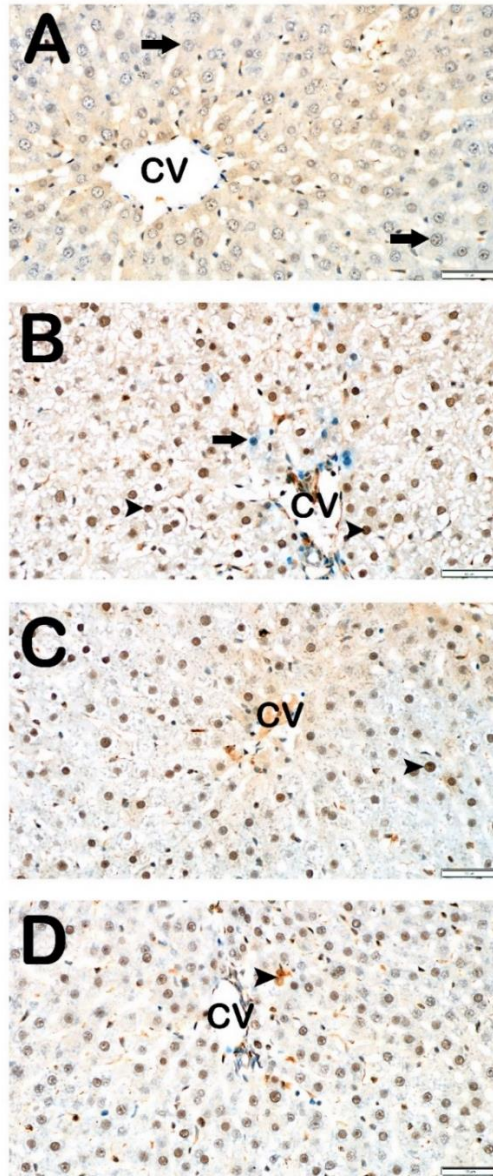
2.3.5.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

2.3.5.1.1. Kaspaz-3 Primer Antikoru

NAFLD'ye bağlı olarak karaciğer dokusunda apoptozun değerlendirilmesi amacıyla, biyobelirteç olarak kullanılan Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilen karaciğer doku kesitleri ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Kontrol grubuna ait kesitlerde, karaciğer parankimasında Kaspaz-3 primer antikoru karşı immün negatif olan, normal morfolojideki hepatositlerin bulunduğu gözlemlenmiştir (Şekil 25a; Tablo 11; Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 0(0-0)). Buna karşın, NAFLD grubuna ait kesitlerde Remark kordonlarında yaygın olarak Kaspaz-3 immün pozitifliği gösteren apoptotik hepatositlerin bulunduğu izlenmiştir (Şekil 25b; Tablo 11; $p=0.001$; Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 2(1-2)). Bu bulgular, NAFLD'nin hepatosit apoptozunu belirgin biçimde artırdığını ortaya koymaktadır.

NAFLD + EGCG grubuna ait karaciğer kesitlerinde ise Remark kordonlarında Kaspaz-3 pozitifliği gösteren apoptotik hücreler saptanmıştır. Bu durum, EGCG uygulamasının apoptoz düzeyini kısmen azalttığını göstermektedir (Şekil 25c; Tablo

11; $p=0.001$; Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 1(1–2)). Aksine, NAFLD + BÇ grubuna ait kesitlerde Remark kordonlarında yer yer hafif Kaspaz-3 immün pozitifliği gösteren apoptotik hepatositler tespit edilmiş olup, bunların NAFLD ve NAFLD+EGCG uygulama gruplarına kıyasla azalmış olmasıyla beraber, yaygın olarak immün negatif ve tipik morfolojideki hepatositlerin varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 25d; Tablo 11; $p=0.001$; Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 0(0–1)).



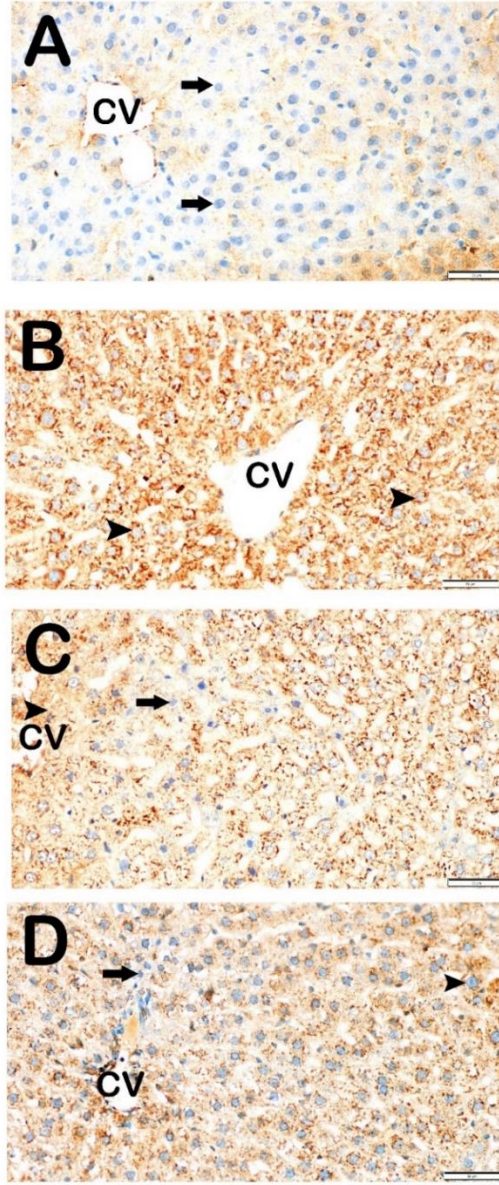
Şekil 25. NAFLD modeli oluşturulmuş sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilerek elde edilen temsili ışık mikroskobu görüntüleri (x40 büyütme)

(A) *Kontrol Grubu*: Remark kordonlarında, Kaspaz-3 primer antikoru yönünden immün negatif özellik gösteren, normal morfolojideki hepatositler (ok) izlenmektedir (Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 0 (0–0)). (B) *NAFLD Grubu*: Remark kordonları boyunca belirgin Kaspaz-3 immün pozitivitesi sergileyen apoptotik hepatositler (ok başı) gözlenmiştir (Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 2 (1–2)). (C) *NAFLD+EGCG Grubu*: Remark kordonlarında orta düzeyde Kaspaz-3 pozitifliği gösteren apoptotik hepatositlerin varlığı dikkat çekmektedir (Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 1 (1–2)). (D) *NAFLD+BÇ Grubu*: Remark kordonlarında yer yer hafif Kaspaz-3 pozitifliği gösteren apoptotik hepatositler (ok başı) gözlenmekle birlikte, yaygın olarak immün negatif ve tipik morfolojideki hepatositlerin baskın olduğu saptanmıştır (Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru: 0 (0–1)).

2.3.5.1.2. 8-OHdG Primer Antikoru

NAFLD sonucunda karaciğer dokusunda oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı hücresel hasarı değerlendirmek amacıyla biyobelirteç olarak 8-OHdG primer antikoru ile inkübe edilen karaciğer doku kesitleri ışık mikroskobu altında incelenmiştir. K grubuna ait kesitlerde, Remark kordonlarında 8-OHdG açısından immün negatif özellik gösteren, normal morfolojideki hepatositler izlenmiştir (Şekil 26a, Tablo 11; 8-OHdG Pozitiflik Skoru: 0 (0–0)). Buna karşılık, NAFLD grubuna ait karaciğer dokusunda Remark kordonlarında belirgin şekilde 8-OHdG immün pozitivitesi sergileyen apoptotik hepatositlerin bulunduğu saptanmıştır (Şekil 26b, Tablo 11; $p = 0.001$, 8-OHdG Pozitiflik Skoru: 3 (2–2)).

NAFLD+EGCG grubunda, Remark kordonlarında 8-OHdG pozitifliği gösteren hepatositlerin azalmış olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 26b, Tablo 11; $p = 0.001$, 8-OHdG Pozitiflik Skoru: 1 (1–2)). Benzer şekilde, NAFLD+BÇ grubuna ait karaciğer dokusu kesitlerinde Remark kordonlarında 8-OHdG pozitifliği gösteren bazı hepatositler bulunmakla birlikte, yaygın olarak immün negatif ve tipik morfolojideki hepatositlerin baskın olduğu izlenmiştir (Şekil 26b, Tablo 11; $p = 0.001$, 8-OHdG Pozitiflik Skoru: 1 (1–1)).



