FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN KARACİĞER YAĞLANMASI ÜZERİNE AFYON YÖRESİ KAPLICA SULARININ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İbrahim KIŞLALIOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ELİTOK
Tez No: 2019-045

2019 - AFYONKARAHİSAR

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN KARACİĞER YAĞLANMASI ÜZERİNE AFYON YÖRESİ KAPLICA SULARININ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İbrahim KIŞLALIOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ELİTOK

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.SAĞ.BİL.11 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez No: 2019-045
2019 - AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.06.2019

Doç. Dr. Bülent ELİTOK
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Kenan SEZER
Üye

Doç. Dr. Mustafa KABU
Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi İbrahim KIŞLALIOĞLU 'nun "Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Karaciğer Yağlanması Üzerine Afyon Yöresi Kaplıca Sularının Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi .../.../2019 günü saat ..... Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY ..... **I**
İÇİNDEKİLER ..... **II**
ÖNSÖZ ..... **III**
KISALTMALAR ..... **IV**
TABLOLAR ..... **V**
ŞEKİLLER ..... **VI**

1. GİRİŞ **7**
2. MATERYAL VE METOT **46**
2.1. Hayvan Materyali 46
2. 2. Metod 49
2.2.1. Deneysel Karaciğer Yağlanması Oluşturulması 49
2.2.2. Klinik Muayeneler 50
2.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi 50
2.2.4. Hematolojik Muayeneler 50
2.2.5. Kan Biyokimyasal Muayeneleri: 51
2.2.6. Kan Gazları Muayeneleri 51
2.2.7. Histopatoloji Muayeneler 52
2.2.8. İstatistiki Analizler 52
3. BULGULAR **53**
3.1.Klinik Bulgular 54
3.2. Hematolojik Muayene Bulguları 56
3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları 59
3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları 63
3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları 65
4. TARTIŞMA VE SONUÇ **67**
ÖZET **91**
ABSTRACT **92**
KAYNAKLAR **93**
ÖZGEÇMİŞ **134**

ÖNSÖZ

Bu çalışma insanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak görülen karaciğer yağlanması üzerine Afyonkarahisar yöresi kaplıca sularının iyileştirici etkilerinin bilimsel verilerle etkilerini ilk defa ortaya konulduğu bir çalışma niteliğindedir.

Engin tecrübeleri ile bu tez çalışmasının hazırlanması sırasında bana rehber olan, fikirlerini ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Bülent ELİTOK olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın histopatolojik örneklerin incelemelerinde ve değerlendirmelerinde büyük emekleri geçen T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Ankara Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı Birim Amiri Dr. Yavuz ULUSOY ve Vet. Hek. Bahadır KILINÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca gerek malzemelerin ölçüm ve tartımlarında ve gerekse çalışma sırasında karşılaştığımız öngörülemeyen eksik malzemelerin temininde desteklerini esirgemeyen AKÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatih Fidan ve Dr. Arş. Gör. Barış DENK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini, fedakârlıklarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olduğunu bilerek güç aldığım eşime ve tez yazımı sırasında afacanlıklar yapan çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmamda bana yardımcı olan Veteriner Hekim Duygu ÇALIŞKAN ve Veteriner Hekim Orhan ESER arkadaşıma da teşekür ederim.

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.SAĞBİL.11 proje numarası ile desteklenmiştir.

Ayrıca, bu çalışma fikrinin doğmasında, çalışmada kullanılan doğal kaynak suyunun teminindeve planlama aşamasında önceden öngörülemeyen malzeme ihtiyaçlarının karşılanmasında sağladığı kıymetli desteklerden ötürü Sayın Şuayp DEMİREL'e teşekkürü borç biliriz.

KISALTMALAR

ALB: Albumin

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

BUN: Blood Urea Nitrogen

CK: Kreatinin Kinaz

CREA: Kreatin

DB: Direkt Bilirubin

GRAN: Granülosit

GLDH: Glutmat Dehidrogenaz

GLU: Glukoz

HGB: Hemoglobin

HTCHOL: Hematokrit

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LENF: Lenfosit

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MCV: Mean Corpuscular Volume

MONO: Monosit

P: Pulzasyon

R: Respirasyon

RBC: Eritrosit

SDH: Sorbitol Dehidrogenaz

T: Temperature

TB: Total Bilirubin

TP: Total protein

WBC: Lökosit

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 1. Hayvanlarda canlı ağırlık kazanımı, canlılık ve herhangi bir lezyonun varlığı 54

Tablo 2. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum freakansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması 55

Tablo 3. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları. 57

Tablo 4. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları. 61

Tablo 5. Kan Gazları Analiz Bulguları..... 64

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. 10x40 HxE. Gruptaki farelerde Karaciğerde deneysel oluşturulmuş yağlanma .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Şekil 2. 10x40 HxE. Gruptaki farelerde Yağlanmaya ek olarak Karaciğerde alkolün etkisi ile oluşan şiddeetli parankim dejenerasyonu.**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Şekil 3. 10x40 HxE. Kontrol Grubu hayvanlarda 21. günün sonunda devam eden parankim dejenerasyonu ve yağlanma .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Şekil 4. 10x40 HxE. 21. günün sonunda kaplıca suyu verilen gruptaki farelerde normal karaciğer görünümü .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

1. GİRİŞ

Karaciğer toplam kitlesinin %5'ini aşan oranlarda karaciğerde fazladan yağ birikimini ifade eden karaciğer yağlanması (fatty liver Disease/FLD), tüm dünyada hızlı bir şekilde artmaktadır (Emiroğlu ve Güneş, 2018). Küresel olarak yapılan çalışmalar FLD'nin 2005'te %15 iken, 2010'da %25'e kadar arttığını göstermektedir (Perumpail ve ark., 2017). Amerika Birleşik Devletleri'nde FLD nedeniyle yıllık tıbbi ve toplumsal maliyetin 292 milyar dolar olduğu (Younossi ve ark., 2016), bu bakım maliyetinin 2035'e kadar %18 oranında bir artış göstereceği ve FLD'li bireylerin yaşam kalitesinin daha da azalması beklenmektedir (Martini ve ark., 2007; Younossi ve Henry, 2015; Perumpail ve ark., 2017).

FLD'nin tedavi edilmediği durumlarda steatozdan inflamasyona, hepatosit nekrozundan siroza kadar değişen geniş spektrumlu bir tabloya neden olabileceği pek çok çalışmada belirtilmektedir (Takahashi ve Fukusato, 2012). Karaciğerdeki yağlanma esasında basit yağlanma (steatoz) ve iltihapla birlikte seyreden yağlanma (steatohepatit) olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Steatozda karaciğerde yağlanma olmasına rağmen, iltihabi bir durum söz konusu değildir. Karaciğer kitlesinin %5'inden fazla bir oranda yağ birikimi vardır, ancak genelde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaz. Karaciğer kan testleri (AST ve ALT gibi) ise genellikle normal sınırlar içerisindedir. Steatohepatit durumunda ise, karaciğerin yağlanmasına ek olarak, hepatositlerde iltihabi infiltrasyon, balonlaşma, mega mitokondriyal oluşumlar, fibroz ve bazı olgularda Mallory cisimciklerinin varlığı gibi bulgular gözlenmektedir. Steatohepatit ciddi komplikasyonlarının gözlendiği karaciğer yağlanması türüdür (Emiroğlu ve Güneş, 2018). Eğer tedavi edilmezse, fibroza (karaciğerde nedbe dokusu) ilerleyebilen kalıcı karaciğer değişiklikleri şekillenebilmektedir. Karaciğerdeki fibroz doku miktarının artması (evre 4) hastalığın siroza kadar ilerlemesine neden olabilmektedir (Çarlıoğlu ve ark., 2007; Toprak, 2011; Singh ve ark., 2015).

FLD'e bir hastalık olarak bugünkü bakış açımızla bakmamızı sağlayan olgu, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının (Xiong ve Zhiping, 2006) histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunu ″nonalcoholic steatohepatitis (NASH) olarak tanımlamaları ile başlamıştır (Saka ve Köseler, 2013; Ludwig ve ark., 1980; Alphan, 2013). Bu ayrımı yapana kadar, karaciğer biyopsilerinde sıklıkla karşılaşılan karaciğer yağlanması, uzun yıllar boyunca, sadece alkol ve bazı ilaç toksisitelerinin bir komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir (Toprak, 2012). Nitekim FLD, aşırı alkol tüketimi, hepatit C enfeksiyonu, metabolik hastalıklar gibi pek çok hastalığın bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca diabetes mellitus, serum trigliserid düzeyi yüksekliği ve obezite gibi bazı durumlar da karaciğer yağlanması için predispozisyon yaratan faktörlerdir (Sonsuz, 2007; Toprak, 2012).

Karaciğer yağlanması farklı kriterlere göre değişik şekillerde sınıflandırılmaktadır. Klinik tablonun gelişimine göre; akut veya kronik olarak sınıflandırılırken, histopatolojik bulgularına göre; mikroveziküler, makroveziküler ve miks yağlanma gibi terimlerle ifade edilmektedir (Sonsuz, 2007). Aslında her iki hastalıkta da karaciğer dokusu mikroskobik bulgular açısından birbirine benzer bulgular göstermektedir (Adams ve ark., 2005).

Etiyolojik açıdan FLD; alkolik (AFLD) ve alkolik olmayan (NAFLD) yağlı karaciğer hastalığı şekilde 2 grupta incelenmektedir (Panqueva, 2014).

I. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (Nonalcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD)

NAFLD, alkol kullanmayan (veya günlük 20 g'ın altında çok az kullanan) kişilerin karaciğerlerinde normalden fazla yağ birikmini ifade etmektedir. Normal bir karaciğer kütlesinin %5'i lipitlerden oluştuğu düşünüldüğünde, bunu aşan değerlerin mevcudiyetinde karaciğerde yağlanmasının varlığından söz etmek mümkündür (Reid, 2001; Adams ve ark., 2005).

NAFLD olgularının büyük bir kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle, isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkları önlemek adına, nonalkolik steatohepatit (NASH) olguları NAFLD altında değerlendirilmeye başlanmıştır (Sonsuz, 2005). Alkol kullanımı olan bireylere NAFLD tanısı konulabilmesi için, tüketilmesi gereken üst düzey alkol miktarının >20 g/gün etanol olması gerektiği genel kanı olarak kabul edilmektedir (Takahashi ve Fukusato, 2008; Takahashi ve ark; 2012).

NAFLD'de de tıpkı alkolik karaciğer yağlanmasında (AFLD) olduğu gibi, basit yağlanma (steatoz) ve steatohepatit olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak hastalığın oluşumunda, alkol alımı söz konusu olmayıp, alkol haricindeki metabolik sendrom, yüksek tansiyon, yüksek düzeylerde kötü kolesterol alımı, serum trigliserid düzeyi yüksekliği, insülin direnci, diabetes mellitus (DM) ve yüksek miktarda total vücut yağı artışı (obezite) gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır (Emiroğlu ve Güneş, 2018). Hastalığın ilerlemesi durumunda; steatozdan inflamasyona, hepatosit nekrozundan siroza kadar değişen geniş spektrumlu bir klinik tablonun gelişimi söz konusu olabilmekte, tüm yaş grupları ve etnik gruplarda görülebilmektedir (Takahashi ve Fukusato, 2012).

Yağlanmanın patolojisine göre NAFLD aşağıdaki şekilde incelenmektedir:

a. Basit Karaciğer Yağlanması (Simple fatty liver):

Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekle birlikte, iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır. (Sonsuz, 2007). Genellikle daha kötüye gitmez veya karaciğerde önemli sorunlara neden olmaz. NAFLD'li çoğu birey basit yağlı karaciğere sahiptir.

b. Alkolik Olmayan Steatohepatit (Nonalcoholic steatohepatitis-NASH):

Karaciğerdeki yağlanmaya hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve ilerlemesi durumunda fibrozis ve siroza varabilecek bir tablo eşlik eder. Bu yeni sınıflamanın dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulgular taşıyan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalıdır (Matteoni ve ark., 1999).

Yukarıda anıldığı üzere, steatozun aksine, NASH'ta ciddi bir durum söz konusudur. NASH, karaciğerde iltihap olduğu ve karaciğer hücrelerinin zarar gördüğü anlamına gelmektedir. Çünkü NASH'de, sadece steatoz değil, aynı zamanda intralobüler inflamasyon ve hepatoselüler balonlanma da vardır ve sıklıkla buna progresif fibrozis eşlik etmektedir. Tedavi edilmeyen NASH olguları, karaciğer sirozuna ilerleyebilmekte, bazen de hepatoselüler karsinom (HCC) ile sonuçlanabilmektedir. Nitekim, tedavi edilmeyen NASH olgularının %5'inde, ortalama 7 yılda, siroz tablosu gelişmekte ve olguların %1,7'si ölümle sonuçlanabilmektedir (Bayard ve ark., 2006; Powell ve ark., 1990; Costa ve ark., 2018).

Tüm yetişkinlerin yaklaşık %20'sinin NAFLD olduğu ve yetişkinlerin %2-3'ünün ise NASH geliştirdiği bildirilmiştir. NAHS'ın prevalansının ABD'de %10-23 arasında olduğu, NAFLD bulunan bireylerin yaklaşık %20'sinde NASH geliştiği bildirilmiştir (Takahashi ve Fukusato, 2012). Alkol kullananların da dahil edildiği 2287 kişi ile yapılan bir çalışmada nükleer manyetik spektroskopi ile %31 bireyde steatoz tespit edilmiş ve bu durumun alkol kullanan ve kullanmayanlar arasında NASH oluşumu açısından önemli bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir (Marchesini ve ark., 2003).

II. Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (Alcohol-Related Fatty Liver Disease-AFLD)

NAFLD'de olduğu gibi, basit yağlanmadan, daha ciddi sorunların oluştuğu NASH durumunda kadar ilerleyen tablonun oluşabileceği karaciğer yağlanmasını oluşturan diğer bir etiyolojik neden ise aşırı alkol tüketimidir (>20gr alkol/gün). Alkolik karaciğer yağlanması (AFLD) alkol alımı ile başlamakta, ilerleyen durumlarda önce hepatite (ateş, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve sarılık sonucu sarımsı cilt ve gözler tablosu şekillenebilir) ve zamanla siroza dönüşebilmektedir. Sirozda; karın boşluğunda büyük miktarda sıvı birikmesi, karaciğerde büyüme (%25) ve yüksek tansiyon, vücudun farklı bölgelerinde kanamalar, davranış bozuklukları,

dalakta büyüme ve ölümle sonuçlanabilen karaciğer yetmezliği tablosu gelişmektedir (Browning ve ark., 2004).

Alkolle ilişkili kaza/intihar gibi olguları da dahil 2006 yılındaki toplam 22.073 ölümlerin 13.000 adedi doğrudan AFLD ile ilişkili olduğu (Heron ve ark., 2009), bunun sonucunda gelişen sirozun USA'da ölüm nedenlerinin 12. sırasında yer aldığı ve olgularının %45,9'u doğrudan alkol alımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Adams ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada (Rehm ve ark., 2013), 2010 yılında dünyadaki tüm ölümlerin %0,9'unun sirozdan kaynaklandığı ve alkol alımı nedeniyle siroza yakalanan hastaların %49,7'sinden fazlasının öldüğü bildirilmiştir. Günümüzde alkol alımına bağlı siroz USA'da en sık karaciğer transplantasyonu nedenidir (Aron-Wisnewsky ve ark., 2013).