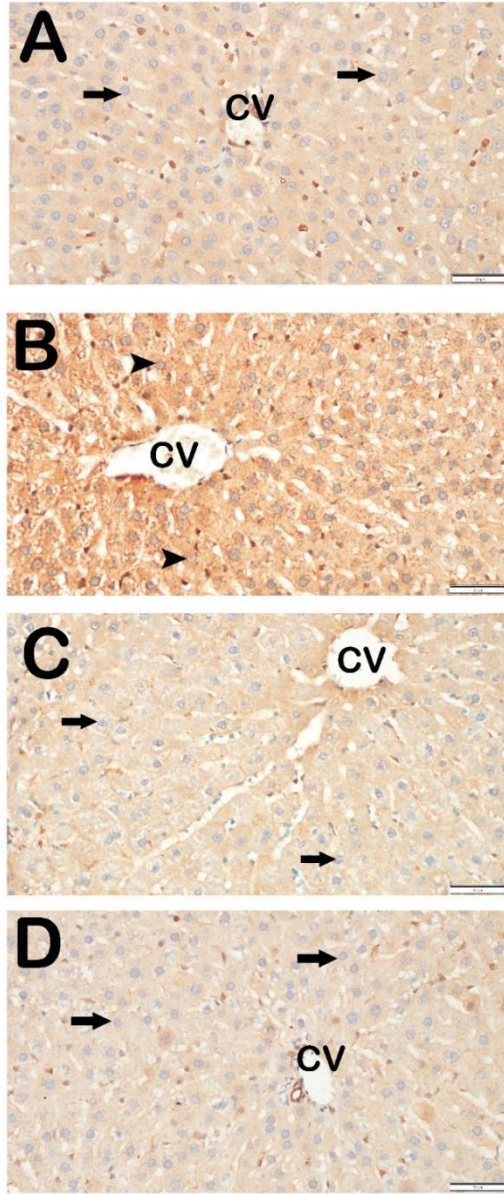
Şekil 26. NAFLD modeli uygulanmış sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin, 8-OHdG primer antikoru ile inkübe edilerek elde edilen temsili ışık mikroskobu görüntüleri (x40 büyütme)

A. Kontrol Grubu: Remark kordonlarında 8-OHdG primer antikoru açısından immün negatif özellik gösteren, normal morfolojideki hepatositler (ok) izlenmektedir (8-OHdG Pozitiflik Skoru: 0 (0–0)). *B. NAFLD Grubu:* Karaciğer dokusunda Remark kordonlarında, yoğun 8-OHdG immün pozitivitesi sergileyen apoptotik hepatositler (ok başı) gözlenmiştir (8-OHdG Pozitiflik Skoru: 3 (2–2)). *C. NAFLD+EGCG Grubu:* Remark kordonlarında orta düzeyde 8-OHdG pozitifliği gösteren hepatositlerin bulunduğu izlenmiştir (8-OHdG Pozitiflik Skoru: 1 (1–2)). *D. NAFLD+BÇ Grubu:*

Remark kordonlarında 8-OHdG pozitifliği gösteren bazı hepatositler (ok başı) gözlenmekle birlikte, yaygın olarak immün negatif ve tipik morfolojideki hepatositlerin baskın olduğu tespit edilmiştir (8-OHdG Pozitiflik Skoru: 1 (1–1)).

2.3.5.1.3. NF- κ B/p65 Primer Antikoru

NAFLD'ye bağlı olarak karaciğer dokusunda gelişen inflamatuvar yanıtı değerlendirmek amacıyla biyobelirteç olarak NF- κ B/p65 primer antikoru ile inkübe edilen karaciğer doku kesitleri ışık mikroskobu altında incelenmiştir. K grubuna ait kesitlerde, Remark kordonlarında NF- κ B/p65 primer antikoru açısından immün negatif olan, normal morfolojideki hepatositler gözlenmiştir (Şekil 27a, Tablo 11; NF- κ B/p65 Pozitiflik Skoru: 0 (0–0)). NAFLD grubuna ait karaciğer dokusunda Remark kordonlarında belirgin şekilde NF- κ B/p65 immün pozitivitesi sergileyen hepatositler izlenmiştir (Şekil 27b, Tablo 11; $p = 0.001$, NF- κ B/p65 Pozitiflik Skoru: 3 (2–2)). Bunun aksine, NAFLD + EGCG grubunda, Remark kordonlarında NF- κ B/p65 pozitifliği gösteren hepatositlerin NAFLD grubuna kıyasla azalmış olduğu saptanmıştır (Şekil 27d, Tablo 11; $p = 0.034$, NF- κ B/p65 Pozitiflik Skoru: 1 (1–2)). Benzer şekilde, NAFLD + BÇ grubuna ait karaciğer dokusu kesitlerinde Remark kordonlarında NF- κ B/p65 pozitifliği gösteren hepatositlerin NAFLD grubuna kıyasla azalmış olduğu gözlenmekle birlikte, yaygın olarak immün negatif ve tipik yapıda hepatositlerin varlığı dikkat çekmiştir (Şekil 27e, Tablo 11; $p = 0.001$, NF- κ B/p65 Pozitiflik Skoru: 1 (1–1)).



Şekil 27. NAFLD modeli uygulanmış sıçanlara ait karaciğer dokusu kesitlerinin, NF- κ B/p65 primer antikoru ile inkübe edilerek elde edilen temsili ışık mikroskobu görüntüleri (x40 büyütme)

(A) *Kontrol Grubu:* Remark kordonlarında NF- κ B/p65 antikoru açısından immün negatif özellik gösteren, normal morfolojideki hepatositler (ok) izlenmektedir (NF- κ B/p65 Pozitiflik Skoru: 0 (0–0)). (B) *NAFLD Grubu:* Karaciğer dokusunda, Remark kordonlarında belirgin şekilde NF- κ B/p65 immün pozitivitesi gösteren hepatositler (ok başı) gözlenmiştir (NF- κ B/p65 Pozitiflik Skoru: 3 (2–2)). (C) *NAFLD + EGCG Grubu:* Remark kordonlarında orta derecede NF- κ B/p65 pozitifliği gösteren hepatositlerin varlığı dikkati çekmektedir (NF- κ B/p65 Pozitiflik Skoru: 1 (1–2)). (D)

NAFLD + BÇ Grubu: Remark kordonlarında NF-κB/p65 pozitifliği gösteren bazı hepatositler (ok başı) gözlenmekle birlikte, yaygın olarak immün negatif ve tipik morfolojideki hepatositlerin baskın olduğu izlenmiştir (NF-κB/p65 Pozitiflik Skoru: 1 (1-1)).

Tablo 11. Semi-kantitatif analiz sonuçları

Gruplar	Kaspaz-3 Pozitiflik Skoru	8-OHdG Pozitiflik Skoru	NF-Kβ/p65 Pozitiflik Skoru
Kontrol	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)
NAFLD	2(1-2) ^a	3(2-2) ^a	2(2-2) ^a
NAFLD+EGCG	1(1-2) ^a	1(1-2) ^{b,d}	0(0-1) ^{b,e}
NAFLD+BÇ	0(0-1) ^{a,b,c}	1(1-1) ^{a,b}	0(0-1) ^{a,b}

^aP=0.001 Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında
^bP=0.011 NAFLD grubuyla karşılaştırıldığında
^cP=0.001 NAFLD+EGCG grubuyla karşılaştırıldığında
^dP=0.014 Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında,
^eP=0.034 Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında,
Bonferroni test düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi

3. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

NAFLD; oksidatif stres ile ilişkili, giderek artan prevalansa sahip önemli bir karaciğer hastalığıdır (Younossi vd., 2019). Yüksek fenolik bileşik ve özellikle EGCG içeriği sayesinde güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip olan beyaz çayın bu biyolojik özellikleri, onun hepatik steatozun ilerlemesini azaltıcı ve NAFLD patogenezinde koruyucu potansiyel taşıdığını göstermektedir (Hilal ve Engelhardt, 2007; Chen vd., 2011b).

MCD diyet modeli, kısa sürede şiddetli steatohepatit ve fibrozis gelişimini indüklemesi açısından değerli bir deneysel yaklaşım sunmaktadır. Ancak bu model, kilo kaybı, hipoglisemi ve hipolipidemi gibi durumlara neden olabildiğinden, obezite, hiperlipidemi ve IR ile karakterize insan NAFLD/NASH patofizyolojisini tam olarak yansıtmamaktadır (Zhang vd., 2022; Ipsen vd., 2018). Bununla birlikte, MCD diyeti obeziteden bağımsız olarak NAFLD gelişimini inceleme olanağı sağlaması bakımından önemli bir avantaj taşımaktadır. Çalışmamızda ise, gruplar arasında kilo artışı açısından anlamlı bir fark saptanmamış, ancak MCD diyeti uygulanan gruplarda steatoz ve inflamasyon gelişmiştir.