İstatistikler, sirozun mortalite oranının göğüs, kolon ve prostat kanseri gibi kanser türlerinden bile yüksek olduğunu göstermektedir (Chedid ve ark., 1991). Benzer şekilde batı ülkelerinde alkol kullanımı, son aşamasına gelmiş karaciğer hastalıkları vakalarının yaklaşık %50'sinde en önemli faktör haline gelmiştir (Orholm ve ark., 1985). Yıllık 185 milyar dolar maliyeti ile yaşam kaybının yanında, alkol alımına bağlı karaciğer hastalıkları ülke ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. (Kim ve ark., 2002; Frazier ve ark., 2011). Alkol Avrupa'da da sirozun en önemli sebebidir (Blachier 2013). Her yıl 100.000 erkekten 38'i, kadınların 28'i alkole bağlı gelişen hepatit, siroz veya karaciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (WHO 2013; Buzzetti ve ark., 2017).

ETİYOLOJİ

NAFLD’in kesin sebebi bilinmemekle birlikte, fazla kilosu olanlarda, şeker hastalarında (tip 2 diyabet), kolesterol yüksekliği veya insülin direnci olanlarda çok daha sık görüldüğü bilinmektedir. Nitekim obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hiperlipidemi prevelansları sırası ile %30-100, %10-75, %20-95 arasında değişmektedir (Gören ve Fen, 2005).

Kilolu bireylerde vücuttaki yağ dokusunun daha fazla olduğu ve bu yağ dokusunun karaciğer yağlanması ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (Chitturi ve Feralli, 2001). Her kilolu bireyde karaciğer yağlanması görüleceği veya normal kilolu olanlarda FLD oluşmayacağı anlamına gelmemekle birlikte, obezite ile FLD ve NASH arasında yakın bir ilişki vardır. Obezlerde NASH sıklığı, kilosu normal kişilere göre 6 kat daha fazla bulunmuştur.Nitekim NASH'li hastaların %70'den fazlası şişmandır (Ekstedt ve ark., 2006). Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'inde NASH, %3-11'inde siroz görüldüğü bildirilmiştir (Byrne ve Targher, 2015). Günümüzde Kanadalıların %50'sinden fazlası aşırı kilolu bir duruma gelmişlerdir. Obez bireylerin %75'inde basit FLD, %23'üne kadarında ise NASH gelişimi söz konusudur (Kara ve Erdal, 2014).

Diabetes mellitus (DM) ile NAFLD arasında da güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. NASH'li hastalarda %75'e varan oranlarda T2DM görülebilmektedir. Ayrıca, diyabetiklerde steatohepatit riski 2.6 kat daha yüksektir. DM, NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi için güçlü bir gösterge olup, şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğunun diyabetik bir hikayeye sahip olması dikkat çekici bir bulgudur (Sonsuz, 2007; Toprak, 2012).

NASH'li hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur. NASH'li hastaların %20-80'inde yüksek trigliserid veya total kolesterol düzeyleri saptanmaktadır. Hipertrigliserideminin özellikle NASH patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir. Uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi verilen çocuklarda sıklıkla kolestaz gelişmesine karşın, erişkinlerde karaciğer steatozu ve tedavi edilmediği durumda mikronodüler siroza kadar ilerlemesi mümkün olan NASH olgusu gelişebilmektedir (Salomao ve ark., 2010).

NAFLD veya NASH'a sebep olabilecek daha az sıklıkla görülebilen diğer nedenler ise şunlardır:

Gastroplasti, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass morbid zayıflama tedavisinde sıklıkla kullanılan cerrahi girişimler ve uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı sonucunda NAFLD ve/veya NASH olgusu gelişebilmektedir. Nitekim uzun süreli açlık lipolizi arttırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutatyonu azaltarak steatoza neden olmaktadır. Jejunoileal bypass (JİB) sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis gelişebilmekte, kilo kaybı, beslenme eksikliği, fonksiyonları bozulmuş bağırsakta aşırı bakteri çoğalması sonucu oluşan endotoksinler nedeniyle NASH olgusu gelişmektedir. Steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde oluşurken, karaciğer fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra oluşmaktadır (Shibahara ve ark., 2014).

Bazı ilaçların da NAFLD ve/veya NASH olgularının etiyolojisinde rol oyanayabileceği bilinmektedir. Bir yıldan uzun süreli amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %1'inde psödoalkolik karaciğer hastalığı gelişmekte, olguların yaklaşık yarısında karaciğer histopatolojisinde mallory cisimcikleri tespit edilebilmektedir. Metastatik prostat kanseri tedavisi için kullanılan stilbestrol da NASH oluşturabilmektedir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin NASH'a ve hatta siroza neden olabileceiği bildirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda yine NASH şekillenebilmektedir. Elli yaş üzerinde obez, T2DM ya da eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda methotreksat kullanımı NASH oluşumu için yatkınlık ve ilerleyen dönemlerde fibroz gelişiminde risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazemin NASH'ın olası nedenleri arasında değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Avrupa'da angina pektoris tedavisinde yaygın olarak kullanılan perheksilin adlı ilacın, hastaların 1/3'ünde steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir. Karbon tetraklorür, DDT, sarı fosfor içeren daha pek çok maddenin alımının benzer karaciğer harabiyetine neden olabilecekleri bildirilmiştir (Pessayre ve ark., 2001).

Şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları gibi herediter sendromlar sırasında da NASH olgusu gelişebilmektedir. Lipoprotein B'nin sekresyon kusuru nedeni ile karaciğer ve ince bağırsakta trigliserid toplanmasına

neden olan otozomal resesif geçişli abetalipoproteinemili hastalarda yine NASH gelişebilmekte, bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz olgularına rastlanabileceğine dikkat çekilmektedir (Redlich ve ark., 1990; Fruchart ve Durıez, 1998).

Çölyak hastalığında glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alınmasının da NASH'a yol açtığı rapor edilmiştir. Wilson hastalığında karaciğerde steatoz ve mallory cisimcikleri görülmesi, hastalığın karakteristik özelliğidir (Lin ve ark., 2000).

AFLD olgularında gelişen karaciğer yağlanmasının alınan alkol miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu belirlenmiştir (Dugum ve Maccullough, 2015). Alkolik steatohepatit (ASH) olgularında; kadınlar için > 20cc/gün erkekler için > 30cc/gün etanol kullanımı, histopatolojik tablonun oluşumu için yeterlidir. Bir standart içkinin 14 gr alkol içerdiği düşünülürse, bu, kadınlar için 1.5 erkekler için 2 standart içki/gün'e denk gelmektedir (Gören ve Fen, 2005).

EPİDEMİYOLOJİ VE PREVALANS

ASH, genellikle asemptomatik seyrettiği ve tanı konmadığı için gerçek prevalansı bilinmemektedir. İnsidansı hakkında net bilgiler bulunmamasına karşın, 1604 alkol kullanan hasta ile yapılan bir kohort çalışmada karaciğer biopsisi sonucuna göre prevalansının yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir. Alkol kullanım oranına göre prevalansın belirlenmesi ve bölgesel prevalansın saptanması en doğru yöntem olacaktır. Ancak bir genelleme olarak, alkol kullananların %10-35 kadarında kalıcı alkolik hepatit tablosunun gelişebileceği söylenebilmektedir (Buzzetti ve ark., 2017).

Epidemiyoloji ve prevalans açısından yapılan çalışmalar daha çok NAFLD üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalar, gelişmiş ülkelerde NAFLD görülme sıklığının %25 civarında olduğunu bildirmektedir (Louvet ve ark., 2009). Şu

anda ABD nüfusunun kabaca %20-40'ını etkilemekte, genellikle herhangi bir klinik semptoma neden olmamakta ve sıklıkla bir görüntüleme testi esnasında kazara tespit edilmektedir.

Siroz, karaciğer kanseri ve ölümlere kadar ilerleyebilen bir hastalık olan NAFLD, Batılı ülkelerde kronik karaciğer hastalıklarının en sık karşılaşılan nedeni olup, 2030 yılı itibarıyla karaciğer naklinin en sık görülen endikasyonu haline gelmesi beklenmektedir. USG yöntemi kullanılarak genel popülasyon üzerinde yapılan prevalans çalışmalarında hastalığın sıklığı; Avrupa ve Ortadoğu'da %20-30, Uzak Doğu'da ise %15 olarak belirlenmiştir. Yüksek duyarlılığa sahip olan manyetik rezonans spektroskopi yöntemi ile bu oran erişkinlerde %34 olarak saptanmıştır. (Emiroğlu ve Güneş, 2018). NAFLD'nin ultrasonografik tanı ile prevalansının saptandığı Hindistan'da %17 ile Amerika Birleşik Devletleri'nde %46 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bir başka çalışmada, Orta Doğu ve Güney Amerika en yüksek NAFLD prevalansını sırasıyla %31 ve %32 saptanmışken, Afrika'daki en düşük prevalansı ise %13,5 olarak tespit edilmiştir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketleri (NHANES) kullanılarak ABD'de 1988 ve 2008 yılları arasında yapılan bir araştırma, yüksek alanin aminotransferese (ALT) düzeyleri bir kriter olarak baz alındığında, NAFLD prevalansının, ABD'de iki katına çıktığını (%5,5'ten %11'e) göstermektedir. Nitekim, NHANES-III verilerine göre ise 1988-1994 yılları arasında toplanan ultrasonografi tanısı konmuş NAFLD prevalansının ise %34 olduğu rapor edilmiştir (Perumpail ve ark., 2017).

NAFLD'nin yaygınlığı, Batılı ülkeler ve "batılılaştırılmış" yerleşik yaşam tarzının etkisi altındaki çoğu Asya ülkesinde de durum çok farklı (Gören ve Fen, 2005). Son zamanlarda, Asya en yüksek obezite salgını ile karşı karşıya kalmış ve bu nedenle şaşırtıcı bir şekilde NAFLD prevalansında hızlı bir artış yaşamıştır. Kore, Japonya ve Tayvan'dan yapılan araştırmalarda NAFLD görülme sıklığının %11-45 arasında bir sıklıkta olduğu, "Batılılaşmış" bir diyet uygulayan Çinli ergenler arasında, NAFLD prevalansının %25'ten yüksek seviyelere ulaştığı bildirmiştir. (James ve Day, 1998).

Gençler arasında hızla yaygınlaşmasına rağmen, hastalık 50-60 yaşlarda zirveye ulaşmaktadır. Yetişkinler açısından Avrupa'da ortalama prevalansın %25-26, ABD'de ise %25 olduğu, tahmin edilmektedir. Bu oranın İtalya ve İspanya'da %20'nin üzerinde olduğu, yağlı karaciğer indeksinin (FLI) kullanıldığı Almanya'da prevalansı %33, Yunanistan'da ise %31'dir. İngiltere'de, istatistiksel sonuçlar prevalansın %46'ya ulaştığı bildirmekle birlikte, bu bildirimi yapan çalışmada kullanılan hastaların aynı zamanda şeker hastası olduklarını belirtmekte fayda bulunmaktadır (Andronescu ve ark., 2018).

Kadınlar daha çok etkilenmekle birlikte, dişilik faktörü NAFLD için bir risk faktörü değildir, çünkü östrojen hormonu NAFLD'e karşı koruyucu etki göstermektedir. Kadınlarda hastalığın zirveye ulaşması menapoz döneminden sonra, östrojen hormonu seviyesindeki azalmayla birlikte olmaktadır. NAFLD çocuklarda da giderek daha fazla fark edilmektedir. Obez çocukların ilerleyen yaşlarda hepatosellüler karsinomaya daha yatkın oldukları belirtilmiştir (Andronescu ve ark., 2018; Marchesini ve ark., 2015).

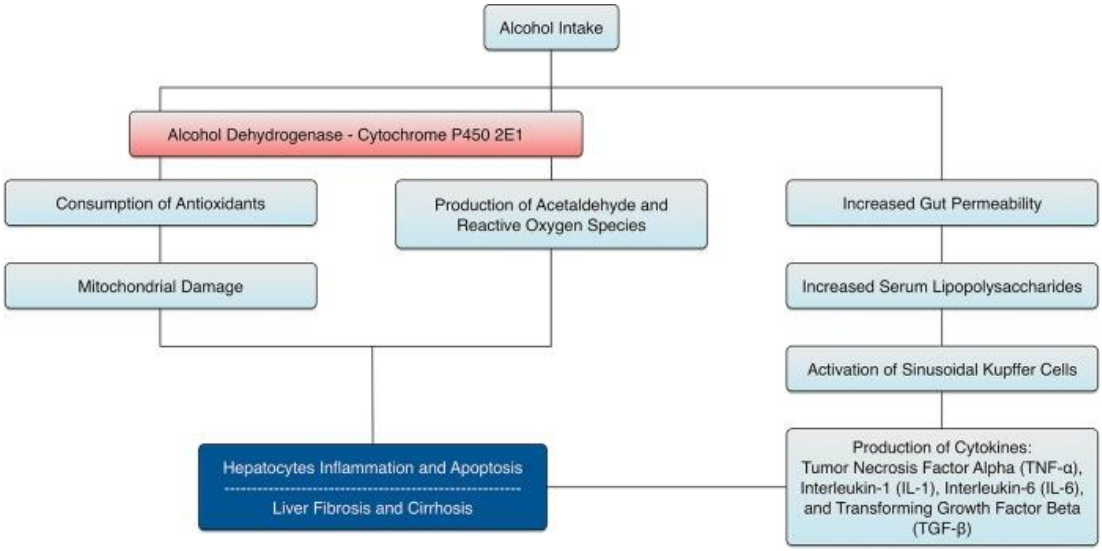
Ülkemizde FLD görülme sıklığının %20-25 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, karaciğerde yağlanması olanların en az %80'inde hiçbir ciddi sağlık sorunu gelişmediğini ve bu oranın daha yüksek olma ihtimalinin bulunduğunu belirtmekte fayda bulunmaktadır. Nitekim, ultrason ile yapılan taramalarda, yağlı karaciğeri olup karaciğer testleri (AST, ALT) yüksek olan 357 hastada yapılan bir araştırmada, NASH oranı %60, siroz ise %3,5 olduğu tespit edilmiş, tüm hastaların %26'sında önemli derecede fibroz (≥2) bulguları tespit edilmiştir (Adams ve ark., 2004). Seksen milyon nüfuslu ülkemizde 19 milyon FLD'li birey olduğu ve bunun 2,5 milyonunu çocuk yaştakilerin oluşturduğu dikkat çekici bir bildirimdir.

PATOGENEZ

Akut ve kronik alkol tüketiminden sonra hepatik yağ asidi, trigliserit ve fosfolipid sentezi hızlanması, yağ asidi sentataz, AsetilCoA karboksilaz (ACC), ATP sitrat liyaz (ACL), stearoil CoA desatüraz ve malik enzimi içeren daha yüksek

lipojenik enzimlerin ekspresyonunun bir sonucudur. Bu enzimler, transkripsiyon faktörü, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1 veya SREBP-1 tarafından düzenlenen genlerle kodlanmaktadır (Donohue ve Terrence 2007). Özellikle kronik alkol tüketimi, lipogeneze ve AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonunun baskılanması yoluyla hepatoselüler yağ asitlerinin oksidasyonunu önleyerek karaciğer hasarına yol açmaktadır (Lee ve ark., 2017; An ve ark 2007). Alkol karaciğer hücrelerinin proliferasyonunu da inhibe ettiğinden, hasara yanıt olarak karaciğer rejenerasyonu azalmaktadır (Gao 2011).