Beyaz çayın karaciğer enzimleri ve hepatik hasar üzerindeki etkileri son yıllarda çeşitli deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. AST, karaciğer hasarının biyokimyasal bir göstergesi olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. ALT ise karaciğer hücre hasarının spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. NAFLD modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, beyaz çay ekstresinin karaciğer hasarını ve lipid birikimini azalttığı ve obeziteyi düzelttiği rapor edilmiştir (Cui vd., 2022). Alkolle indüklenen karaciğer hasarı modelinde beyaz çay türlerinin serum AST ve ALT düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdüğü ve hepatoprotektif bir etki sergilediği gösterilmiştir (Wang vd., 2021). Karaciğer fibrozisi üzerine yapılan başka bir deneysel çalışmada ise, beyaz çayın histopatolojik hasarı ve fibroz skorlarını azalttığı, ayrıca serum ALT seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (Sahin vd., 2019). Çalışmamızda benzer sonuçlara varılmıştır: AST düzeylerinde K grubuna kıyasla NAFLD grubunda ılımlı seviyede yükselme gözlenirken, EGCG uygulaması bu parametreyi daha da yükseltmiştir, BÇ uygulaması ise AST düzeyini K grubu seviyelerine döndürmüştür. ALT düzeylerinde NAFLD grubunda hafif artış izlenmiş, EGCG tedavisiyle belirgin

yükselme görülmesine rağmen, BÇ uygulaması ALT düzeylerini kontrol grubuna yaklaştırmıştır. ALP düzeyleri, NAFLD grubunda yükselmiş, her iki tedavi grubunda ise düşüş göstermiştir. Özellikle BÇ uygulaması ALP düzeylerini K grubu düzeyinin de altına düşürerek öne çıkmıştır. EGCG grubunda transaminazlar en yüksek değerlere ulaşmıştır. Bu bulgular EGCG'nin bu doz/sürede olası hepatik stres oluşturabileceğini, beyaz çayın ise koruyucu bir etki gösterebileceğini düşündürmekte, beyaz çayın karaciğer enzimleri üzerindeki düzenleyici etkisinin EGCG'ye kıyasla daha güçlü olabileceğini göstermektedir. Bununla beraber, yüksek yağlı diyetle oluşturulan bir NAFLD modeli çalışmasında EGCG'nin karaciğer hasarını, lipid birikimini ve oksidatif stresi azaltarak ferroptozisi engellediği, bu etkinin in vitro koşullarda da doğrulandığı gösterilmiştir (Ding vd., 2023). Çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Beyaz çay ve EGCG, lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler gösterebilmektedir. Beyaz çayın serum TG düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı, ancak TK ve HDL kolesterol üzerinde sınırlı etkisi olduğu deneysel bir çalışmada bildirilmiştir (Roghani ve Baluchnejadmojarad, 2010). EGCG takviyesi verilen farelerde, serum ve karaciğer TG, TK ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlemlenmiştir (Wang vd., 2023). Ayrıca, beyaz çay ve EGCG'nin metabolik sendromu olumlu yönde modüle ederek anormal lipit metabolizmasını iyileştirdiği de gösterilmiştir (Zhao vd., 2023). Bu bulgular, beyaz çay ve EGCG'nin lipit profili üzerindeki etkilerinin, uygulama dozu, süresi ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir (Lee vd., 2008). Çalışmamızda; TK düzeyleri, NAFLD grubunda K grubuna göre artış göstermiştir. EGCG uygulaması TK düzeylerini kısmen azaltmış, BÇ uygulaması hem K grubuna hem de NAFLD grubuna kıyasla TK düzeylerini yükseltmiştir. TK'deki yükseliş, HDL artışı gibi koruyucu bir etkiyi veya LDL/VLDL metabolizmasındaki bir dengesizliği yansıtır olabilir. Bunun ayırt edilmesi için lipoprotein alt fraksiyonlarının ayrı incelenmesi gerekir. TG düzeyleri açısından, K grubuna kıyasla NAFLD grubunda anlamlı artış saptanmış, BÇ ve EGCG uygulanmasının ardından ise düşüş gözlenmiştir. Beyaz çay uygulaması, TG düzeylerini EGCG'ye kıyasla daha etkin şekilde azaltmıştır.

Karaciğer dokusunda TBARS tayini lipit peroksidasyonu seviyesini ölçmek için kullanılır ve bu da oksidatif stresin bir göstergesidir. Beyaz çay ve aktif polifenol

bileşeni EGCG, karaciğer dokusunda oksidatif stresi azaltıcı etkiler göstermektedir. Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yapılan çalışmalarda, beyaz çay uygulamasının TBARS seviyelerini anlamlı şekilde azalttığı ve TT seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (Ciftel vd., 2023). Benzer şekilde, EGCG takviyesi alan farelerde karaciğer dokusundaki TBARS seviyeleri düşerken, TT seviyeleri artmış ve antioksidan enzim aktivitelerinde artış gözlenmiştir (Zhang vd., 2023; Habib, 2023). Bu bulgular hem beyaz çay hem de EGCG'nin karaciğer hücrelerini lipid peroksidasyonuna bağlı oksidatif hasardan koruduğunu ve antioksidan kapasiteyi artırdığını ortaya koymaktadır. Benzer şekilde çalışmamızda, NAFLD grubu karaciğer dokusunda en yüksek TBARS seviyesine sahip olup, bu durum artmış oksidatif stresi göstermektedir. EGCG ve BÇ gruplarında TBARS seviyeleri, NAFLD grubuna kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür; bu, her iki uygulamanın da oksidatif stresi azalttığını ve tedavi edici etki gösterdiğini düşündürür. NAFLD grubunda TT seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş oluşmuştur; bu durum NAFLD'da antioksidan durumun zayıfladığını gösterir. Çünkü tiyol grupları, hücrel antioksidan savunmanın önemli bir parçasıdır. Her iki tedavi grubunda NAFLD grubuna kıyasla TT seviyelerinde artış olması, bu maddelerin oksidatif stresi azaltıcı, hücrel antioksidan kapasiteyi artırıcı etkilerinin olduğunu gösterir, bunun yanında, EGCG uygulamasının bu konuda daha başarılı olduğu söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda, NAFLD modellerinde inflamasyonun belirgin şekilde arttığı ve TNF- α ile IL-1 β düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. BÇ ve EGCG uygulamalarının bu inflamatuvar sitokinleri düşürdüğü, karaciğer steatozunu azalttığı ve enerji metabolizmasını düzenlediği bildirilmiştir (Yang vd., 2019; Zhang vd., 2020). EGCG ve çay polifenollerinin, NF- κ B gibi sinyal yolları üzerinden inflamasyonu ve IR'yi modüle ettiği ve hepatik fibrozisi önlediği rapor edilmiştir (Wang vd., 2022; Li vd., 2020). Çalışmamızda, K grubuna kıyasla NAFLD grubunda hem TNF- α hem de IL-1 β düzeylerinde artış bulunmaktadır, bu da inflamasyonun arttığını göstermektedir. EGCG ve BÇ uygulamaları, özellikle IL-1 β düzeylerinde NAFLD grubuna göre anlamlı azalma sağlamıştır.

DPP-4, sağlıklı bireylerin karaciğer dokusunda düşük seviyelerde eksprese edilirken, NAFLD hastalarında hem hepatik ekspresyonunun hem de plazma düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (Itou vd., 2013; Miyazaki vd., 2012;

Baumeier vd., 2016). DPP-4, GLP-1'i yıkarak inaktif forma dönüştürmekte, bu durum da inkretinlerin insülin salgısını artırıcı etkilerini sınırlandırmaktadır. DPP-4 inhibitörleri bu etkiyi önleyerek inkretin yanıtını uzatır ve bu sayede antidiyabetik tedavide kullanılmaktadır (Nathan, 2007; Daniel ve Nauck, 2006). Yapılan bir çalışmada, moleküler doklama yöntemiyle, EGCG ve DPP-4 arasındaki etkileşimler değerlendirilmiştir. Çalışma ile, EGCG'nin DPP-4 enzimi üzerinde inhibitör etkisi olduğu ve çalışmanın EGCG ile glukoz metabolizmasına müdahale için teorik bir temel sağladığı bildirilmiştir (Hou vd., 2020).