Alkol, karaciğere bağırsaktan ulaşan yağların alınımını ve yağ asidi sentezini arttırmakta (lipogenez) ve yağ asitlerinin parçalanmasını azaltmakta (yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu azaltarak) ve böylece karaciğer hücrelerinde yağ birikimine neden olmaktadır (Lucey, 2009; Gao, 2011). Alkol metabolizması süreci, reaktif oksijen türlerinin oluşması, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal glutatyon tükenmesi ve S-adenosilmetiyonin tükenmesi ile sonuçlanmaktadır (Lucey, 2009; Gao, 2011). Bu da, karaciğer hücrelerini yaralanmaya karşı duyarlı hale getirmektedir (Gao, 2011). Alkolün parçalanma ürünü olan asetat ise iltihaplanmaya neden olmaktadır (Gao, 2011). Ek olarak, alkol bağırsak geçirgenliğini ve bağırsaktan bakterilerin translokasyonunu artırıp, Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ile iltihaplanmaya neden olan bakteriyel lipopolisakaritlerin artmasına yol açmakta ve bu şekilde alkolik hepatite neden olmaktadır (Lucey, 2009; Gao, 2011). Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ayrıca hepatik stellat hücrelerini aktive ederek fibrogenezi teşvik etmekte ve fibroz gelişimini desteklemektedir (Gao, 2011; Buzzetti ve ark., 2017).



Alkol Alımı (Dugum ve McCullough, 2015).

Etanol esas olarak karaciğerde farklı alt hücrelere sahip üç ana yoldan metabolize edilmektedir: Sitozolde alkol dehidrojenaz (ADH), mitokondride aldehit dehidrojenaz (AFLDH) ve endoplazmik retikulumdaki mikrozomal etanol oksitleyici sistem (Lieber, 1997).

$$\text{Ethanol} + NAD^+ \underset{\longleftarrow}{\overset{ADH}{\longrightarrow}} \text{Acetaldehyde} + NADH^+ \quad (1)$$

$$\text{Acetaldehyde} + NAD^+ \underset{\longleftarrow}{\overset{ALDH}{\longrightarrow}} \text{Acetate} + NADH^+ \quad (2)$$

Bunların tümü, lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın tamamen bozulmasına neden olabilecek süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri dahil olmak üzere reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretilmesine yol açmaktadır (Wu ve Cederbaum, 2003). Ek olarak alkol maruziyeti, hücreleri süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) gibi reaktif oksijen türlerine karşı koruyan enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmaları da bozmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin üretimi ve düşük antioksidan aktivitesi, alkolün yol açtığı karaciğer hasarında önemli bir rol oynadığı kanıtlanan oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır (Cederbaum, 2001; Du ve ark., 2010).

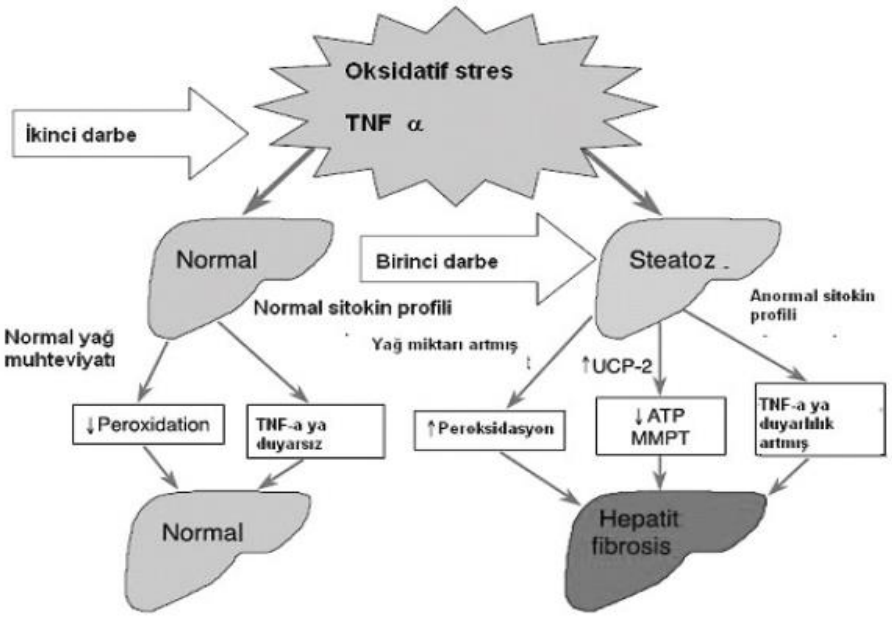
Normal fizyoloji içerisinde ihtiyaç fazlası karbonhidratlar yağ asitlerine, bu yağ asitleri de yağ dokusunda trigliseridlere dönüştürülerek depolanmakta veya karaciğere taşınmakta ya da kas dokusunda enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. NAFLD veya AFLD gibi yağlanma durumlarında yağ dokusunda depolanan trigliseridler yağ asitlerine dönüştürülüp karaciğere taşınarak fosfolipid ve kolesterol esterlerinin yapımında kullanılmakta ya da ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimlerine dönüştürülmektedir. Periferal yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımında artış, karaciğerde serbest yağ asidi sentezinde artış, yağ asitlerinin karaciğerden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak salınımında yetersiz kalması sonucu karaciğerde yağ birikimine neden olmaktadır (Rao ve Reddy, 2001). Çünkü kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondride gerçekleşmemektedir. Çok uzun zincirli yağ asitleri peroksizomlarda okside edilirken, kısa ve çok uzun zincirli yağ asitleri mikrozomlarda okside edilmektedir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin ekstramitokondriyal (peroksizomal ve mikrozomal) oksidasyon ile kısaltılmalarından sonra, mitokondrial oksidasyon süreci tamamlanmaktadır (Andronescu ve ark., 2018). Mitokondrial disfonksiyon sonucu yağ asitlerinin hepatik oksidasyonunda azalma mikroveziküler steatoza neden olmaktadır. Yağ alımı ve sekresyonu arasındaki dengesizlik insulin/glukagon oranının çok yüksek olmasıyla da doğrudan ilişkili olup, bu da makroveziküler steatoza neden olmaktadır. Nitekim diyabetli hastalar arasında steatohepatit (SH), yaygın (%50) olarak görülmektedir. T2DM'lu bireylerin çoğunun aynı zamanda obez olması sebebiyle, obez kişilerde yüksek serum leptin seviyelerinin ve adipositokinlerin oksidatif stres ve endotoksineminin hepatoselüler inflamasyon ve fibroza yol açarak, SH'e katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Sonsuz, 2007).

Günümüzde NASH patogenezinde karaciğerde yağ depolanmasına neden olan insülin direncine ilave olarak mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROT)'nin bileşiminden oluşan "çift vuruş teorisi (two hits theory)" kabul görmektedir. Bu teoride birinci vuruş olan steatoz oluşumunda T2DM ve obezitede sıklıkla bulunan insülin direnci anahtar rol oynamaktadır. İnsülin normalde yağ dokusu lipolizini önlemektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, yağ asitlerinin dolaşımındaki

seviyeyi artırarak lipolize neden olmaktadır. Nitekim, insülin direnci hiper insülinemiye neden olarak hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyarmakta ve periferal lipolizi arttırmaktadır. Aynı nedenle, karaciğer gelen yağ asidi miktarında artışa bağlı olarak karaciğer yağ asidi alımı da artmaktadır. Hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal β oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ sentezini arttırmaktadır (Sonsuz, 2007; Andronescu ve ark., 2018). Obezitede azalan bağırsak motilitesinin bakteriyel flora artışına ve lümende karbonhidrat parçalanmasına ve bunun sonucu etanol oluşumuna neden olduğu, bu endojen etanol oluşumunun da NAFLD patogenezine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (Sonsuz, 2007).

Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azalttığından, insülin direnci FLD gelişiminde esas mekanizmayı oluşturmaktadır. Böylece karaciğerde yağlanma başlamakta, hasta başka bir ek faktörle karşılaşmadıkça bu süreç yağlanma olarak devam etmektedir (Gören ve Fen, 2012). Steaotozis oluştuktan sonra karaciğer ikinci vuruş olarak adlandırılan oksidatif strese duyarlı hale gelmektedir. İnflamasyon ve fibrozise neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF)-α gibi sitokinlar ve adiponektin ve leptin gibi hormanlar sorumludur (Takahashi ve Fukusato, 2012). Leptinin, NASH'de karaciğer fibrozisine sebep olan bir faktör olduğu düşünülmektedir. NASH'li hastalarda, Hepatit C'de fibrozis gelişim sürecinde ve sirozlu hastalarda leptin seviyelerinin yüksek bulunması bu iddiayı desteklemektedir (Helman ve ark., 1995, Gören ve Fen, 2012).

İkinci darbeden sorumlu faktörlerin normal bir karaciğer üzerindeki etkisi adaptasyon mekanizmaları ile karşılanabilirken, yağlanmış bir karaciğerde bu mümkün olmamakta ve hastalığın siroz gibi ilerleyici formlarına dönüşecek süreç başlamış olmaktadır (Takahashi ve Fukusato, 2012).



(Sonsuz, 2007)

RİSK FAKTÖRLERİ

AFLD'nin en önemli risk nedeni aşırı alkol tüketimidir (>20 g/gün). Genetik faktörlerin de hastalığın oluşumunda etkili olduğu düşünülmekle birlikte (Andronescu ve ark., 2018), çeşitli faktörler de hastalığın gelişimde önemli rol oynamaktadır. AFLD oluşumu için öncelikle, kullanım süresi ve günlük alkol alımı ile ilgili olarak bir eşiğe ulaşılmalıdır (Gören ve Fen, 2005). Günde 10–12 yıl boyunca günlük alkol alımının, erkekler için 40-80 g/ günden fazla ve kadınlarda 20-40 g/ gün'den fazla olması, AFLD'ye neden olmak için gereklidir (Becker ve ark., 1996; Fuchs ve ark., 1995; Grant ve ark., 1988). Farklı türde alkollü içecekler farklı alkol içeriğine sahip olduğundan, eşik her içecek türü için farklıdır. Örnek olarak, erkekler için günde 3-6 kutu (her biri 12 oz) günlük bira içmek veya 10 yıl veya daha uzun süre kadınlarda 1,5-3 kutu bira / gün içilmesi AFLD'ye neden olabilmektedir (Arteel ve ark., 2003).

Alkol alımı için gerekli “eşiğe” ulaşmasına rağmen, ağır, uzun süreli alkollü içeceklerin yalnızca %10–35'i alkolik hepatit ve yalnızca %8–20 oranında siroza yol açtıkları bildirilmiştir (Halsted, 2004). Bu istatistiklerin ima ettiği gibi, bireyin özellikleri (örneğin, cinsiyetini ve alkol metabolize edici enzimlerin polimorfizmleri ve birlikte varolan dış faktörler (örneğin, obezite ve hepatit C enfeksiyonu), karaciğer hastalığının gelişme olasılığını belirlemek için birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin, HCC riski, günlük 80 g alkol tüketimi ile beş kat artabilirken, Hepatit C enfeksiyonu varlığında, 20 kat artar ve her iki risk faktörünün bir kombinasyonu olarak HCC gelişimi için 100 kat daha fazla riske neden olabileceği bildirilmiştir (Mueller ve ark., 2009). Kadınların düşük miktarda alkole maruz kaldıktan sonra ve daha kısa zaman dilimlerinde karaciğer hastalığını geliştirdiğini gösteren birkaç çalışma mevcuttur (Becker ve ark., 1996; Fuchs ve ark., 1985).

NAFLD için en sık karşılaşılan risk faktörleri ise şunlardır:

• Metabolik Sendrom:

NAFLD ile metabolik sendromun (MS) diğer unsurları arasında açık bir ilişki vardır. Öyle ki, günümüzde NAFLD, MS'in hepatik bileşeni olarak kabul edilmektedir. Diyabet (DM), obezite ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin tümü insülin direnci geliştirerek, NAFLD oluşumunu desteklemektedir. Bu etmenler, yağ asitlerinin hepatik birikimine neden olmaktadırlar.

• Obezite

Aşırı kilolu veya obez kişilerde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı prevalansı artar. Yapılan otopsi çalışmasında obezlerin %70'inde steatoz, normoponderal bireylerde %35'inde; buna göre, NASH obezlerin %18,5'inde, normoponderal bireylerin %3,5'inde bulunmuştur (Vanlemmens ve ark., 2009).

• T2DM

T2DM'li hastalarda alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı prevalansı %75 olarak tahmin edilmektedir. Aynı zamanda, T2DM hastaları artmış NASH ve ileri fibrozis riskine sahip olup, hiperglisemi tespit edilmiştir (Ma ve ark., 1995). T1DM 'de NAFLD nadir karşılaşılan bir bulgu olup, hastalığın patogenezinde obezite ve insülin direncinin rolünün olduğu düşünülmektedir.

• Hiperlipidemi

Yapılan çalışmalar NAFLD ile kolesterol ve serum trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (%20- %81). Yukarıda 2 hastada (%61) hiperlipideminin mevcut olması bunu teyit etmektedir. Hiperkolesteroleminin alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı tespitindeki rolü kanıtlanmamakla birlikte, bu hastalarda statin tedavisinin fibrozise ilerlemesini ve kardiyovasküler riskin azaltıltığı bildirilmiştir (Powell ve ark., 1990).

• Hızlı kilo kaybı ve jejuno-ileal bypass, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için diğer risk faktörleridir. Hızla kilo veren hastaların yaklaşık %2,2- 6'sı ilk 18 ay boyunca karaciğer fonksiyonlarında anormalliklere sahiptir. Bir çalışmada, jejuno-ileal bypasslı hastaların %40'ında karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiştir (McFarland ve ark., 1985).

• Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı üretebilecek en yaygın ilaçlar amiodaron, glukokortikosteroidler, tetrasiklinler, zidovudindir.

• Glukozun i.v. infüzyonları ve total parenteral beslenme de NAFLD'nin nedeni olabilir. Yerleşik davranışların, tatlı içeceklerin insülin direncini arttırdığı da unutulmamalıdır. Deneysel modele dayanarak, trans yağ içeren diyet NASH oluşumunu tetiklemektedir. NAFLD'nin asıl tehlikesi, fibrozise ilerlemesidir (Angulo ve ark., 2015). Bazı toksinlere maruz kalma NAFLD'nin gelişmesinde göz önünde bulundurulmalıdır (Bayard ve ark., 2006; Sonsuz, 2007).

SEMPTOMLAR

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

FLD'nin ciddi komplikasyonları gelişmediği sürece, hastaların büyük çoğunluğu (%45-100) asemptomatiktir. Hastalığın şiddetlendiği durumlarda konjuktiva ve mukozalarda ikter, fotosensitizasyon, davranış bozuklukları, yorgunluk gibi klinik semptomlar dikkati çekebilir.

Karaciğer yağlanmasının biyokimyasal bulguları ise diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarına benzerlik gösterebilir. En sık rastlanılan biyokimyasal bulgu transaminaz yüksekliğidir. Ancak, transaminazların yüksek veya normal olmasına bakarak steatoz/steatohepatit arasında bir ayırım yapmak mümkün değildir. Sirotik evrede olmayan olgularda AST düzeyi hemen daima ALT düzeyinden daha yüksektir. AST ve ALT seviyelerinde 2-4 kat artış görülebilir. AST/ALT oranının 1'den büyük ölçülmesi NAFLD için karakteristik olmasına rağmen, olguların % 65-90'ında bu oran 1'in altındadır. Yağlı karaciğerde AST/ALT oranının % 65-90 olguda <300 U/L ve AST/ALT ≥ 1:1 olarak bulunur (Gören ve Fen, 2005).

Alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamiltransferaz (GGT) seviyeleri de olguların yarısına yakınında yüksek seyredebileceği, ancak nadiren 2-3 kat yükselebileceği bildirilmiştir. Hastaların yarısından fazlasında serum ferritin düzeylerinde artışlar gözlenebilmektedir. Total bilirubin (TB) seviyesi, protrombin zamanı (PT), albümin (ALB) seviyesi siroz gelişmedikçe normal düzeylerdedir (Kremser, 2001). Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Hastalarda açlık kan şekerli ile birlikte açlık insülin düzeyi ölçülerek, insülin direncinin (ID) araştırılması yararlıdır. Bu yöntemde ID= insülin x açlık kan şekeri (mmol/L)/22,5 formülü ile hesaplanır. Bu tetkiklerin bir kısmı karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için gerekliyken, diğerleri karaciğer yağlanmasına neden olan metabolik bozuklukların araştırılması veya ayırıcı tanı için önem taşımaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde hepatomegali önemli bir bulgu olup, NAFLD olan hastaların %75'inde görülebilmektedir. Ayrıca, hastaların %25'inde splenomegali de şekillenebilmektedir (Shibahara ve ark., 2014).

TANI

Hastaların çoğu herhangi bir semptom geliştirmediğinden, hastalığın tanısı zordur. Hastalıktan şüphelenildiğinde kullanılabilecek tanı yöntemleri ise şunlardır:

Hastalığın hikayesi: Alkol alımı, kötü beslenme, insülin direncinin olup olmadığı bilgisi AFLD ve NAFLD'nin tanısında önemli bilgiler verebilmektedir.

Fiziksel muayene: Karaciğer büyümesi, fotosensitizasyon, asites ve sarılık gibi bulguların saptanması tanı açısından önemlidir.

Hangi alkol miktarının "nonalkolik" sözcüğü için sınır oluşturacağı konusu tam netlik kazanmasa da, şimdilik haftada 140 g veya günlük maksimum 20 g alkol sınır olarak kabul edilmektedir (Ascha ve ark., 2010). Anamnezde üzerinde durulması gereken diğer konu hepatotoksik ve özellikle yağlanma yapıcı etkisi olan ilaçların sorgulanmasıdır. Fizik muayene kapsamında hastaların boy ve kiloları da belirlenerek vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplanmalıdır. Bazı hastalarda karın sağ üst kadranında bir ağrı ve dolgunluk hissi, halsizlik, çabuk yorulma bulunabilir. (Andronescu ve ark., 2018).

NAFLD'nin kesin tanısı, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için hastaların zamanında ve doğru şekilde yönetilmesini kolaylaştırmak açısından önemlidir. NAFLD, steatozdan NASH ve siroza kadar geniş bir yelpazede oluştuğundan, steatoz, steatohepatit ve fibrozis derecesini belirlemek için klinik, laboratuvar ve radyolojik testlere dayanan farklı ve invaziv olmayan testler geliştirilmiştir (Macsween, 1986). Karaciğer biyopsisi invazif bir prosedür olup, NAFLD'li hastalarda hepatik patolojiyi değerlendirmek için altın standart olmaya devam etmekte, özellikle steatohepatit ile ilerlemiş fibrozis yüksek riskinde NAFLD'li hastalarda, siroz ve kronik karaciğer hastalıklarının tanısında önerilmektedir. (Ness ve Diehl, 1989). NAFLD'nin patolojik terminolojilerini anlamak sadece günlük teşhis pratiğindeki patologlar için değil, aynı zamanda patologlar ve hastalarla iletişim halinde olan hepatologlar için de önemlidir. Steatoz ve hatta steatohepatitin sadece NAFLD ve alkolik karaciğer hastalığına (AFLD) istisnai olmadığını, aynı zamanda viral hepatit C, ilaca bağlı karaciğer hasarı (örn. Metotreksat, tamoksifen, steroid), Wilson hastalığı ve çeşitli metabolik olarak bulunduğunu akılda tutmak gerekir. NASH olgularının %20-30'unda ilerleyici fibrozis ve siroz gelişmektedir (Wang ve ark., 2012).

Kan testleri: Laboratuvar tetkiklerinde genellikle ALT ve AST düzeylerinin yükseldiği görülmektedir. Steatohepatitte sık rastlanan bu laboratuvar bulgusunda, ALT ve AST düzeylerinin normalin 2-5 kat üzerine çıkabilmesi mümküdür. Alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri ise vakaların %50'si civarında normalden yüksek bulunmaktadır. Bazı hastalarda ALP, bilirubin, GGT düzeyleri de yüksek olabilmektedir. Ancak enzim düzeylerinin her zaman karaciğer histolojisi ile korelasyon göstermediği de unutulmamalıdır (Park ve ark., 2000).

NAFLD teşhisi konduktan sonra hangi tipi olduğunun belirlenmesi önemlidir. NASH'li hastaların yaklaşık %90'ında AST ve ALT düzeyi yüksek olup, dalgalı bir seyir izleyebilmektedir. Bu testlerin normal sınırlar içerisinde olması, NASH olmadığı anlamına gelmemelidir. Tersinden bakacak olursak; AST veya ALT'si yüksek, karaciğerinde yağlanması olan kişilerin bu yağlanma 'basit yağlanma' da olabilmektedir. Günümüzde hastane laboratuarlarında kullandığımız hiçbir kan testi NASH ile basit yağlanma ayırımını yapamamaktadır. Bu ayırımı ultrason, tomografi, MR gibi yöntemlerin hiçbiri de sağlayamamaktadır. Ancak karaciğer enzimleri yüksek (AST veya ALT) ve ultrasonda yağlanması saptanan kişilerin kilolu olması, T2DM hastalığı veya metabolik sendromun bulunması NASH ihtmalini artırmaktadır. Kesin tanı ancak karaciğer biyopsisi ile konulabilmektedir (Imperial ve ark., 2000).

AFLD'nin fiziksel bulgularında olduğu gibi, alkol ile ilişkili karaciğer hasarının teşhisini koyan tek bir laboratuvar belirteci yeterli değildir. İyi huylu steatoz hastalarının üçte ikisinde normal laboratuvar bulguları söz konusudur. ASH'li hastaların büyük çoğunluğunda, her ikisi de 300 IU / ml'nin altında olacak şekilde AST> ALT yükselmesine sahiptir (Himmelstein ve ark., 1984; Matloff ve ark., 1980; Cohen ve Kaplan, 1979). AFLD'li hastaların %80'inde AST /ALT oranı> 2 olarak bildirilmiştir (Skude ve Wadstein, 1977; Galambos, 1974). Sirozda, bu genellemelerin özgüllüğü azalmaktadır. Çünkü herhangi bir nedenden ikincil siroz, mütevazı veya normal AST> ALT seviyelerine neden olmaktadır. ALP seviyeleri normal veya anlamlı derecede yüksek olabilirken, albumin seviyeleri AFLD

hastalarında yaygın olarak düşmektedir. Kronik alkol tüketimi ve ardından karaciğer hastalığı ile birlikte hipertrigliseridemi, hiperürisemi, hipokalemi, hipomagnezemi ve yüksek MCV düzeyleri de görülebilmektedir (Morse ve Hurt, 1979). AFLD hastalarında artmış bir kreatinin oranı, hepatorenal sendromun bir belirtisi olarak değerlendirilebilmektedir (Frazier ve ark., 2011).

ASH'li hastalarda sıklıkla lökositoz ve trombositopeni oluşumu söz konusudur. ASH'li hastalarda enfeksiyon yokluğunda> 100.000 WBC/ mm3 sayısı lösemi vakalarını düşündürmelidir. Ağır alkol tüketiminde trombositopeni olgusu sirozu olan hastalarda kalıcı bir bulguya dönüşmektedir. Bilirubinin yükselmesi, protrombin zamanı (PT) uzaması ve hipoalbümineminin tespiti, şiddetli alkolik hepatit ve / veya sirozun önemli belirteçleridir. [4.6 × (PT hastası- PT kontrolü) + toplam bilirubin (mg /dl)] denklemi kullanılarak hesaplanan Maddrey'in Ayırt Edici İşlevi (DF), ASH'nin şiddetini değerlendirmek için en yaygın kullanılan araçtır. Bu değer 32'yi aşarsa, mevcut hastaneye yatış sırasındaki ölüm oranı %50'den fazladır (Carithers ve ark., 1989; Maddrey ve ark., 1978).

Rutin klinik uygulamada kullanılmasalar da tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi pro-enflamatuar sitokin serum konsantrasyonlarındaki artışların alkolik hepatitli hastalarda mortalite ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Frazier ve ark., 2011).

Görüntüleme testleri: Ultrasonografi ucuz, noninvaziv ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle hepatosteatoz tanısında en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen minimal hepatosteatoz varlığında ve obezlerde sensivitesi %30'un altına düşmektedir. Ultrasonografi ile aynı zamanda derecelendirilme (Grade I-IIIII) de yapılmaktadır. Ancak bu derecelendirmenin kanıtlanmış klinik bir anlamı olmasa da hastalığın takibi için pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (Joseph ve ark., 1991).

Abdominal ultrasonografide hepatomegali ve karaciğer ekojenitesinde artış görülebilir. Ancak, US'nin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır, ancak bu derecelendirmenin

klinik anlamı henüz belirli değildir ve hastalığın takibi için bir değer taşıyacağı kuşkuludur. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler aşağıdaki tabloda görülmektedir (Hultcholrantz ve Gabrielsson, 1993).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir. Karaciğerde biriken yağ miktarı az olduğunda BT ve MR yöntemlerinin tanı değeri daha fazla olabilir. BT, USG'ye göre daha pahalı olmasına rağmen, USG'den daha sensitif değildir. Ancak BT'nin üstünlüğü kitle vs gibi diğer karaciğer patolojilerini daha güvenilir olarak ayırt etmesidir. BT'de doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya kontrastlı çalışmalarda karaciğer dalak dansite farkı ölçüt olarak alınarak karaciğer yağlanmasının tanısı yapılabilir (Toprak, 2012).

BT ve MR'ın karaciğer yağlanması tanısı için duyarlılığı ve spesifikliği daha yüksek olsa da US kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları ne yazık ki daha geri planda kalmıştır. BT'de doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya kontrastlı çalışmalarda karaciğer dalak dansite farkı ölçüt olarak alınarak karaciğer yağlanmasının tanısı yapılabilir. Karaciğerde biriken yağ miktarı az olduğunda BT ve MR'ın tanı değeri daha fazla olabilir. BT'de karaciğer parankiminde düşük dansite saptanması yağlı infiltrasyonu ortaya koyabilir. Ancak, MR da dahil olmak üzere hiçbir görüntüleme yöntemi karaciğer yağlanmasının histopatolojik tipi ve ağırlığı hakkında güvenilir bilgi vermeyeceği gibi, steatoz ile steatohepatit ayırımını da yapamaz (Wang ve ark., 2013; Chalasani ve ark., 2008).

Karaciğer biyopsisi ve histopatolojik bulgular: Karaciğer biyopsisi steatohepatit tanısında oldukça önemli olup, aynı zamanda etiyolojisi ve derecelendirmesinde de kullanılabilecek en güvenilir tanı yöntemi olup, ölüm riski oldukça düşüktür (%0,03). Buna rağmen, her hastada uygulanmamalı, hasta NASH şüphesi taşıyorsa veya testler siroz gibi NASH komplikasyonları olduğunu gösteriyorsa biyopsi endikedir. DM, morbid obezite (VKİ> 39 kg/ m2), ileri yaş, ALT/AST oranının 1'den büyük olması, yaşam tarzı değişikliklerine rağmen karaciğer

enzimleri yüksek olan hastalarda uygulanmalıdır. FLD'da Hepatit C enfeksiyonu, metabolik bozukluklar, bazı ilaçlar ve beslenme bozuklukları gibi sekonder sebepler de olabileceği etiyoloji ve ayırıcı tanıda açısından göz ardı edilmemelidir (Brunt ve ark., 2009).

Matteoni ve ark. (1999), histopatolojik bulgular açısından FLD'i dört tipe ayırmışlardır. Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar (hepatosteatoz) Tip 2: Yağlanma + lobuler inflamasyon Tip 3: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu Tip 4: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu + Mallory cisimciği veya fibrozis (Andronescu ve ark., 2018). Steatoz derecesi yarı kantitatif olarak hafif (%5 ila 33), orta (>%33- 66) ve işaretli (>%66) olamk üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır. Steatoz bu derecesi, lobüler inflamasyon ve sentrizonal fibrozis ile koreledir ve hepatoselüler balon, Mallory-Denk gövdeleri veya portal / ileri fibroz ile ilişkili değildir (SRTR, 2012; Takahashi ve ark., 2012).

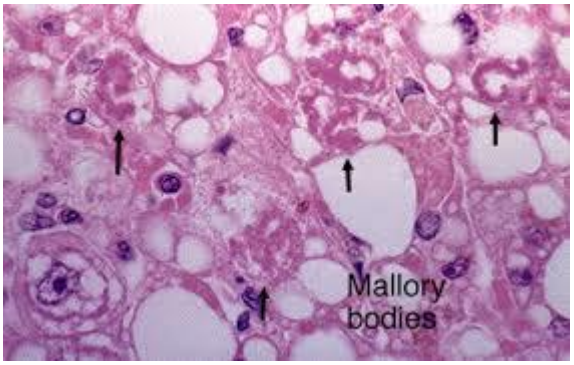
FLD'nın en önemli histopatolojik bulgusu, hepatositler içerisinde mikrovesiküler veya makrovesiküler formda veya her iki özelliği de bir arada barındıracak şekilde yağ vakuollerinin görülmesidir. SH ise daha özel bir histopatolojik bulguya sahip olup, biyopsi örneklerinde belirgin yağlanma (makroveziküler), lobuler hepatit, fokal nekroz, miks tip iltihabi infiltrasyon bulguları ve hastaların çoğunda Mallory cisimcikleri ve fibrozis dikkati çekmektedir (Cafldwell ve ark., 2009).

Makrovesiküler steatoz geleneksel olarak, çekirdeği çevreye iten tek bir büyük yağ damlası içeren bir hepatosit olarak tanımlanır. Bununla birlikte, tek bir büyük yağ damlasına sahip olan hepatositlerin yakınında çok sayıda küçük ila orta boy yağ damlacıkları olan hepatositlerin gözlemlenmesi olağan değildir. Tek bir büyük yağ damlasının, çok sayıda küçük ile orta boy yağ damlacıklarının füzyonu ile oluştuğuna inanılmaktadır. Bu nedenle, “makrovesiküler steatoz” terimi, küçük ila orta boy yağ damlacıkları olan hepatositleri içerecek şekilde genişletilmelidir. Makrovesiküler değişim alkolden uzak durulduğunda kolayca geri dönüşlü bir bulgudur. Daha yaygın olarak steatohepatitte olmasına rağmen apoptozis ve ayrıca

mikrovesiküler steatoz bölgeleri ile hepatosit ölümü de görülebilir. Hepatositlerin balon dejenerasyonu, infiltre nötrofiller, Mallory cisimleri ve fibroz daha çok steatohepatit (alkolik hepatit) belirtisi olarak göze çarpmaktadır (Frazier ve ark., 2011).

Mikrovesiküler steatoz olgusu ise, hepatositler boyunca dağılmış çok daha küçük düzgün yağ damlacıkları birikimi ile karakterizedir. Mikrovaziküler steatozisli hepatosit merkezi olarak yerleştirilmiş çekirdek ve köpüklü sitoplazmaya sahiptir. Yaygın mikrovesiküler steatoz, tipik olarak hepatik ensefalopati ve altta yatan mitokondriyal disfonksiyon ve yağ asidi oksidasyon defektine bağlı akut karaciğer yetmezliği ile ilişkili potansiyel olarak yaşamı tehdit eden klinik durumlarda gözlenir. Reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve akut alkollü köpüklü dejenerasyon, yaygın mikrovesiküler steatozun klasik örnekleridir. Diffüz mikrovesiküler steatozis NAFLD'nin patolojik bir özelliği değilken, fokal mikrovazküler steatoz ise NAFLD'li hastalarda karaciğer biyopsilerinin %10'unda bulunabilir.

Yukarıda anılan Mallory cisimcikleri, hepatositlerde bulunan amorf eozinofilik sitoplazmik yapılardır (Zhang-Gouillon ve ark., 1998). Mallory cisimleri, çeşitli keratin tipleri, ubikine edilmiş keratin, ısı şok proteinleri, strese bağlı ve ubikuitin bağlayıcı protein p62 ve diğer peptidleri içeren bir yanlış katlanmış sitoskeletal elemanlar kompleksinden oluşur (Garrido ve ark., 2001). Çeşitli koşullar ve ilaç maruziyetleri aşırı alkol alımı, alkolsüz steatohepatit, insanlarda amiodaron gibi ilaçlara maruz kalma ve etanol, dieldrin, griseofulvin, bakır, dietnitrosamin, 3-5-dietoksi karbonil 1,4 dihidrokollidin, kolşisin ve farelerde bulunan diğer kimyasallar histopatolojik görünümde Mallroy cisimciklerinin görülme nedenleri arasındadır.



Mallory Cisimcikleri (Cullen 2010)

Steatozun farklı bölge (zon) dağılım modeli vardır: zon 3 (merkezcil), zon 1 (periportal), panakiner periasiner ve azonal. Bölge 3 ve panakiner dağılım paternleri, yetişkin NAFLD'de olağan paternlerdir. NAFLD'de 3. zon hepatositleri etkileyen, hafiften ileri dereceye kadar olabilen makroveziküler steatoz gelisir. Hastalıgın ileri evresinde steatoz kaybolabilir. Steatoza non-spesifik lenfosit ve makrofaj agregatları eslik ediyorsa steatohepatit tanısı konmamalıdır. NASH tanısı için hepatositlerde balonlasma, Mallory cisimcikleri veya subsinüzoidal fibrozis bulunmalıdır. Fibrozis perisinüzoidal toplanma olarak baslar, bazı hastalarda ilerleyerek portal fibrozis, portasantral fibroz bantlar ve siroz gelisir. Fibrozisin evrelenmesi şu şekildedir:

1. Evre; zon 3 perisinüzoidal fibrozis
2. Evre; zon 3 perisinüzoidal + portal fibrozis
3. Evre; zon 3 perisinüzoidal + köprülesen fibrozisi
4. Evre; siroz (Gören ve Fen, 2005).

Lobüler ve/veya portal inflamasyonlu steatoz varlığında tanısal bir "inflamasyonlu steatoz" etiketinden bahsetmek mümkündür. Burda sözü geçen inflamatuar hücreler genellikle lenfositler, mononükleer hücreler ve zaman zaman eozinofillerden oluşmaktadır. AFLD ile karşılaştırıldığında, NAFLD'de nötrofilik infiltrat nadirdir. Lobüler inflamasyon, kronik viral hepatitte sivilceli nekrozu andıran küçük makrofajlar (mikrogranüloma) veya lenfosit agregaları ile karakterizedir. NAFLD hastalarının %80'inde lobüler inflamasyon derecesi genellikle hafiftir. Kronik viral hepatitte tipik bir patolojik özellik olan genellikle portal iltihap, NAFLD'de genellikle yoktur veya hafiftir. Ayrıca, hepatik steatoz,

oksidatif yağ hasarı, endoplazmik retikulum disfonksiyonu ve hücre iskeleti anormalliklerine neden olabilir, bu da steatohepatitin karakteristik özelliği olan hepatoselüler balonlaşmaya neden olur. Basit steatozun potansiyel olarak progresif lezyon olduğunu açıklığa kavuşturmak için daha büyük araştırmalar yapılmasına rağmen, basit steatozun her zaman sakin kalmayacağı hatırlatılmalıdır. Lenfoid foliküller ve hafif steatoz ile orta / belirgin portal lenfositik iltihaplanma söz konusu ise Hepatit C'nin varlığı söz konusu olabileceği unutulmammalıdır (Wang ve ark., 2013).

PROGNOZ

Basit yağlanmada etmenlerin ortadan kaldırılması vakanın düzelmesine olanak sağlarken, NAHS'ın prognozu karaciğerdeki hasara bağlıdır. Steatozun kendisi genellikle iyi huylu olup, siroz nadirdir. Yapılan populasyon tabanlı çalışmalarda HS olan hastaların mortalite riski normal populasyona göre 1,34 kat daha fazla bulunmasına rağmen referans merkezlerde bu durum henüz netlik kazanmamıştır. Hepatosteatozlu hastada ancak ileri derece risk faktörleri varsa klinik tablo ilerleyici olmakta; steatohepatit ve fibrozis gelişebilmektedir. Bu durumda siroz ve hepatoselluler karsinom riski söz konusu olmaktadır. Ancak tüm nonalkolik hepatosteatoz vakalarının ancak %5'inde ortalama 7 yılda siroz gelişir ve %1,7'si ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (Gören ve Fen, 2005)

TEDAVİ VE KORUNMA

Bazı klinik çalışmalarda aksi belirtilmekle birlikte, NAFLD'nin kanıtlanmış kesin bir tedavisi yoktur. Ne yazık ki FLD için FDA onaylı bir ilaç yoktur. Şimdiye kadar, Amerikan Biyopsi ile kanıtlanmış NASH Karaciğer Hastalıkları Çalışması Derneği tarafından onaylanan en iyi iki ilaç seçeneği, E vitamini (bir antioksidan) ve pioglitazondur (diyabet tedavisinde kullanılır). Bununla birlikte, bu tedavilerden

herkesin yararlanamayacak olması ve yan etkiler konusunda bazı endişeler ortaya çıkmıştır. Siroz, karaciğer yetmezliği gibi ilerlemiş olgularda karaciğer transplantasyonu iyi sonuçlar vermektedir. AFLD olgularında alkol alımına son verilmesi hastalığın düzelmesine önemli katkılar sunmaktadır.

Prensip olarak FLD'de uygulanan tedavi hastalığın metabolik risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Genellikle insülin duyarlılığını artırıcılar, lipit düşürücüler kullanılmaktadır. Uygulanacak tedavi yöntemi seçilirken öncelikle altta yatan neden belirlenmelidir. Eşlik eden metabolik hastalıklar da göz önünde bulundurularak; diyet tedavisi, egzersiz ve farmakoterapi yöntemleri düşünülmelidir. Kilo kaybı ile insülin direnci azalmaktadır, fakat hızlı ağırlık kaybı ile hastalığın seyrinin olumsuz etkileneceği unutulmamalıdır. Ağırlık kaybı aşamalı olarak sağlanmalı ve mevcut vücut ağırlığının %5-10'u kadar olmalıdır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar ağırlık kaybının transaminaz düzeylerinde ve lipit parametrelerinde düzelme sağladığını göstermektedir. Ancak, protein malnütrisyonunun eşlik ettiği kilo kaybının karaciğer steatozunu çözmediği unutulmamalıdır. Bariatrik cerrahi prosedürlerle kilo veren hastalar, ameliyat sonrası beslenme yetersizliklerini önlemek için dikkatli olmalıdır. Fibrozisli hastalarda alkol tüketimi yasaklanmalıdır. Fibrozisi olmayan diğer hastalar sınırlı ve zaman zaman alkol tüketebilir. Kafein kahve tüketimi (2 bardak/gün) NAFLD'de fibroz riskini azaltır. Fiziksel aktivite ise glukoz dengesinin sağlanması, insülin duyarlılığında artma, hepatik trigliserid birikiminde azalma, vücutta lipit oksidasyonunun düzenlenmesi gibi etkileri ile NAFLD tedavisinde önemli yer tutmaktadır (Toprak, 2012; Andronescu ve ark., 2018).

NAHS tedavisinde asıl olan steatozun tek başına tedavisi değil, hastada oluşabilecek aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Ayrıca NAHS'nin siroza dönüşme ihtimali göz önüne alınırsa, yüksek riskli hastaların tedavisi daha da önem taşımaktadır. Tedavi seçilirken öncelikle etiyoloji belirlenmeli daha sonra sebebe yönelik tedavi uygulanmalıdır. Antioksidanlar gibi karaciğer koruyucu ajanlar dikkate alınmalıdır. İnsulin direncini azaltan ilaçlar ve antidiyabetikler, antioksidanlar, hepatoprotektif ve antifibrotiklerin yanı sıra N asetil sistein, pentoksifilin, TNF-alfa antagonistleri gibi ilaçlar tedavi seçenekleri

arasındadır. Diyabeti olmasa da insülin direncini azaltmak amacıyla verilen metforminin karaciğer enzimlerinde düşüşe sebep olduğu ve steatozda gerileme sağladığı, bu amaçla kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır. Dislipidemi tedavisi için kullanılan gemfibrozil, atorvastatin ve pravastatinin serum AST, ALT'de düzeylerinde düşme ve steatozda gerilemeye destek oldukları izlenmiş ancak biyokimyasal düzelmelerin mortalite ve morbiditeye olumlu etkisi olduğu gösterilememiştir. Hepatosteatoz tedavisinde adı geçen Ursodeoxycholic asidin enzim seviyelerine ve steatoza plasebodan fazla etkili olduğu gösterilememiştir. Methionin'in metabolik siklusunun bir komponeneti olan ve bir besin desteği olan Betaine, S-adenosylmethionine düzeylerini yükselterek, steatozda gerilemeye neden olabileceği bildirilmiştir. PPAR α ve PPAR δ agonistleri, obetrikik asit, kemokinetik 2 ve 5 reseptör antagonistleri, vb. çalışmaları devam eden diğer bazı ilaçlardır (Gao ve Bataller, 2011).

Karaciğer yağlanmalarının tedavisinde bugüne kadar araştırmalara konu oluşturmuş ilaçların sayısı oldukça fazladır. Ancak hemen belirtmek gerekir ki ne ülkemizde ne de dünyada doğrudan bu hastalık için ruhsatlandırılmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır (Kharbanda ve ark., 2007).

Yağlı karaciğer hastalığında en sık ölüm nedeninin kalp kökenli olduğu hatırlanacak olursa kilo verme ve fiziksel aktivite ile sadece karaciğer yağlanmasının değil kalp damar hastalığı riskinin azalacağı anlaşılır. Yağlı karaciğeri olanlar kesinlikle alkol tüketmemelidir. Bunu yanı sıra fruktoz içeren meşrubatlardan (kola, fanta, gazozlar vb), hazır meyve sularından da kaçınmalıdır (Lee ve ark., 2017).

KOMPLİKASYONLARI

Karaciğer yağlanmasının komplikasyonları oldukça sık görülmekte ve şişmanlığın giderek artmasıyla daha da yaygınlaşması beklenmektedir. Üstelik yağlı karaciğer hastalığı (özellikle NASH) olanlarda olmayanlara göre kalp-damar hastalığı (kalp kirizi, beyin felci) riski daha yüksek düzeyde gerçekleşmektedir. Nitekim FLD'ın en sık karşılaşılan komplikasyonu ölümle sonuçlanabilen kalp

kaynaklı hastalıklardır. İkinci sırada ise kanserler gelmektedir (örneğin yağlı karaciğeri olanlarda barsaklarda polip ve kanser görülme ihtimali daha yüksektir). Kısa bir süre önce FLD'ının böbrek hastalığı riskini de arttırdığı gösterilmiştir (Marin ve ark., 2016). NAFLD'da siroz ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm nedeni üçüncü sıradadır. Daha önceleri nedenini anlayamadığımız siroz vakalarının yaklaşık yarısının gerçek nedeninin yağlı karaciğer hastalığı olduğunu artık bilinmektedir. Öyle ki, 2020 yılında karaciğer naklinin en sık nedeninin yağlı karaciğer hastalığına bağlı karaciğer yetmezliği olacağı tahmin edilmektedir (Marin ve ark., 2016; Andronescu ve ark., 2018).

HAYVANLARDA KARACİĞER YAĞLANMASI

İnsan materyalleri kullanılarak NAFLD/NASH çalışmaları, sınırlamalara sahiptir, çünkü NAFLD/NASH'ın ortaya çıkması ve ilerlemesi, birkaç on yıllık uzun bir süre gerektirir ve hastalara ilaç almak veya hastalardan karaciğer dokusu toplamak için etik sınırlamalar mevcuttur. NAFLD/NASH'ın hayvan modelleri, sadece NAFLD/NASH'in patogenezini aydınlatmakta değil, aynı zamanda çeşitli ajanların terapötik etkilerini incelemede de önemli bilgiler vermektedir. Bu hayvan modellerinin, insan NAFLD/ NASH'ın hem histopatolojisini hem de patofizyolojisini doğru yansıtması gerekir. Son zamanlarda, NAFLD/NASH'ın hayvan modelleri hakkında çok sayıda inceleme makalesi yayınlanmıştır (Takahashi ve ark., 2012).

Karaciğer yağlanması sadece çiftlik hayvanlarının önemli bir metabolik hastalığı olmayıp aynı zamanda pet hayvanları başta olmak üzere diğer hayvan türlerinin de önemli bir problemidir. Karaciğer yağlanması kedi ve köpeklerde en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Herhangi bir genetik faktöre bağlı olmaksızın gelişmesine rağmen dişi kedilerde, erkek kedilerden daha fazla karaciğer yağlanması görülmektedir. Kedi ve köpeklerin aşırı kilolu olması da bu hastalığın oluşmasında önemli bir faktördür. Karaciğer yağlanmasını tetikleyen faktör genellikle uzun süren açlık sonrası; vücudun enerji ihtiyacını gidermek maksadıyla yağları yakmaya

başladığında, kedinin karaciğeri yağları doğru şekilde işleyememesi sonucu karaciğerde yağlanma olur.

Köpek ve laboratuar hayvanları gibi diğer hayvanlarda, lipid birikimi zararsız olma eğilimindedir, ancak kedinin kendine özgü protein ve yağ metabolizması yolları karaciğerde lipit birikiminin ciddi sonuçlara yol açmasına neden olur. Herhangi bir kedi cinsi etkilenebilir ve her iki cinsiyet de eşit derecede etkilenmiş görünmektedir. Orta yaşlı ila yaşlı kediler, genç kedilerden daha hassastır.