Çalışmamızda BÇ ve EGCG'nin DPP-4 üzerindeki inhibitör etkisi, DPP-4 inhibisyon düzeyinin florometrik yöntemle belirlenmesiyle ve DPP-4'ün substratı olan aktif GLP-1'in miktarının ölçülerek iki farklı şekilde ortaya konulmuştur. DPP-4 inhibisyonu K grubuna kıyasla NAFLD grubunda anlamlı şekilde azalmış, EGCG ve BÇ gruplarında anlamlı derecede artırmıştır. BÇ uygulaması EGCG uygulamasından daha verimli olmuştur. Bu durum, BÇ ve EGCG'nin DPP-4'ü inhibe edici etkileri olduğunu göstermektedir. GLP-1 seviyeleri kıyaslandığında NAFLD grubu K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşüktü. EGCG ve BÇ uygulamaları GLP-1 seviyelerini NAFLD grubuna göre yükseltmiştir. Benzer olarak, yapılan bir çalışmada, yeşil çay ekstresi uygulaması, tip 2 diyabet ve lipit bozukluğu olan hastalarda IR'yi azaltmış ve GLP-1 düzeyini artırmıştır (Liu vd., 2014).

Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada beyaz çay ekstraktının NAFLD fare modelinde obeziteyi, lipit birikimini, hepatik steatozu ve karaciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir. Beyaz çay ekstraktının lipit taşınımı ve senteziyle ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltırken enerji harcamasıyla ilişkili genleri aktive ederek NAFLD'ye karşı koruyucu etkiler gösterdiği ortaya konmuştur (Li vd., 2022). Çalışmamızda, NAFLD grubunda 8-OHdG immün pozitifliğinin anlamlı şekilde artmış olması, hastalığın oksidatif stres yoluyla DNA hasarına neden olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda bu belirtecin immün negatif oluşu, fizyolojik düzeyde bir oksidatif stres olmadığını ortaya koymuştur. EGCG tedavisi, 8-OHdG pozitifliğini azaltarak oksidatif DNA hasarını hafifletmiş; beyaz çay da benzer ancak daha sınırlı bir etki göstermiştir. Bu bulgular, her iki maddenin antioksidan özellikleri sayesinde karaciğer hücrelerini oksidatif strese karşı koruyabildiğini göstermektedir. Özellikle EGCG, bu açıdan NAFLD tedavisinde umut verici bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, EGCG'nin lipit metabolizması üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Bu çalışmalar, EGCG'nin lipit peroksidasyonunu azalttığını, AMP-aktive protein kinaz yolunu aktive ederek yağ asidi oksidasyonunu artırdığını ve lipogenez gen ekspresyonunu baskıladığını göstermektedir. Özellikle, EGCG'nin karaciğer hücrelerinde AMPK yolunu aktive ederek lipit metabolizmasını düzenlediği ve lipit peroksidasyonunu azalttığı gözlenmiştir; bu etki, yağ asidi oksidasyonunun artışıyla desteklenmektedir (Wang vd., 2024). Ayrıca, EGCG'nin lipogenez genlerinin ekspresyonunu baskılayarak karaciğerde lipit birikimini önlediği ve metabolik stres yanıtlarını modüle ettiği bildirilmiştir (Li vd., 2022). Çalışmamızda karaciğer histopatolojik analiz sonuçları, EGCG'nin karaciğerdeki steatozu hafiflettiğini göstermektedir.

Beyaz çayın karaciğer fibrozisi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışma sonucunda, beyaz çayın karaciğer fibrozisinin ilerlemesini azaltmada faydalı olabileceği önerilmiştir. Histopatolojik değerlendirmelerde, beyaz çay uygulanan grupta karaciğer doku hasar skoru ve fibrozis skorlama değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, beyaz çay verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da fibrozis grubuna kıyasla karaciğer dokusundaki MDA seviyesinin daha düşük, GSH seviyesinin daha yüksek ve serum ALT seviyelerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Yılmaz vd., 2024). Çalışmada, NAFLD grubunda Kaspaz-3 pozitifliğinin anlamlı düzeyde artmış olması, hastalığın hepatosit apoptozunu belirgin şekilde tetiklediğini göstermektedir. Kontrol grubunda apoptoza rastlanmaması, fizyolojik koşullarda hücrel ölümün minimal olduğunu ortaya koymuştur. EGCG uygulaması, Kaspaz-3 pozitifliğini orta düzeye indirerek apoptoz düzeyini kısmen azaltmıştır. Beyaz çay tedavisi ise daha düşük düzeyde Kaspaz-3 pozitifliğiyle apoptoz üzerinde koruyucu bir etki göstermiştir. NAFLD grubunda NF- κ B/p65 immün pozitifliğinin anlamlı düzeyde artmış olması, hastalığın karaciğerde belirgin bir inflamatuvar yanıt oluşturduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda bu belirtiye rastlanmaması, fizyolojik koşullarda NF- κ B aktivasyonunun olmadığını ortaya koymuştur. EGCG tedavisi, NF- κ B/p65 pozitifliğini orta düzeye düşürerek inflamasyonu kısmen baskılamıştır. Beyaz çay uygulaması ise daha düşük düzeyde NF- κ B aktivasyonu ile birlikte inflamatuvar yanıtı daha sınırlı düzeyde azaltmıştır. Her iki tedavi grubunda da immün negatif ve normal morfolojideki

hepatositlerin yaygınlığı, uygulanan antioksidanların inflamatuvar süreçler üzerindeki düzenleyici etkisini desteklemektedir. Bu bulgular, NAFLD patogeneğinde NF- κ B aracılı inflamasyonun önemli rol oynadığını, EGCG ve beyaz çay uygulamalarının ise bu yanıtı baskılayarak potansiyel hepatoprotektif etkiler sunduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, beyaz çayın KC yağlanması da yağ birikimini azalttığı, insülin duyarlılığını artırdığı, inflamasyonu baskıladığı görülmüştür. Bu etki sadece EGCG'ye değil, beyaz çayın çok bileşenli yapısına da bağlıdır.

Saf EGCG'nin ağızdan alındığında sınırlı terapötik etkinlik göstermesinin temel nedeni düşük biyoyararlanımı, bağırsakta zayıf emilimi ve karaciğerde hızla metabolize edilmesidir. Fonksiyonel gıdalar kapsamında yapılan bir araştırmada, oral EGCG'nin büyük ölçüde emilmeden atıldığı, bağırsak ve kan dolaşımında kararsız yapısı nedeniyle biyoyararlanımının oldukça düşük olduğu ortaya konmuştur (Dai vd., 2019). EGCG'nin terapötik ajan olarak kullanımını ele alan başka bir çalışma, stabilite sorunları ve hızlı metabolizmaya bağlı olarak biyoyararlanımının düşük olduğunu, bu kısıtlılığın nanoteknolojik formülasyonlarla aşılmaya çalışıldığını vurgulamaktadır (Wong vd., 2025).

Beyaz çay sadece EGCG içermez; kateşinlerin yanında kafein, theobromin, flavonoidler, polifenoller ve teanin gibi başka biyoaktif bileşikler de vardır. Bu sinerji sayesinde antioksidan, antiinflamatuvar ve metabolizma düzenleyici etkiler artar. Beyaz çayın biyoyararlanımının, içeriğinde bulunan farklı bileşiklerin sinerjik etkileşimleri sayesinde artabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim polifenoller, amino asitler ve diğer fitokimyasalların bir arada bulunması, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerin yanı sıra bağırsak emilimini ve stabiliteyi de destekleyebilmektedir (Chen vd., 2021c). Bitkisel özlerdeki bileşiklerin birbirlerinin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırabildiği, doğal özlerde gözlemlenen bu sinerjik mekanizmanın beyaz çay için de geçerli olabileceği belirtilmektedir (Zhou vd., 2020). Ayrıca farklı çay türleri ve bitkisel kombinasyonları ele alan bir derlemede, özellikle beyaz çayın polifenol ve teanin zenginliğinin, diğer bileşiklerle etkileşim halinde biyolojik etkinliği artırabileceği vurgulanmıştır (Pan vd., 2017).

EGCG tek etken madde olarak yüksek dozlarda güçlü antioksidan özellikler göstermesine rağmen, hepatotoksiste başta olmak üzere yan etki riskini de artırabilmektedir. Nitekim farelerde yapılan çalışmalarda, yüksek doz oral EGCG

uygulamasının (örneğin tek doz 1500 mg/kg veya günde iki kez 750 mg/kg) plazma ALT seviyelerinde çok yüksek artışlara yol açtığı, karaciğer nekrozu, inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerini artırdığı bildirilmiştir (Lambert vd., 2010). Benzer şekilde, uygulama yolu ve doza bağlı olarak hepatotoksisite gelişebildiği gösterilmiştir (Zhou vd., 2018). Yüksek dozlarda EGCG ayrıca mitokondri yapısında bozulmaya, antioksidan savunma enzimleri olan süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde azalmaya neden olarak mitokondriyal fonksiyonu olumsuz etkilemektedir (Shi vd., 2017).