Etkilenen kedilerin çoğu, ancak hepsi değil, obez olma öyküsünün yanı sıra, ani iştah kaybı öyküsünün yanı sıra, sık sık yeni bir eve taşınmak, bir mülkünden ayrılmak, yeni bir evden ayrılmak gibi stresli bir olayın neden olduğu evdeki evcil hayvan veya aile üyesi veya hoş olmayan bir yemeğe ani bir geçişte görülür. Anoreksi, depresyon ve aralıklı kusma, kedi sahibi tarafından genellikle belirtilen ilk işaretlerdir. Karaciğer fonksiyonu kötüleştikçe, kediler sarılık (gözlerin, dişetlerinin ve derinin beyazlarında sarı renkte bir renklenme), ciddi kas kütlesi kaybı, sallanma ve zihinsel işlev bozukluğu belirtileri (şiddetli depresyon, ani körlük, nöbetler) gelişebilir. Primer bir olay olarak ortaya çıkabilir veya diyabet gibi diğer hastalık süreçlerine sekonder olarak oluşabilir, kedilerde en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Hepatik lipidoz ciddi bir hastalık olabilir. Agresif terapide bile, birkaç kedi durumdan ölür.

Hepatik lipidozun nedeni bilinmemektedir. Obezitenin, hastalığın başlangıcında etkilenen kedilerin çoğunun (ancak hepsinin değil) obez olduğundan, predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Stresli bir olayın (yeni bir evcil hayvan veya aile üyesinin eklenmesi veya daha az lezzetli bir diyette ani bir değişiklik gibi) sonucu ortaya çıkan bir anoreksi (iştah azalması) dönemi hepatik lipidozun başlamasını tetikleyebilir.

FLD, özellikle yüksek süt verimli ineklerde sık rastlanılan önemli metabolik hastalıklardan biridir. Verim düşüklüğü yanında enfeksiyonlara predispozisyon yaratması açısından önemlidir (Helman ve ark., 1995). Bir ineğin yağlı karaciğerden

etkilenmesi için buzağılama süresinde gözle görülür derecede fazla kilolu olması gerekmez. Yağlı karaciğer sendromlu ineklerin süt nezlesi, ketoz, mastitis ve metrit gibi periparturi problemlerden muzdarip olmaları daha olasıdır. Tedaviye kötü cevap verme eğilimindedirler ve sıklıkla nüks ederler. Süt üretimi sıklıkla azalır, üreme bozuklukları olabilir ve ölebilir. (Haass ve Eness, 1984). Yağlı karaciğer sendromunun patogenezinde rol oynayan faktörler arasında laktasyonun sonlarında ve / veya kuru dönemde ineklere fazla enerji verilmesi, erken laktasyonda yüksek süt üretimini desteklemek için büyük miktarda depolanmış yağın mobilizasyonu, ineklerin yem alımının azaltılması, yağ ve yağ mobilizasyonu için mevcut protein kaynağıdır. Ayrıca yağlı karaciğer gelişimi için kalıtsal bir eğilim olabilir. Yağ asitleri, hayvanların parçalanabildiğinden ve kullanılabildiğinden daha hızlı harekete geçirildiğinde, iskelet kası liflerinde ve karaciğer, böbrek, kalp kası ve böbreküstü bezi dahil hayati organlarda biriktirilir (Haass ve ark., 2016). Sürüdeki ineklerin yüzde 50 ila 90'ı herhangi bir şekilde etkilenebilir ve bu inekler arasındaki ölüm oranı yüzde 25'e ulaşabilir (Bracken, 1980). Yağlı karaciğer sendromu ile ilişkili ekonomik kayıplar, özellikle çok sayıda ineğin etkilendiği yerlerde önemli bir sorundur. Kayıplar, ölen ineklerde olduğu gibi açıkça görülebilen semptomlarla izleyebileceği gibi, hastalık sinsi de seyredebilir. Mortalite, azalan süt üretimi, bozulmuş üreme kabiliyeti, veteriner bakım hizmetleri, bulaşıcı hastalıklar, üreme bozuklukları vs. nedenlerle yüksek ekonomik kayıplar söz konusu olabilir (Nasibullin ve ark., 2006; Marin ve ark., 2016).

BALNEOTERAPİK YÖNTEMLERLE TEDAVİ VE KARACİĞER YAĞLANMASI ÜZERİNE OLASI ETKİLERİ

Balneoterapi

Balneoterapi veya kaplıca tedavisi; doğal yeraltı kaynaklı sıcak mineralli suların, gazların ve peloidlerin yöntem ve dozları ayrıntılı bir biçimde belirlenmiş, banyo, içme ve inhalasyon tedavileri şeklinde, seri halinde düzenli aralıklarla tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir "uyarı-uyum" tedavisi olarak tanımlanmaktadır (Öncel, 2011; Verhagen ve ark., 2015).

Kaplıca tedavisi veya spa tedavisi olarak da anılan balneoterapi, Latince "balneum" kelimesinden köken almaktadır. Balneum; banyo, su içine daldırma, immersiyon anlamına gelen bir kelimedir. Bu nedenle genel anlamda "banyo bilimi" olarak nitelendirilen balneoterapide tadavi amacıyla kullanılan suların sıcak ve belirli oranlarda mineral içeriğe sahip olması temel unsur olarak kabul edilmektedir. Çoğu zaman yanlış olarak aynı kategoride değerlendirilen veya biribirine karıştırılan hidroterpi ise musluk suyu ile yapılan tedavileri kapsamaktadır. Ancak, hidroterapiden farklı olarak kabul edilirken, pratikte ve temel prensiplerde bazı örtüşmeler vardır. Balneoterapi, sıcak veya soğuk su, hareketli su ile masaj, rahatlama veya stimülasyon gibi hidroterapide de yaygın olarak kullanılan yöntemleri içerebilir. Ancak hidroterapiden farklı olarak, kaplıcalarda balneoterapi amacıyla kullanılan mineralli sular, deriden emilebilen mineraller (kükürt, selenyum, radyum gibi) bakımından oldukça zengindir (Gordienko ve ark., 2005). Balneoterapide vücut için oldukça önemli faydaları bulunan mineralli termal suların yanında, mineral zengini kil veya çamurlar da yaygın olarak kullanılmaktadır ki, bu uygulamaya 'fangoterapi' veya " peloidoterapi" adı verilmektedir.

Spa terimi ise, latince “salus per aqua”"nın kısaltması olup, suyla gelen sağlık veya sudan gelen sağlık anlamındadır (Verhagen ve ark., 2015).

Tarihçesi

Keltlerin bir kaplıca kaynağı üzerine ilk tapınağı inşa ettiği MÖ 9. yy'dan itibaren, binlerce yıldır insanoğlu sıcak bir hamamın sularında teselli aramışlardır. Eski Yunan ve Mısır'da yoğun ilgi görmesine rağmen, kaplıcalara hak ettiği değeri veren ise Romalılar olmuşlardır. Her şehrin büyük bir hamam tesisine sahip olduğu Romalılar zamanından Franklin Roosevelt'in Warm Springs'teki banyosuna kadar uzun bir yol kat eden kaplıcalar modern çağın da vazgeçilmezleri arasına girmeyi başarmıştır.

Hamamı Romalılar icat etmemiş olsalar da, yüksek hemen hemen her kaplıca kaynağının başına sanatsal değer taşıyan nitelikte hamamlar yapmışlardır ve hamamın kendileriyle anılmalarını sağlamışlardır. Roma vatandaşları bu hamamlarda sosyaleştikleri gibi, mahkemelerin yapıldığı, iş anlaşmalarının imzalndığı yerler yine bu hamamlardı. Roma hamamlarında yıkanmak bir yarıcalık sayılmaktaydı. Ülkemiz başta olmaküzere Avrupa, Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da Roma hamamlarının kalıntıları hala varlığını korumaktadır.

Eski çağlarda Japonya'da da oldukça ritüelleşmiş bir banyo kültürü vardı. Japon doğal kaplıcaları tatil ve sosyalleşme yerleri olarak uzun süre varlığını sürdürmüştür. Japonlar bu kaynaklara yıllık ziyaretler yapar ve "Sento" dı verilen içerisinde jakuzisi bulunan evlerde konaklarlardı. Japon evleri çoğunlukla yetersiz derecede ısıtıldığından, kaplıca bölgelerindeki aile banyoları kışın önemli bir sıcaklık merkezi olarak görülürdü. Roma İmparatorluğu'nun yıkılışıyla birlikte, her nedense birkaç yüzyıl boyunca, kaplıca banyoları şüpheli ve sağlıksız olarak kabul edilmişti. yüzlerce yıl korkutucu ve rahatsız edici bir deneyim yaşatıldı. Sanayi devrimi ve modernleşme ile birlkte, topraktaki minerallerin azalması, gözlerin yeniden mineral kaynağı bu sulara dönemesine neden olmuştur. Özellikle 1800'lü yılların sonuyla birlikte, kaplıcalar yeniden modern çağ insanının vazgeçilmezleri ve şifa kaynağı olmaya namzet olmuştur (Cancellieri, 1995; Gianfafldoni ve ark., 2017).

Balneoterapide Uygulama Esasları:

Balneoterapi, mineralli ve termal sular, peloidler ve gazlar gibi doğal faktörlerin banyo, içme ve inhalasyon yöntemleriyle tedavi amaçlı kullanılmasıyla gelişen geleneksel ve "eski" bir tedavi yöntemidir. Günümüzde balneoterapi, kaplıca ve kür merkezlerinde küratif, preventif ve rehabilitatif amaçlarla kullanılmaktadır (Karagülle ve Karagülle, 2000; Michelle ve Beerman, 2006).

Balneoterapide kullanılacak suların belli bir sıcaklıkta ve bellirli oranlarda mineral veya bileşikleri içermesi olmazsa olmazlardandır. Bu iki önemli kriter de

göz önünde bulundurularak, günümüzde balneoterapide kullanılan sular aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

a- Termal sular: Doğal sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan

b- Mineralli sular: Litrelerinde 1 gramın üzerinde çözünmüş mineral içeren

c- Termomineral sular: Hem doğal sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan, hem de litrelerinde 1 gramın üzerinde çözünmüş mineral içeren sular

d- Akratotermal sular: Toplam mineral içeriği 1 gram/L nin altında, ancak doğal sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan

e- Akratopegal sular: Hem toplam mineral içeriği 1 gram/L nin altında ve hem de doğal sıcaklığı 20°C'nin altında olan sular

f- Özel termomineral sular: Bazı mineral ve maddeleri belirli en az değerlerin üzerinde içerenlerdir.

g- karışık termomineral sular: Birden fazla mineral ve/ veya maddeleri aynı anda içeren sulardır.

Ayrıca, içeriklerine göre sınıflandırma yapılarak, suyun özelliği ve etkili olabileceği hastalıklar belirlenmektedir.

Karbondioksitli sular: 500mg-1g/L üzerinde çözünmüş serbest CO^2,

Kükürtlü sular: 1 mg/L üzerinde -2 değerli kükürt, arsenikli sular; 0,7 mg/L üzerinde arsenik tuzlalar,

Sodyum klorürlü sular: 14 g/L üzerinde NaCl,

İyotlu sular: 1 mg/L üzerinde iyot,

Florürlü sular: 1 mg/L üzerinde flor,

Demirli sular: 20 mg/L üzerinde +2 değerli demir,

Radonlu sular: 666Bq/L veya 18 nCi/L üzerinde radon ışınımı,

Radyumlu sular: 10^{-7} mg/L üzerinde radyum içeren sular olarak kabul edilmektedir (Öncel, 2011).

Balneoterapi/Kaplıca tedavisi, uygulanma şekline göre; banyo terapisi, peloidoterapi (çamur tedavisi), içme kürleri, inhalasyon uygulamaları olmak üzere 4 ana unsurda ele alınmakta ve uygulanmaktadır.

1. Banyolar:

Soğuk (hipotermal; 34ºC'nın altında),

Ilık (izotermal, indiferent; 34-35ºC sıcaklıkta),

Sıcak (termal; 36- 38ºC ve 38-40ºC sıcaklıklarda)

Aşırı sıcak (hipertermal; 40-42ºC sıcaklıkta) banyolar olarak sınıflandırılır.

Banyo süresi genellikle 20 dakikadır. Hipertermal banyolarda süre 10 dakikaya inerken, izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzatılabilir. Banyo uygulamaları tam, yarım, oturma banyoları ve kol bacak banyoları şeklinde yapılabilir.

Banyolar genellikle 2-4 hafta süre ile ve her gün (haftada bir gün ara verilerek) veya gün aşırı bir kez uygulanır. Genellikle toplam 15-20 banyo alınır. Karbondioksitli banyolar dışında hasta banyo esnasında rahatça hareket edebilir.

İçmece kürleri, hastalığın tipine göre bireysel özellikler ve suyun kompozisyonu göz önüne alınarak uygulanmaktadır. Bu konuda kesin bir metodoloji söz konusu olmamakla birlikte, hastanın ihtiyaç duyduğu mineral ve su mikatrı hesaplanarak uygulanması en doğru yöntem olacaktır. Normal şartlar altında bireyin günlük koşullarda günlük alması gereken su mikataı 33-35 ml/kg olarak hesaplanmakatdır.

Peloid uygulaması lokal veya çamur banyosu tarzında hastalıklığın gerekliliğine göre farklı sıcaklıklarda ya yalnız başına ya da diğer balneoterapik unsurlarla birlikte kullanılabilmektedir (Elitok, 2011).

Kaplıca sularının inhalasyon yoluyla uygulanması özellikle solunum sistemi hastalıklarının tedavilerinde yaygın olarak kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, dünyada çeşitli hastalıkların tedavisi için mineralli suların kullanımının yeniden değerlendirilmesi yapılmıştır. Artık birçok romatolog ve dermatolog banyo yapmanın tıbbi önemini kabul etmektedir. Banyo, fiziksel egzersiz, hidroterapi ve çamur paketleri gibi diğer tedavilerle birleştirilmektedir. Kaplıca kaynaklarının çevresinde binlerce sağlık tesisi alanı geliştirilmiştir. Balneolojik unsurların tedavilerde başarı sağlaması, bu unsurların mekanik, termal ve kimyasal etkilerinden kaynaklanmaktadır.

Mekanik etkiler: Daldırma, hastanın eklemleri harekete geçirmesini ve kasları minimum rahatsızlık ile güçlendirmesini sağlar. Bu hidrostatik etki, su daha konsantre olduğunda artar. Hidrostatik basınç aynı zamanda sıvıların ekstremitelerden gövdeye yer değiştirmesine neden olarak hemodilüsyona ve diürez artışına neden olur. Bir saatlik daldırma işleminin vücuttan su atılımını yaklaşık %50 arttırdığı gösterilmiştir.

Termal etkiler: Sıcak suyun yüzeysel vazodilatasyona neden olduğu ve tırnak yatağında ve konjonktivada vasküler spazmı ve stazı azalttığı gösterilmiştir. İnsan periferal kan lenfositlerinin fitohemagglutinin ve konkanavalin A'ya in vivo proliferatif tepkisi, 40 ° C'de kültürlendiğinde 37 ° C konvansiyonel sıcaklığa kıyasla belirgin şekilde geliştirilmiştir.

Kimyasal etkiler: Spa suyundaki çözeltiler veya katkı maddeleri öncelikle cilt üzerinde etkilidir, ancak belirli koşullar altında minerallerin emiliminin mümkün olduğuna dair hiçbir şüphe yoktur. (Iiyama, 2003). pkÇeşitli kaplıca sularının bileşimi ve fiziksel özellikleri değişkenlik gösterir. Tuzlu, sülfürlü, bikarbonlu, karbonik, radon bakımından zengin, selenyum bakımından zengin, arsenik ve ferruginous, vb. sular vücudun ihtiyaç duyduğu eksikliklerin karşılanması veya bozukluğun giderilmesi amacıyla önemli kimyasal olayaları regüle etme amacıyla kullanılmaktadırlar (Öncel, 2011; Elitok, 2011).