Genel olarak değerlendirildiğinde hem EGCG hem de beyaz çay uygulamalarının NAFLD modelinde karaciğer enzim düzeyleri ve lipid profili üzerinde terapötik etkiler gösterdiği; ancak bu etkinin değerlendirilen parametrelere göre farklılık arz ettiği görülmüştür. Çalışmamızda, bazı biyokimyasal ve histolojik göstergeler açısından beyaz çayın EGCG'ye kıyasla daha belirgin etkiler oluşturduğu dikkat çekmektedir. Bu çalışma kapsamında, özel diyetle oluşturulan NAFLD modelinde oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz gibi patolojik süreçlerin karaciğer dokusunda anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. EGCG ve beyaz çay uygulamalarının ise söz konusu süreçleri baskılayarak hepatosit düzeyinde koruyucu etkiler oluşturduğu saptanmıştır. Elde edilen bulgular, EGCG ve Rize yöresinde yetiştirilen beyaz çayın NAFLD'nin ilerlemesini yavaşlatma ve karaciğer dokusunu koruma potansiyeline sahip destekleyici ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu verilerin klinik uygulamalara aktarılabilmesi için daha geniş örneklem gruplarıyla yürütülecek, uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Abdelmalek, M. F., Suzuki, A., Guy, C., Unalp-Arida, A., Colvin, R., Johnson, R. J. & Diehl, A. M. (2010). Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51(6), 1961–1971. <https://doi.org/10.1002/hep.23535>
- Abe, N., Kato, S., Tsuchida, T., Sugimoto, K., Saito, R., Verschuren, L., Kleemann, R. & Oka, K. (2019). Longitudinal characterization of diet-induced genetic murine models of non-alcoholic steatohepatitis with metabolic, histological, and transcriptomic hallmarks of human patients. *Biology Open*, 8(5), bio041251. <https://doi.org/10.1242/bio.041251>
- Adams, L. A., Anstee, Q. M., Tilg, H. & Targher, G. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*, 66(6), 1138–1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>
- Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K. & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45(4), 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
- Arauz, J., Ramos-Tovar, E. & Muriel, P. (2016). Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: From bench to bedside. *Annals of Hepatology*, 15(2), 160–173. <https://doi.org/10.5604/16652681.1193701>
- Arman, T., Lynch, K.D., Montonye, M.L., Goedken, M. & Clarke, J.D. (2019). Sub-Chronic Microcystin-LR Liver Toxicity in Preexisting Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis in Rats. *Toxins*, 11, 398.
- Ascha, M. S., Hanounch, I. A., Lopez, R., Tamimi, T. A., Feldstein, A. F. & Zein, N. N. (2010). The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51(6), 1972-1978.
- Baumeier, C., Saussenthaler, S., Kamme, A., Jahnert, M., Schluter, L. & diğerleri. (2016). Hepatic DPP4 DNA-methylation associates with fatty liver. *Diabetes*, 66(1), 25–35. <https://doi.org/10.2337/db16-0313>
- Bertin Rojas, D., vd. (2012). Administration of histidine to female rats induces changes in oxidative status in cortex and hippocampus of the offspring. *Neurochemical Research*, 37(8), 1781–1788. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0755-2>
- Bethel, M. A., Patel, R. A., Merrill, P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., Mentz, R. J., Pagidipati, N. J., Chan, J. C., Gustavson, S. M., Iqbal, N., Maggioni, A. P., Öhman, P., Poulter, N. R., Ramachandran, A., Zinman, B., Hernandez, A. F., Holman, R. R. & EXSCEL Çalışma Grubu (2018). Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes:

- a meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(2), 105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
- Bose, M., Lambert, J. D., Ju, J., Reuhl, K. R., Shapses, S. A. & Yang, C. S. (2008). The major green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *J. Nutr.* 138:1677-1683.
- Brunt, E. M., Wong, V. W., Nobili, V., Day, C. P., Sookoian, S., Maher, J. J., Bugianesi, E., Sirlin, C. B., Neuschwander-Tetri, B. A. & Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.80>
- Bugianesi, E., Moscatiello, S., Ciaravella, M. F. & Marchesini, G. (2010). Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Current Pharmaceutical Design*, 16(17), 1941–1951. <https://doi.org/10.2174/138161210791208875>
- Cai, Y. Z., Mei, S., Jie, X., Luo, Q. & Corke, H. (2006). Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. *Life Sci.* 78:2872-2888.
- Canet, M. J., Hardwick, R. N., Lake, A. D., Dzierlenga, A. L., Clarke, J. D. & Cherrington, N. J. (2014). Modeling human nonalcoholic steatohepatitis-associated changes in drug transporter expression using experimental rodent models. *Drug Metabolism and Disposition*, 42(4), 586–595. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054646>
- Carreres, L., Jílková, Z. M., Vial, G., Marche, P. N., Decaens, T. & Lerat, H. (2021). Modeling Diet-Induced NAFLD and NASH in Rats: A Comprehensive Review. *Biomedicines*, 9(4), 378. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040378>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M. & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Chen, D., Wan, S. B., Yang, H., Yuan, J., Chan, T. H. & Dou, Q. P. (2011b). EGCG, green tea polyphenols and their synthetic analogs and prodrugs for human cancer prevention and treatment. *Advances in clinical chemistry*, 53, 155–177. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385855-9.00007-2>
- Chen, Y. K., Cheung, C., Reuhl, K. R., Liu, A. B. vd. (2011a). Effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on a newly developed high-fat/Western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(21), 11862–11871. <https://doi.org/10.1021/jf202744t>

- Chen, Y. L., Li, H., Li, S., Xu, Z., Tian, S., Wu, J., Liang, X. Y., Li, X., Liu, Z. L., Xiao, J., Wei, J. Y., Ma, C. Y., Wu, K. N., Ran, L. & Kong, L. Q. (2021). Prevalence of and risk factors for metabolic associated fatty liver disease in an urban population in China: a cross-sectional comparative study. *BMC gastroenterology*, 21(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01782-w>
- Chen, Y., Zhang, Y., Wang, J. & Liu, W. (2021c). Green and white teas as health-promoting foods. *Food & Function*, 12(7), 3073–3087. <https://doi.org/10.1039/D1FO00261A>
- Ciftel, S., Klisic, A., Ciftel, E., Mercantepe, T., Yilmaz, A., Ciftel, S., Pinarbas, E., Toraman, M. N. & Mercantepe, F. (2023). Investigating the Hepatic Response to Orlistat and White Tea in Rats on a High-Fat Diet. *Life*, 14(10), 1283. <https://doi.org/10.3390/life14101283>
- Coilly, A., Desterke, C., Guettier, C., Samuel, D. & Chiappini, F. (2019). FABP4 and MMP9 levels identified as predictive factors for poor prognosis in patients with nonalcoholic fatty liver using data mining approaches and gene expression analysis. *Scientific reports*, 9(1), 19785. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56235-y>
- Corbin, K.D. & Zeisel, S.H. 2012. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr. Opin Gastroenterol.*, 28, 159–165.
- Dai, W., Ruan, C., Zhang, Y., Wang, J., Han, J., Shao, Z., Sun, Y. & Liang, J. (2020). Bioavailability enhancement of EGCG by structural modification and nano-delivery: A review. *Journal of Functional Foods*, 65, 103732. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103732>
- Daniel, J. D. & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*, 368(9548), 1696–1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
- Day, C. P. & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology*, 114(4), 842–845. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70599-2)
- Ding, S. B., Chu, X. L., Jin, Y. X., Jiang, J. J., Zhao, X. & Yu, M. (2023). Epigallocatechin gallate alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity by targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1148814. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1148814>
- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
- Emamat, H., Foroughi, F., Eini-Zinab, H. & Hekmatdoost, A. (2018). The Effects of Onion Consumption on Prevention of Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*, 33(1), 75–80. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0636-7>
- Estes, C., Anstee, Q. M., Arias-Loste, M. T. vd. (2018). Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *Journal of Hepatology*, 69(4), 896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
- Fabbrini, E., Mohammed, B. S., Magkos, F., Korenblat, K. M., Patterson, B. W. & Klein, S. (2008). Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 134(2), 424–431. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.038>
- Ferramosca, A. & Zara, V. (2014). Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World Journal of Gastroenterology*, 20(7), 1746–1755. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1746>
- Friedrich, M., Petzke, K. J., Raederstorff, D., Wolfram, S. & Klaus, S. (2012). Green tea and obesity: Effects of catechins on the energetic metabolism. *International Journal of Obesity*, 36(5), 735–743. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.217>
- Fujiki, H., Watanabe, T., Sueoka, E., Rawangkan, A. & Suganuma, M. (2018). Cancer Prevention with Green Tea and Its Principal Constituent, EGCG: from Early Investigations to Current Focus on Human Cancer Stem Cells. *Molecules and cells*, 41(2), 73–82. <https://doi.org/10.14348/molcells.2018.2227>
- Goh, G. B. & McCullough, A. J. (2016). Natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(5), 1226–1233. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4083-8>
- Habib, R. (2023). Protective Mechanisms of EGCG in Mitigating Oxidative Stress and Liver Injury. *Food Science & Nutrition*, 11(8), 1862. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70472>
- Henkel, J., Buchheim-Dieckow, K., Castro, J. P., Laeger, T., Wardelmann, K., Kleinridders, A., Jöhrens, K. & Püschel, G. P. (2019). Reduced Oxidative Stress and Enhanced FGF21 Formation in Livers of Endurance-Exercised Rats with Diet-Induced NASH. *Nutrients*, 11(11), 2709. <https://doi.org/10.3390/nu11112709>
- Hilal, Y. & Engelhardt, U. (2007). Characterisation of white tea—Comparison to green and black tea. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 2(4), 414–421. <https://doi.org/10.1007/s00003-007-0327-6>
- Hinojosa-Nogueira, D., Pérez-Burillo, S., Pastoriza de la Cueva, S. & Ángel Rufián-Henares, J. (2021). *Food & Function REVIEW*. <https://doi.org/10.1039/d1fo00261a>