Karaciğer Yağlanmasında Balneoterapinin tedavideki etkinliği

Balneoterpik yöntemler binlerce yıldan bu yana pek çok hastalığın tedavisinde olduğu gibi, karaciğer ve matabolik hastalıkların tedavilerinde şifa verdiğine inanılarak, ampirik olarak kullanılmıştır. Bu yaygın kullanımına rağmen, sadece ülkemizde değil, dünya çapında da yapılan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Ülkemiz deprem bölgesi kuşağında olmasıyla birlikte, yer altı kaynak suları bakımından oldukça zengindir. Oluşan fay hatlarından artezyen veya sondaj yoluyla yer yüzüne çıkarılan bu sular, yeryüzüne çıkarken beraberinde insan ve hayvan

sağlığı açısından son derece elzem mineral ve bileşikleri de yer altındaki kayaçlardan sıcaklık etkisiyle bünyelerine dahil etmektedirler. Kükürt, bikarbonat, kalsiyum gibi mineral ve bileşikler yağlanmanın giderilmesinde son derece önemli parametreler olup, bu yörenin sularında bol miktarda bulunmaktadırlar. Gerek bu mineraller ve gerekse bu suların metabolik aktiviteyi artırma etkileri, içmece şeklinde tüm vücut yağlarında düşmeye sebep olabileceği gibi, karaciğer yağlarında da azaltıcı etki göstererek bu yaygın problemin hayvan ve insanlarda giderilmesine önemli katkı sağlayacakları şüphesizdir.

İnsanlarda yaşam kalitesi ve ciddi sağlık problemlerine neden olurken, karaciğer yağlanması hayvanlarda da sağlık problemlerinin yanı sıra kilo kaybı ve verim düşüklüğü gibi önemli ekonomik kayıplara da yol açmaktadır. Kullanım ve kaynaklara ulaşım kolaylığı, kaliteli mineral balansı ile yöre suları hem hayvan hem de insanlarda oldukça yaygın ve önemli sorunlara yol açan bu problemin giderilmesinde önemli ve alternatif bir tedavi parametresi olabilecektir (Babiakin ve ark., 2010).

FLD'in tedavisinde günümüze kadar pek çok ilaç kullanılmış ve bazılarının ise araştırılmasına devam edilmekte iken, gerek bu ilaçların tedavideki yan etkileri ve gerekse ek tedaviye ihtiyaç duyulması, yeni alternatif tedavilerin geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (Brunt ve Tinaikos, 2010, Bobe ve ark., 2004; Federico ve ark., 2006). Örneğin yapılan bir çalışmada; FLD geliştiren diyabetli 40 hastada içmece tarzında balneoterapi uygulamaları yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda karaciğer enzimleri, intra-hepatik hemodinami parametreleri, lipid peroksidasyon homeostazisi ve hormonal denge durum ile ilgili pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bu hastalarda kaplıca sularının içilmesinin sadece lipid düzeylerini dengelemediği, aynı zamanda diyabetle ilgili önemli iyileştirici etkilerinin de olduğu saptanmıştır. Nitekim, bu sularla yapılan içme kürleri leptin ve adiponektin seviyelerini düzenlemelerinin yanı sıra, insülin direnci seviyesinde de önemli azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. Çalışma sonunda kaplıca sularının karaciğer, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını stabilize ettiği ve patolojik sürecin ilerlemesini önlediği sonucuna ve kombine tedavilerin bir parçası olması gerektiği kanısına varılmıştır (Fedorova ve ark., 2012).

Kaplıca suları ile yapılan başka bir çalışmada Eberhardt (1977), karaciğer hastalığı olan hastalarda balneoterapi kürlerini önemli faydalar sağlayabileceğini, ancak hastaların bu kürleri almaları için hastaneye yatırılmalarını, endikasyonların ölçümlerle kesinleştirilmesi gerektiğini ve iyileşme süresince müşahade altında tutulmaları gerektiğine dikkat çekmiştir.

Spa tedavisinin NAFLD üzerine tedavi etkinliğini ölçmek amacıyla 48,8±5,7 yaş ortalamasına sahip 40 diyabetli bireyde yapılan bir çalışmada, 20 kişilik gruba kaplıca suyu, diğer 20 kişide ise normal su içirilmiştir. Klinik semptomlar, karaciğer testleri, intrahepatik hemodinamikler, lipid peroksidasyon homeostazisi ve hormonal durumlara bakılmıştır. Çalışmanın sonunda kaplıca suyu içirilen hastalarda karaciğer fonksiyonlarının düzeldiği, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının stabil hale geldiği ve patolojik değişikliklerdeki ilerlemenin önlendiği bildirilmiştir (Efimenko ve ark., 2015). NAFLD'li hastalarla yapılan bir diğer çalışmada kaplıca suyu içirilen grupta antioksidan homeostazisinin sağlandığı, HS ve NAFLD'de anahtar rol oynayan adinopektin ve leptin düzeyleri düzeldiği ve insülin direncinin azaldığı bildirilmiş ve kaplıca suyunun NAFLD hastalığının tedavi ve önlenmesinde çok önemli pozitif etkiler oluşturduğunu bildirmişlerdir (Fedorova ve ark., 2012).

Diğer bir çalışmada ise, sülfatça zengin kaplıca suyu ile tedavi edilen NAFLD'li hastalarda karaciğerde lipit metabolizmasının normale döndüğü, fonksiyonlarının düzeldiği, yüksek LDL ve trigliserid düzeyleri ile ALT, AST, SDH gibi enzimlerin seviyesindin normale döndüğü, insülin direncinin azaldığı ve adinopektin sekresyonunun iyileştiği bildirilmiştir (Zabolotna ve ark., 2018).

Etil alkol verilerek AFLD oluşturulan ratlara, 30 gün süreyle kaplıca suyu ile içmece tedavisi uygulanarak karaciğerdeki değişiklikler elektron mikroskopik olarak incelenmiştir. Ultrastruktural yapılar incelendiğinde; kaplıca suyu içirilen ratlarda musluk suyu içirilen ratlar göre karaciğerdeki yağlanmanın azaldığı, endoplazmik retikulum sayısının arttığı tespit edilmiştir (Dogaru ve ark., 2018).

Balneolojik ve musluk suyu ile banyo yapmak suretiyle yapılan karşılaştırmada, balenolojik suyla tedavi olan bireylerde T lenfosit üretimindeki artışı engelleyerek antiinflamatuvar etki oluşturduğu, total lipit ve kolesterol seviyelerinin musluk suyu ile tedavi alanlara göre önemli derecede düşük olduğu ve LDL/HDL oranının musluk suyu alan bireylerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Olah ve ark., 2010). Karbondioksitli suların banyo tarzında uygulanmasının deri kan akışını artırıp, perifer organlarda vazodilatasyona yol açtığı, bu nedenle hipertansiyon olgularını azalttığı, sedatif etki gösterdiği, portal vendeki hipertansiyonu da düşürerek karaciğer kan dolaşımı ve fonksiyonlarını düzenlediği ve doku perfüzyonunu artırdığı bildirilmiştir (Ito ve ark., 1989; Ohta ve ark., 1989; Komoto ve ark., 1989; Hartmann, 1990; Hartmann ve ark., 2009). CO_2 banyosunun kalp frekansında düşüşe neden olması, kateşolaminlerin seviyesinin düşmesine bağlı sempatik sinir aktivasyonun düşmesine bağlanmıştır (Hashimoto ve Yamomoto, 2004).

İlgili bölümlerde belirttiğimiz üzere FLD, insanlarda olduğu gibi hayvanların da önemli bir metabolik problemidir. İnsanlarda, özellikle invaziv yöntemler de denenmesine rağmen, bu metabolik sendrom hala yaygın olarak görülmekte ve hatta insanlığı tehdit edecek boyutta ilerlemeye devam etmektedir. Bir non-invaziv yöntem olarak kaplıca sularının, klasik tedavilerle birlikte veya yalnız başına bir tamamlayıcı tedavi olarak etkilerinin bilimsel olarak ortaya konulması, insan ve hayvan sağlığı açısından olduğu kadar, bölge ve ülkemiz açısında da son derece önemli gelişmelere yol açacak faydalar sağlayacaktır (Elitok, 2011). Nitekim bu konuda bölgemizde veya ülkemizde anılan hastalık üzerine yapılan herhangi bilimsel bir çalışma şu ana kadar yoktur. Yapacağımız bu çalışmanın, bu açıdan oldukça önemli olduğu ve bu alanda referans değer oluşturacağı, literatür eksikliğinin giderilmesine katkı sağlayacak bir çalışma olduğu açıktır.

Balneoterapik yöntemlerle kaplıca sularının tedavi amaçlı kullanımı binlerce yıl eskiye dayanmasına rağmen, yaptığımız literatür taramalarında ülkemizde karaciğer yağlanmasının balneoterapik yöntemlerle tedavisi konusunda doğrudan yapılan bilimsel çalışmaya maalesef rastlayamadık. Ayrıca dünya çapında da konu ile ilgili literatür eksikliğinin olduğunu açıkça ortadadır. Bu nedenle konunun detaylı

bir şekilde ele alınması, çalışılan konunun önemini ortaya koyması açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada, Afyonkarahisar İli sınırlarında bulunan zengin içeriğe sahip Süreyya I kaplıca kaynağı suyu ile tedavi edilen farelerde, tedavi etkinliğini bilimsel verilerle ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın deney kısmı Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (AKUHADYEK) Yönergesi'ne göre yapılmış ve kurulun 42-18 numaralı raporu ile refere edilmiş ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu (AKÜBAPK) tarafından 18.SAĞ.BİL.11 numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

2.1. Hayvan Materyali

Bu araştırma projesinde toplam aynı günlük yaştaki 50 adet Albino ırkı fare kullanılmıştır (Proje başlangıcında 10 adet aynı zaman doğumlu ve aynı anda başlayan diğer çalışmalarımızdan aktarılmıştır). Hayvanlar Afyon Kocatepe

Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 12 saat gece ve 12 saat gündüz olmak üzere eşit nem ve ısı koşulların bulunduğu stabil bir ortamda plasitik kafeslerde muhafaza edilmişlerdir. Çalışma süresince hayvanların *ad libitum* fare yemi almaları sağlanmıştır. Hayvanların tümünde alkolik karaciğer yağlanması prosedürü uygulandıktan 6 hafta sonra, aynı canlı ağırlık ortalamasına sahip olacak şekilde çalışma materyalini oluşturan 50 fare eşit ve rastgele olarak, 21 gün sürecek tedavi peryodu için aşağıdaki şekilde 2 gruba ayrılmıştır:

1. Kontrol Grubu (KG): Karaciğer yağlanması oluşturulan 25 adet fare KG olarak ayrılmış ve bu grubun suluklarına normal musluk suyu konulmuş ve günlük olarak tazelenen suya ve yeme *ad libitum* ulaşmaları sağlanmıştır. Bu gruptaki farelerin tümüne her gün aynı saatte olacak şekilde 35±2 °C'lik musluk suyunda 15 dakika banyo yaptırılmış, banyo sonrası yumuşak havlu ile ıslaklıkları alınarak, fön makinesi ile nazik bir şekilde kurulandıktan sonra kafeslerine alınmışlardır.

2. Çalışma Grubu (ÇG): Karaciğer yağlanması oluşturulan 25 adet fare ÇG olarak ayrılmış ve bu grubun suluklarına kaplıca suyu konulmuş ve *ad libitum* su ve yem alımları sağlanmıştır. Bu gruba ait suluklar her gün kaynağından taze olarak getirilen kaplıca suyu ile günlük olarak değiştirilmiştir. Bu gruptaki farelerin tümüne her gün aynı saatte olacak şekilde 35±2 °C'lik günlük getirilen kaplıca suyunda 15 dakika banyo yaptırılmış, banyo sonrası yumuşak havlu ile ıslaklıkları alınarak, fön makinesi ile nazik bir şekilde kurulandıktan sonra kafeslerine alınmışlardır.

Tedavide Kullanılan Kaplıca Suyu-Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu

Bu çalışma kapsamında karaciğer yağlanması üzerine olası tedavi edici etkileri araştırılan kaplıca suyu, Afyonkarahisar İli, İscehisar İlçesi Merkezinde bulunan Süreyya I kaynağından temin edilmiştir. Bu kaynaktan her gün 25 dakika akımı sağlandıktan sonra taze olarak alınan su plastik bidonlara alınarak farelerin bulunduğu AKÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine getirilmiş ve ilgili bölümde belirtildiği şekilde kullanılmıştır. Bu kaynağın çalışmada seçilmesinin nedenleri şunlardır:

1. Bu kaynak volkanik kökenli bir kaplıca suyudur

2. Karbondioksitli su sınıfındaki il ve bölgedeki tek sudur

3. Katalizör gibi suyun kimyasal yapısını değiştirecek suni moleküller içermemektedir.

4. Mineral kompozisyonu oldukça zengin olup, litrede 4 g'ın üzerinde içeriğe sahiptir.

5. Karaciğer yağlanmasının tedavisinde etkili olabilecek magnezyum ve bikarbonat gibi mineral ve bileşikleri bolca içermektedir.

İzmir Valiliği Halk Sağlığı Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı ve İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı'nın Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu ile İlgili Yaptıkları Analiz Sonuçları aşağıda sunulmuştur:

1. BARYUM:0.907
2. BORAT: 13.5
3. SERBEST KARBONDİOKSİT: 605
4. SUDAKİ TOPLAM ALFA VE BETA RADYOAKTİVİTE ANALİZİ:
TOPLAM ALFA: 2.17±0.18 Bq/L, TOPLAM BETA: 4.23±0.15 Bq/L
5. SODYUM:835.3
6. POATSYUM : 86.4
7. AMONYUM :2.8
8. MAGNEZYUM:44.5
9. KALSİYUM:158.416
10. MN VE DEMİR: 0.05 VE 0.06
11. FLORÜR: 1.6
12. KLORÜR: 83.8
13. BİKARBONAT:2782
14. Ph:6.88-7.29
15. SÜLFAT: 0.4
16. BORİK ASİT: 28

17. BROMÜR: 0.324
18. İYOT: 0.0603
19.NİTRİT: -
20 NİTRAT:-
21. SÜLFAT:-
22.SÜLFÜR:-0.002
23. FOSFAT:0.240
24. SİLİKAT ASİTİ: 85.774
25. ARSENİK:-
26. BAKIR: -
27. ÇİNKO:-
28. KORM:0.050

TOPLAM MİNERALİZASYON: 4046.8 g/L

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı tarafından verilen raporun Sonuç ve Yorum Bölümünde; Süreyya I Kuyusu Kaplıca Suyunun sodyum bikarbonatlı, karbondioksitli, florürlü ve silisyumlu termomineralli su sınıfında olduğu ve pek çok hastalığın tedavisinde endike olduğu bildirilmiştir.