- Hou, H., Wang, Y., Li, C., Wang, J. & Cao, Y. (2020). Dipeptidyl Peptidase-4 Is a Target Protein of Epigallocatechin-3-Gallate. *BioMed research international*, 2020, 5370759. <https://doi.org/10.1155/2020/5370759>
- Huang, D. Q., El-Serag, H. B. & Loomba, R. (2021). Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(4), 223–238. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
- Huang, X., Yu, R., Tan, X., Guo, M., Xia, Y., Zou, H., Liu, X. & Qin, C. (2025). Comparison of NAFLD, MAFLD, and MASLD prevalence and clinical characteristics in Asia adults. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 15(1). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.10.006>
- Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J. & Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(18), 3313–3327. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
- Itou, M., Kawaguchi, T., Taniguchi, E. & Sata, M. (2013). Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19(15), 2298–2306. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2298>
- Jacome-Sosa, M. M. & Parks, E. J. (2014). Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Current Opinion in Lipidology*, 25(3), 213–220. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000063>
- Ju, H. M., Yu, K. W., Cho, S. D., Cheong, S. H. & Kwon, K. H. (2016). Anti-cancer effects of traditional Korean wild vegetables in complementary and alternative medicine. *Complementary Therapies in Medicine*, 24, 47-54. <https://doi.org/10.1016/J.CTIM.2015.11.004>
- Kanamori, H., Nakade, Y., Yamauchi, T., Sakamoto, K., Inoue, T., Yamamoto, T., Kobayashi, Y., Ishii, N., Ohashi, T., Ito, K., Sumida, Y., Nakao, H., Fukuzawa, Y. & Yoneda, M. (2017). Influence of nicotine on choline-deficient, L-amino acid-defined diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats. *PloS one*, 12(6), e0180475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180475>
- Khan, N., Afaq, F., Saleem, M., Ahmad, N. & Mukhtar, H. (2006). Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res.*66:2500-2505.
- Kirpich, I. A., Marsano, L. S. & McClain, C. J. (2015). Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Biochemistry*, 48(13–14), 923–930. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.010>
- Kirsch, R., Clarkson, V., Shephard, E. G., Marais, D. A., Jaffer, M. A., Woodburne, V. E., Kirsch, R. E. & Hall, P. deL. (2003). Rodent nutritional model of non-

- alcoholic steatohepatitis: species, strain and sex difference studies. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 18(11), 1272–1282. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03198.x>
- Kitade, M., Yoshiji, H., Kojima, H., Ikenaka, Y., Noguchi, R., Kaji, K., Yoshii, J., Yanase, K., Namisaki, T., Asada, K., Yamazaki, M., Tsujimoto, T., Akahane, T., Uemura, M. & Fukui, H. (2006). Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 44(4), 983–991. <https://doi.org/10.1002/hep.21338>
- Lambert, J. D., Kennett, M. J., Sang, S., Reuhl, K. R., Ju, J. & Yang, C. S. (2010). Hepatotoxicity of high oral dose (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.10.030>
- Le, M. H., Yeo, Y. H., Li, X., Li, J., Zou, B., Wu, Y., Ye, Q., Huang, D. Q., Zhao, C., Zhang, J., Liu, C., Chang, N., Xing, F., ... Nguyen, M. H. (2022). 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 20(12), 2809–2817.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
- Lee, S. M., Kim, C. W., Kim, J. K., Shin, H. J. & Baik, J. H. (2008). GCG-rich tea catechins are effective in lowering cholesterol and triglyceride concentrations in hyperlipidemic rats. *Lipids*, 43(5), 419–429. <https://doi.org/10.1007/s11745-008-3167-4>
- Li, N., Zhou, X., Wang, J., Chen, J., Lu, Y., Sun, Y., Song, Y., Tan, X., Xie, G., Chen, Y. & Zhang, L. (2022). White tea alleviates non-alcoholic fatty liver disease by regulating energy expenditure and lipid metabolism. *Gene*, 833, 146553. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146553>
- Liu, C.-Y., Huang, C.-J., Huang, L.-H., Chen, I.-J., Chiu, J.-P. & Hsu, C.-H. (2014). Effects of green tea extract on insulin resistance and glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes and lipid abnormalities: A randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial. *PLoS One*, 9(3), e91163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091163>
- Li, X., Chen, L., Huang, Y. & ark. (2020). Tea polyphenols ameliorate insulin resistance and inflammation by modulating macrophage polarization in liver. *Food & Function*, 11(12), 10456–10468. <https://doi.org/10.1039/D0FO02345A>
- Li, Z. Z., Berk, M., McIntyre, T. M. & Feldstein, A. E. (2009). Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearoyl-CoA desaturase. *Journal of Biological Chemistry*, 284(9), 5637–5644. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807940200>

- Lin, H. Z., Yang, S. Q., Chuckaree, C., Kuhajda, F., Ronnet, G. & Diehl, A. M. (2000). Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nature Medicine*, 6(9), 998–1003. <https://doi.org/10.1038/79838>
- Liu, Y., Zhang, M.-S. & Wang, D.-S. (2009). Potential biological effects of (–)-epigallocatechin-3-gallate on the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 25(4), 510–514.
- Lonardo, A., Nascimbeni, F., Ballestri, S., Fairweather, D., Win, S., Than, T. A., Abdelmalek, M. F. & Suzuki, A. (2019). Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 70(4), 1457–1469. <https://doi.org/10.1002/hep.30626>
- Machado, M. V. & Cortez-Pinto, H. (2013). Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: A critical appraisal. *Journal of Hepatology*, 58(5), 1007–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.021>
- Makdissi, A., Ghanim, H., Vora, M., Green, K., Abuaysheh, S. vd. (2012). Sitagliptin exerts an anti-inflammatory action. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3333–3341. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1754>
- Marengo, A., Jouness, R. I. & Bugianesi, E. (2016). Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clinics in liver disease*, 20(2), 313–324. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.010>
- Marí, M., Caballero, F., Colell, A., Morales, A., Caballeria, J., Fernández, A., Enrich, C., Fernández-Checa, J. C. & García-Ruiz, C. (2006). Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metabolism*, 4(3), 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.07.006>
- Masuda, M., Suzui, M. & Weinstein, I. B. (2001). Effects of epigallocatechin-3-gallate on growth, epidermal growth factor receptor signaling pathways, gene expression, and chemosensitivity in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Clin. Cancer Res.* 7:4220-4229.
- Mataracı Karakaş, S. (2024). *Deneyisel meme kanseri modelinde beyaz çayın etkisi / Effect of white tea in experimental breast cancer model* (Yayımlanmış doktora tezi). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=908291>
- McPherson, S., Hardy, T., Henderson, E., Burt, A. D., Day, C. P. & Anstee, Q. M. (2015). Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of hepatology*, 62(5), 1148–1155. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>
- Miyazaki, M., Kato, M., Tanaka, K., Tanaka, M., Kohjima, M. vd. (2012). Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease

- and its association with insulin resistance and glucose metabolism. *Molecular Medicine Reports*, 5(3), 729–733. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.588>
- Mofrad, P., Contos, M. J., Haque, M., Sargeant, C., Fisher, R. A., Luketic, V. A., Sterling, R. K., Shiffman, M. L., Stravitz, R. T. & Sanyal, A. J. (2003). Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 37(6), 1286–1292. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>
- Musso, G., Gambino, R. & Cassader, M. (2013). Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in Lipid Research*, 52(2), 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.01.004>
- Muthiah, M. D. & Sanyal, A. J. (2020). Current management of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International*, 40(S1), 89–95. <https://doi.org/10.1111/liv.14355>
- Nathan, D. M. (2007). Finding new treatments for diabetes—how many, how fast, how good? *The New England Journal of Medicine*, 356(4), 437–440. <https://doi.org/10.1056/NEJMp068046>
- Neuschwander-Tetri, B. A. (2010). Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*, 52(2), 774–788.
- Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Sanyal, A. J., Lavine, J. E. vd. (2015). Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9972), 956–965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)
- Newsome, P. N., Buchholtz, K., Cusi, K., Linder, M., Okanoue, T., Ratziu, V., Sanyal, A. J., Sejling, A. S., Harrison, S. A. & NN9931-4296 Investigators (2021). A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England journal of medicine*, 384(12), 1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>
- Nouredin, M., Muthiah, M. D. & Sanyal, A. J. (2019). Drug discovery and treatment paradigms in nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 3(4), e00105. <https://doi.org/10.1002/edm2.105>
- Ohkawa, H., Ohishi, N. & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- OpenAI. (2025). *[Beyaz Çay]* [AI-generated image]. ChatGPT. <https://chat.openai.com/>
- Palladini, G., Di Pasqua, L. G., Berardo, C., Siciliano, V., Richelmi, P., Perlini, S., Ferrigno, A. & Vairetti, M. (2019). Animal models of steatosis (NAFLD) and

- steatohepatitis (NASH) exhibit hepatic lobe-specific gelatinases activity and oxidative stress. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 5413461. <https://doi.org/10.1155/2019/5413461>
- Pan, M. H., Lai, C. S., Tsai, M. L. & Ho, C. T. (2017). The synergistic potential of various teas, herbs and therapeutic drugs in health improvement: A review. *Food & Function*, 8(3), 825–836. <https://doi.org/10.1039/C6FO01812A>
- Portillo-Sanchez, P., Bril, F., Maximos, M., Lomonaco, R., Biernacki, D., Orsak, B., Subbarayan, S., Webb, A., Hecht, J. & Cusi, K. (2015). High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(6), 2231–2238. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1966>
- PubChem. (Erişim tarihi: 15 Ağustos 2025). *Epigallocatechin-Gallate (CID 65064)*. National Center for Biotechnology Information. Erişim adresi <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epigallocatechin-Gallate>
- Puri, P., Wiest, M. M., Cheung, O. & Mirshahi, F. (2009). The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 50(6), 1827–1838. <https://doi.org/10.1002/hep.23229>
- Ratzliff, V., Harrison, S. A., Francque, S., Bedossa, P. vd. (2016). Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*, 150(5), 1147–1159. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.038>
- Read, P. A., Khan, F. Z., Heck, P. M., Hoole, S. P. & Dutka, D. P. (2010). DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 3(2), 195–201. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.882007>
- Riazi, K., Azhari, H., Charette, J. H., Underwood, F. E., King, J. A. & Ehteshami Afshar, E. (2022). *The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis*. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7(9), 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)
- Roghani, M. & Baluchnejadmojarad, T. (2010). A minireview of effects of white tea consumption on diseases. *Pharmacological Reports*, 62(6), 1030–1036. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(10\)70588-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(10)70588-4)
- Sahin, A., Karadeniz, A., Yildirim, S., Simsek, N. & Dogan, A. (2019). Investigation of the effects of white tea on liver fibrosis: An experimental animal model. *Acta Gastroenterologica Belgica*, 82(4), 511–517.

- Salman, S. & Özdemir F., 2017. Beyaz Çay: Üretimi, Bileşimi ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda* 16(2)218-223, DOI: 10.24323/akademik-gida.449867.
- Sanyal, A. J., Campbell-Sargent, C., Mirshahi, F. & diğerleri. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120(5), 1183–1192. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22913>
- Saral, S., Dokumacioglu, E., Mercantepe, T., Atak, M., Cinar, S., Saral, O., Yildiz, L., Iskender, H. & Tumkaya, L. (2019). The effect of white tea on serum TNF- α /NF- κ B and immunohistochemical parameters in cisplatin-related renal dysfunction in female rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 112, 108604. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108604>
- Shirakawa, J., Fujii, H., Ohnuma, K., Sato, K., Ito, Y. vd. (2011). Dietinduced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 60, 1246–1257.
- Shi, Y., Wang, Y., Zhang, Y., Zhang, H., Ding, L. & Ding, C. (2017). Mitochondrial dysfunction induced by high-dose EGCG in mice liver. *Toxicology*, 389, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.007>
- Stacey, L. C., Li, Z., Ronan, J., Roy, R. S., Zhu, L. & diğerleri. (2003). Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(12), 6825–6830. <https://doi.org/10.1073/pnas.1131952100>
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L. & diğerleri. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Journal of Clinical Investigation*, 119(5), 1322–1334. <https://doi.org/10.1172/JCI37385>
- Tacke, F., Puengel, T., Loomba, R. & Friedman, S. L. (2023). An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*, 79(2), 552–566. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.020>
- Tamaki, Y., Nakade, Y., Yamauchi, T., Makino, Y., Yokohama, S., Okada, M., Aso, K., Kanamori, H., Ohashi, T., Sato, K., Nakao, H., Haneda, M. & Yoneda, M. (2013). Angiotensin II type 1 receptor antagonist prevents hepatic carcinoma in rats with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of gastroenterology*, 48(4), 491–503. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0651-7>
- Tang, G. Y., Meng, X., Gan, R. Y., Zhao, C. N., Liu, Q., Feng, Y. Bin, Li, S., Wei, X. L., Atanasov, A. G., Corke, H. & Li, H. Bin. (2019). Health functions and related molecular mechanisms of tea components: An update review. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 20, Sayı 24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20246196>

- Tang, G., Xu, Y., Zhang, C., Wang, N., Li, H. & Feng, Y. (2021). Green Tea and Epigallocatechin Gallate (EGCG) for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD): Insights into the Role of Oxidative Stress and Antioxidant Mechanism. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(7), 1076. <https://doi.org/10.3390/antiox10071076>
- Targher, G., Byrne, C. D. & Tilg, H. (2024). MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*, 73(4), 691–702. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330595>
- Targher, G., Tilg, H. & Byrne, C. D. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: A multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(7), 578–588. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30288-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30288-2)
- Tenore, G. C., Stiuso, P., Campiglia, P. & Novellino, E. (2013). In vitro hypoglycaemic and hypolipidemic potential of white tea polyphenols. *Food chemistry*, 141(3), 2379–2384. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.128>
- Tetri, L. H., Basaranoglu, M., Brunt, E. M., Yerian, L. M. & Neuschwander-Tetri, B. A. (2008). Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 295(5), G987–G995. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90272.2008>
- Tilg, H. & Diehl, A. M. (2000). Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 343(20), 1467–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432007>
- Tilg, H. & Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 52(5), 1836–1846. <https://doi.org/10.1002/hep.24001>
- Tipoe, G. L., Leung, T. M., Liong, E. C., Lau, T. Y. H., Fung, M. L. & Nanji, A. A. (2010). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces liver inflammation, oxidative stress and fibrosis in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury in mice. *Toxicology* 273:45-52.
- Verma, S., Jensen, D., Hart, J. & Mohanty, S. R. (2013). Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 33(9), 1398–1405. <https://doi.org/10.1111/liv.12226>
- Vial, G., Dubouchaud, H., Couturier, K., Cottet-Rousselle, C., Taleux, N., Athias, A., Galinier, A., Casteilla, L. & Leverve, X. M. (2011). Effects of a high-fat diet on energy metabolism and ROS production in rat liver. *Journal of hepatology*, 54(2), 348–356. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.044>

- Wang, H., An, Y., Rajput, S. A. & Qi, D. (2024). Resveratrol and (-)-epigallocatechin-3-gallate regulate lipid metabolism by activating the AMPK pathway in hepatocytes. *Biology*, 13(6), 368. <https://doi.org/10.3390/biology13060368>
- Wang, Y., Ma, J., Chen, L. & Zhang, X. (2022). Mechanism of epigallocatechin gallate in treating non-alcoholic fatty liver disease: A network pharmacology and animal study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112418. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112418>
- Wang, P., Zhao, B., Yin, Z., Gao, X. & Liu, M. (2024). Structure elucidation and anticancer activity of a heteropolysaccharide from white tea. *Carbohydrate Polymers*, 333, 121976. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.121976>
- Wang, Y., Zhang, X. & Li, Y. (2023). Tea polyphenol and epigallocatechin gallate ameliorate hyperlipidemia and liver fat accumulation with physiology, genomics, and metabolomics. *Food Chemistry*, 413, 135574. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135574>
- Weltman, M. D., Farrell, G. C. & Liddle, C. (1996). Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology*, 111(6), 1645–1653.
- Winnay, J. N., Boucher, J., Mori, M. A. & vd. (2010). A regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase increases the nuclear accumulation of X-box-binding protein-1 to modulate the unfolded protein response. *Nature Medicine*, 16(4), 438–445. <https://doi.org/10.1038/nm.2117>
- Wolfram, S., Raederstorff, D., Preller, M., Wang, Y., Teixeira, S. R., Riegger, C. & Weber, P. (2006). Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. *J. Nutr.* 136:2512-2518.
- Wong, C., Lee, M. H., Yaow, C. Y. L., Chin, Y. H., Goh, X. L., Ng, C. H., Lim, A. Y. L., Muthiah, M. D. & Khoo, C. M. (2021b). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 609110. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609110>
- Wong, C. N., Lim, Y. M., Liew, K. B. vd. (2025). EGCG as a therapeutic agent: A systematic review of recent advances and challenges in nanocarrier strategies. *Journal of Zhejiang University-Science B*, 26(8), 633–656. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2400040>
- Wong, C., Yaow, C. Y. L., Ng, C. H., Chin, Y. H., Low, Y. F., Lim, A. Y. L., Muthiah, M. D. & Khoo, C. M. (2021a). Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 11, 609135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.609135>

- Yang, M., Yan, R., Sha, R., Wang, X., Zhou, S., Li, B., Zheng, Q. & Cao, Y. (2024). Epigallocatechin gallate alleviates non-alcoholic fatty liver disease through the inhibition of the expression and activity of Dipeptide kinase 4. *Clinical Nutrition*, 43(8), 1769–1780. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.06.018>
- Yang, Y., Zhang, Y., Zhou, X. & Chen, X. (2019). White tea alleviates non-alcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and inflammation. *Food & Function*, 10(11), 7456–7465. <https://doi.org/10.1039/C9FO02183B>
- Yılmaz, H. K., Türker, M., Kutlu, E. Y., Mercantepe, T., Pınarbaş, E., Tümkaya, L. & Atak, M. (2024). Investigation of the effects of white tea on liver fibrosis: An experimental animal model. *Food science & nutrition*, 12(4), 2998–3006. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3980>
- Yilmaz, Y., Yilmaz, N., Ates, F., Karakaya, F., Gokcan, H., Kaya, E., Adali, G., Caliskan Kartal, A., Sen, I., Ahishali, E., Ozenirler, S., Koruk, M., Uygun, A. & Idilman, R. (2021). The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatology Forum*, 2(2), 37–42. <https://doi.org/10.14744/hf.2021.2020.0033>
- Yin, X., Yang, J., Li, T., Song, L., Han, T., Yang, M. & Zhong, X., 2015. The effect of green tea intake on risk of liver disease: A meta analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8,8339–8346.
- Younossi, Z. M., Blissett, D., Blissett, R., Henry, L., Stepanova, M., Younossi, Y., Racila, A., Hunt, S. & Beckerman, R., (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, 64:1577–86.
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C. & Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*, 77(4), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J. & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- Zamora-Ros, R., Forouhi, N. G., Sharp, S. J., González, C. A., Buijsse, B., Guevara, M., van der Schouw, Y. T., Amiano, P., Boeing, H., Bredsdorff, L., Fagherazzi, G., Feskens, E. J., Franks, P. W. vd. (2014). Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations. *The Journal of nutrition*, 144(3), 335–343. <https://doi.org/10.3945/jn.113.184945>
- Zhang, L., Li, X., Liu, Y. & Wang, Z. (2020). Epigallocatechin gallate ameliorates hepatic inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease by

- modulating NF- κ B signaling. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 85, 108477. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108477>
- Zhang, X., Ji, X., Wang, Q. & Li, J. (2022). The methionine- and choline-deficient (MCD) diet-induced NAFLD/NASH model: A comprehensive review. *Molecules*, 27(3), 858. <https://doi.org/10.3390/molecules27030858>
- Zhao, Y., Chen, P., Lin, L., Harnly, J. M., Yu, L. & Li, Z. (2011). Tentative identification, quantitation, and principal component analysis of green pu-erh, green, and white teas using UPLC/DAD/MS. *Food Chemistry*, 126(3), 1269-1277. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.055>
- Zhao, W., Li, W. & Li, Y. (2023). White tea and its active polyphenols lower cholesterol through modulation of metabolic syndrome. *Pharmacological Research*, 181, 106334. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106334>
- Zhou, Y., Zheng, J., Li, S., Zhou, T., Zhang, P. & Li, H. B. (2020). Synergistic mechanisms of constituents in herbal extracts during intestinal absorption: Focus on naturally occurring nanoparticles. *Pharmaceutics*, 12(2), 128. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020128>
- Zhou, J., Farah, B. L., Sinha, R. A., Wu, Y., Singh, B. K., Bay, B. H., Yang, C. S. & Yen, P. M. (2018). Epigallocatechin-3-gallate induces hepatotoxicity in mice through dose-dependent and route-dependent mechanisms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 361, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.012>
- Zhuge, F., Ni, Y., Nagashimada, M., Nagata, N., Xu, L. vd. (2016). DPP-4 inhibition by linagliptin attenuates obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating M1/M2 macrophage polarization. *Diabetes*, 65(10), 2966–2979. <https://doi.org/10.2337/db16-0221>

ETİK KURUL KARARI

T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI (Republic of Turkey Recep Tayyip Erdogan University Local Ethics Committee for Animal Experiments)						
BAŞVURU BİLGİLERİ (Application Information)	ETİK KURUL DOSYA NO(REFERENCE):143					
	ÇALIŞMANIN ADI		Diyetle Oluşturulan Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Hayvan Modelinde Beyaz Çayın Etkisi			
	Title		The Effect of White Tea in an Animal Model of Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (Director of Project)		Prof.Dr.Adnan YILMAZ			
	DİĞER GÖREVLİLER (Researchers)		Birsen HUYYLU			
	BAŞVURULAN ETİK KURUL		Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		☒ Tek Merkez Ulusal		☐ Çok Merkezli Ulusal		☐ Çok Merkezli Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No(Decision No):2023/46			Tarih (Date): 14.11.2023		
	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden, Prof.Dr.Adnan YILMAZ 'ın sorumluluğunda yürütülen ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Hayvan Deneyleri Araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına katılan üyelerin oy birliğiyle karar verilmiştir. The study above has been approved by the Local Ethics Committee of Recep Tayyip Erdogan University.					
Decision Information	☒ Accepted			☐ Rejected		
ÜYELER (Members)						
Ünvanı/ Adı/ Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Dr.Öğr.Üyesi Atilla TOPÇU(Başkan)	Tıbbi Farmakoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Oğuz KÖSE (Başkan Vekili)	Periodontoloji	R.T.E. Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr. Serkan GÜL (Üye)	Biyoloji	R.T.E. Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Kazım ŞAHİN (Üye)	Tıbbi Mikrobiyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.İlker Zeki KURTOĞLU(Üye)	Yetiştiricilik	R.T.E. Üniversitesi Su Ürünleri Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr.Öğr.Üyesi Esra DENİZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr.Öğr.Üyesi Zehra TOPAL SUZAN (Üye)	Histoloji ve Embriyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Şenay ÇAKIROĞLU (Üye)	Veteriner Hekim	R.T.E. Üniversitesi Deney Hay. Arş. ve Uyg. Mer.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ahmet ERKAN (Üye)	Sivil Toplum Kuruluşuna Üye	Sağlık-Sen	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Rukiye ÜLGER (Üye)	Serbest Çalışan	Sivil Üye	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

*Araştırma ile ilişki(Relation to the project, E: Yes, H: No)

**Toplantıda Bulunma(Attendance, E: Yes, H: No)