2. 2. Metod

2.2.1. Deneysel Karaciğer Yağlanması Oluşturulması

Çalışmanın başlangıcında deneysel karaciğer yağlanmasının karbon tetraklorür ile yapılması düşünülmesine rağmen, malzeme temini aşamasında ithalatı yasaklandığı ve temin edilemediği için bunun yerine, etanol (EtOH) ile yağlanma yöntemi benimsenmiştir (Cook ve ark., 2007). Bu yönteme göre; çalışma materyalini oluşturan farelere ticari olarak temin edilen %96'lık etanolden (EtOH) musluk suyu ile karıştırılarak, suluklarına konulmak ve ad libitum almalarına olanak sağlamak üzere 2 gün boyunca %10 (v/w) EtOH, bunu takiben 5 gün süreyle %15 (v/w) EtOH ve devam 6 hafta boyunca %20 (v/w) EtOH verilerek Cook ve ark., (2007) belirttikleri yönteme göre karaciğer yağlanması oluşturulmuştur. Çalışma aşamasına

geçildikten sonra EtOH verilmesine son verilmiş ve hayvanların yeme *ad libitum* ulaşmaları sağlanmıştır. Deneysel FLD oluşturlmasında karbontetraklorürün yasak olduğunun anlaşılması nedeniyle, bütçesi bu ajanın temini ve projede kullanılmak üzere değiştirilmiştir.

2.2.2. Klinik Muayeneler

Hayvanların canlı ağırlık durumları, hareketli olup olmadıkları, yem ve su tüketim durumları, gözlerde sarılık gibi lezyon geliştirip geliştimedikleri incelenmiş, hayvanların tümünde vücut sıcaklıkları (T), solunum (R) ve kalp frekansları (P) ölçülmüş ve veriler istatitistik karşılaştırmalarının yapılması için kayıt altına alınmıştır.

2.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi

Örneklerin Toplanması Çalışılan materyalin fare olması ve cüsselerinin ihtiyaç duyduğumuz oranda kan parenteral kan alımına uygun olmaması nedeniyle, kan örnekleri histopatolojik doku örnekleri alım zamanına denk getirilerek, anstezi altında açılan hayvanların doğrudan kalplerinden alınmıştır. Belirlenen her örnek alımında her defasında 4 veya 5'er fare ötenazi altına alınmış, gerekli örnekler alındıktan sonra ex edilmiştir. Çalışmada kullanılan hayvanların tümünde karaciğer yağlanması oluşturulduktan sonra ve hayvanlar gruplara ayrılıp tedavi başladıktan sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde her gruptan 5'er hayvan ketamin (100mg/kg)/Xylazin (10mg/kg) anestezisi altında ötenazi edilerek kan ve karaciğer karaciğer örnekleri alınmıştır (Suckow ve ark., 2001). KG ve ÇG hayvanlardan 4'er tanesinden alınan doku örnekleri histopatolojik mauyeneler için %10'luk formol ve +4°C'de muhfaza edilerek, Etlik Veteriner Araştırma ve Uygulama Enstitüsü Patoloji Laboratuvarına gönderilmiştir.

2.2.4. Hematolojik Muayeneler

Yukarıda anıldığı üzere kan örnekleri histopatolojik doku örnekleri alım zamanına denk getirilerek, anstezi altında açılan hayvanların doğrudan kalplerinden alınmıştır. Klinik mauyeneleri yapılan hayvanlarda anılan zaman günlerinde EDTA'lı kan

tüplerine kan örnekleri alınmış, alınan kanlar aynı gün içerisinde ve en kısa sürede laboratuvara gönderilmiştir. Hematolojik muayene amacıyla alınan kan örneklerinde; eritrosit (RBC), total lökosit (WBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HB), mean corpusculer volume (MCV), mean corpusculer hemoglobin (MHC), mean corpusculer hemoglobin concentration (MCHC), lenfosit (LENF), nötrofil (NOTR), eosinofil (EOS), monosit (MON) ve bazofil (BAZ) gibi hematolojik muayeneler Chemray Marka kan sayım cihaz ile ticari test kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

2.2.5. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:

Yukarıda belirtilen zaman peryotlarında alınan kan örneklerinin serumları yerinde çıkartılmış, çıkarılan serumlar eğer hemen ölçüm yapılmayacaksa godelere alınarak, +4 santigrat derecede muhafaza edilmiştir. Kan biyokimyasal muayenelerinde; Serum aspartat aminotransferaz (AST), serum aspartat aminotransferaz (ALT), gamma-lutamil transefraz (GGT) (bu parametrenin ölçümünde kullandığımız kitin parasal karşılığının önemli bir kısmı tarafımızca karşılanmıştır), Total Protein (TP), Albumin (ALB), Üre (UREA), Total Lipid (TLPD), Trigliserit (TG), Glukoz (GLU), Total Kolesterol (TCHOL) ile high dansity lipoprotein (HDL) ve low dansity lipoprotein (LDL) ve Magnezyum (Mg) düzeyi ölçümleri Cobas Integra 400 Plus Roche Marka (Roche Diagnostics GmbH, Germany) analizatörde yapılmıştır. Proje kapsamında olmayan ancak ölçümü yapılan yukarıdaki parametrelerden bazıları kendi imkanlarımızla karşılanmış ve ölçülmüştür.

2.2.6. Kan Gazları Muayeneleri

Yukarıda anıldığı üzere histopatolojik örnek alımına denk getirilen zaman dilimlerinde önce hazırlanan ve 1 ml kan için 500 IU sıvı heparin olmak üzere heparin eklenmiş plastik enjektörlere kan örnekleri alındıktan sonra steril şekilde enjektörün ucu bükülerek hava ile teması kesilmiş ve ölçümler <3 saat içerisinde yapılmıştır. Alınan kan örneklerinde; pH, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO2), parsiyel oksijen basıncı (PO2) total karbondioksit konsantrasyonu (TCO2), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO3-), klor (CI-), sodyum (Na+), potasyum (K+), kalsiyum (Ca++) ölçümleri yapılmış ve istatitiki değerlendirmeye alınmak üzere

kaydedilmiştir. Ölçümler, temin ettiğimiz portatif kan gazı analiz cihazı (Edan İ15 Blood Gases Instrument-Veteriner) ile ticari kartuşlar kullanılarak yapılmıştır.

2.2.7. Histopatoloji Muayeneler

Karaciğer yağlanması oluşturulduktan sonra ve tedavi başlangıcını izleyen 1, 7, 14 ve 21. günlerde kontrol ve çalışma gruplarından her birinden rastgele seçilen 5'er hayvandan yağlanma oluşturlduktan ve tedavi başlangıcından birer hafta arayla ketamin (90mg/kg)/xylazin (10mg/kg) anestezisi altında her gruptan 4'er karaciğer örnekleri alınmıştır (Suckow ve ark., 2001). Alınan örnekler histopatolojik mauyeneler için %10'luk formol içerisinde laboratuvara gönderilmiş, laboratuvarda 5 mikron kalınlığında kesitler alınmış, alınan kesitler hematoksilen-eozin ile boyanarak, ışık mikroskobunda histopatolojik yönden incelenmiştir. Çalışmanın bu bölümü T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı'nda uzmanlar tarafından yapılmış ve raporlanmıştır.

2.2.8. İstatistiki Analizler

Çalışmanın materyalini oluşturan hayvanların tümünde anılan ölçümlerin kontrol ve çalışma gruplarında tedavi öncesi, hastalık oluşturulması ve tedavi sonrası 1, 7, 14 ve 21. günler olmak üzere tekrarlanmıştır. Gruplara ait istatistik hesaplamalar varyans analiz (ANOVA) metoduna göre yapıldı. Çalışma grubu grup içi farklılıklar öneminin ortaya konulması için Duncan testi kullanılmıştır. İstatistik analizler Windows uyumlu SPSS 18.0 (Inc., Chicago, II, USA) paket programına kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama ± standart hata şeklinde verilmiş ve $p<0.05$ önemli olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu çalışma 50 Albino cinsi farede başlamakla birlikte, karaciğer yağlandırması aşamasında 2 hayvanın ex olması ve 4 adet farenin de karaciğer yağlanmasının oluşumun teyiti ve kan muayeneleri için ex edilmesi nedenleriyle, geriye kalan hayvanlar tedavi sonrasında kontrol (n=22) ve çalışma grubu (n=22)'na eşit dağıtılmak suretiyle toplam 44 Albino cinsi fare üzerinde devam edilmiştir. Hayvanların üretimine aynı dönemde başlandığından ve hayvanlar yaklaşık sekiz haftalık yaşa ulaştıktan sonra çalışmaya alındığından, hayvanlar arasında yaş farkı söz konusu olmamıştır ($p>0.05$). Çalışma öncesi vücut ağırlıkları elektronik tartı

yardımıyla tek tek tartılmış canlı ağırlık (C.A.) ortalaması 29.6 g (min.25.4-max.32.5) olarak ölçülmüştür. Yağlanma oluşturmak amacıyla uygulanan EtOH uygulanması prosedürü sonunda hayvanlar yine tek tek tartılmış ve C.A. ortalamaları 31.6 g (min.26.3- max.32.1) olarak saptanmış ve çalışma başlangıcı ile yağlanma sonrası C.A. ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) fark olduğu gözlenmiştir.

Tedavi aşaması başlangıcında yapılan tartımlarda KG farelerin C.A. ortalamalarının 31.5g (min.26.3-max.32.0), ÇG farelerin (n=17) C.A. ortalamalarının ise 31.7 g (min.26.4-max.32.1) olduğu ve aralarında C.A. bakımından istatistiksel bir farkın olmadığı ($p>0.05$) gözlenmiştir. Tedavi sürecini takip eden 1. ve 14. günlerde KG'dan sırasıyla 1'er adet fare, ÇG'dan ise çalışma sonrası 7. gün 1 adet fare ölmüştür.

3.1.Klinik Bulgular

Kontrol ve çalışma grupları için çalışmaya başlamadan önce, hastalık oluşturma peryodu sonu ve çalışmaya başladıktan sonraki 1, 7,14 ve 21. günlerde kayıt altına alınan klinik bulgular aşağıda Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hayvanlarda canlı ağırlık kazanımı, canlılık ve herhangi bir lezyonun varlığı

Ölçüm Zamanı/Parametreler		**C.A. kazanımı veya kayıbı (g)**	**Canlılık-Klinik lezyon oluşumu**
	Gruplar		
ÇÖ (n=40)	-	29.6[b] (25.4-32.5)	Canlılık (+++), belirgin klinik lezyon yok

YS (n=38)	-	31.6[a] (26.3- 32.1)	Canlılık (+), yem alımı başlangıçta (+++) ve son dönemde (++), 2 adet fare kaybı, belirgin klinik lezyon yok
TS 1. Gün	KG (n=21)	31.5[a] (26.3- 32.0)	Canlılık ve yem alımı (+), 1 adet fare kaybı, belirgin klinik lezyon yok
	ÇG (n=22)	31.7[a] (26.4- 32.1)	Canlılık ve yem alımı (+), belirgin klinik lezyon yok
TS 7.Gün	KG (n=15)	31.26[a] (26.3-31.64)	Canlılık ve yem alımı (+), 1 adet fare kaybı, belirgin klinik lezyon yok
	ÇG (n=16)	30.02[b] (24.2-30.4)	Canlılık ve yem alımı (++), 1 adet fare kaybı, belirgin klinik lezyon yok
TS 14. Gün	KG (n=9)	30.64[ab] (25.6- 31.0)	Canlılık ve yem alımı (+), 1 adet fare kaybı, belirgin klinik lezyon yok
	ÇG (n=10)	30.12[b] (24.0-30.2)	Canlılık ve yem alımı (+++), belirgin klinik lezyon yok
TS 21. Gün	KG (n=4)	30.23[b] (25.6-31.0)	Canlılık ve yem alımı (++), belirgin klinik lezyon yok
	ÇG (n=5)	28.02[c] (23.1-28.9)	Canlılık ve yem alımı (+++), belirgin klinik lezyon yok

[a-c]: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir ($p<0.05$). ÇÖ: Çalışma öncesi, YS: Yağlanma sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 1 incelendiğinde, karaciğer yağlanması oluşturulduktan sonra hayvanların canlı ağırlık oranlarında artış tespit edildiği ve başlangıç kiloları ile çalışmanın son haftasındaki C.A. ortlamalarının istatistiki açıdan önemli derecede ($p<0.05$) farklı olduğu, çalışma süresince hayvan davranışlarının dönemsel değişiklik gösterdiği, C.A. ile ilgili en önemli düşülerin ÇG hayvanlarda şekillendiği, bu değişiklikler dışında göze çarpan klinik lezyon oluşmamamasına rağmen, hayvan kayıplarının yaşandığı gözlenmiştir

Tablo 2. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum freakansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması

	T	**P**	**R**

Ölçüm Zamanı/Parametreler		(°C)	(frekans/dk)	(frekans/dk)
		X±SD	X±SD	X±SD
	Gruplar			
ÇÖ (n=40)	-	37.20±0.14	320.40±50.20^{h}	115.20±30.00^{e}
YS (n=38)	-	37.40±0.18	338.28±65.30^{g}	123.26±36.00^{d}
TS	KG (n=21)	37.40±0.10	342.24±45.20^{g}	130.24±33.00^{cd}
1. Gün	ÇG (n=22)	37.30±0.12	368.28±50.10^{f}	148.28±34.00^{b}
TS	KG (n=15)	37.30±0.00	380.24±43.10^{e}	137.20±24.10^{c}
7.Gün	ÇG (n=16)	37.10±0.00	468.24±38.20^{b}	147.00±24.20^{b}
TS	KG (n=10)	37.20±0.20	404.28±30.20^{d}	145.16±23.10^{b}
14. Gün	ÇG (n=11)	37.10±0.10	496.12±28.20^{a}	161.32±26.10^{a}
TS	KG (n=5)	37.20±0.12	422.24±18.40^{c}	146.32±17.20^{b}
21. Gün	ÇG (n=5)	37.00±0.14	503.24±17.10^{a}	164.20±22.00^{a}

$^{a-h}$: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir ($p<0.05$). ÇÖ: Çalışma öncesi, YS: Yağlanma sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 2 incelendiğinde; T, P ve R açısından zaman dilimlerine ve KG ile ÇG ortalamalarının ÇÖ ve YS'ına göre önemli ($p<0.05$) farklar gösterdiği, karaciğer yağlanması oluşumu ile birlikte T ortalamaları açısından önemli bir fark oluşmazken ($p>0.05$), P ve R ortalamaları açısından önemli farklılıkların ($p<0.05$) şekillendiği, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda zaman peryotları bakımından en önemli yükselmelerin ÇG hayvanlarda şekillendiği ve oluşan farkın istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir.

3.2. Hematolojik Muayene Bulguları

KG ve ÇG hayvanlara ait hematolojik muayene bulguları Tablo 3' te gösterilmiştir. Bu tablo incelendiğinde; WBC, NOTR, MON, MCV, MCH ve MCHC düzeylerinin

yağlanma sonrası istatistiki açıdan önemli derecede ($p<0.05$) artış gösterdiği, buna karşılık RBC, HG, HCT, LENF ve PLT düzeylerinde ise anlamlı derecede ($p<0.05$) azalma şekillendiği görülmüştür. Her iki grubunun ortalamaları tüm zaman dilimlerinde yapılan ölçümleri açısından karşılaştırıldığında ise, WBC, NOTR, MON, MCV, MCH ve MCHC düzeylerinin azalırken, RBC, HG, HCT, LENF ve PLT düzeylerinde artışlar oluştuğu saptanmış ve bu farklılıkların tüm zaman dilimleri ve gruplar arasındaki faklılıklar göz önüne alındığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) olduğu gözlenmiştir. Gruplararası ve zaman peryodu göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmalarda WBC, NOTR, MON, MCV, MCH ve MCHC ortalamalarının her iki grupta da önemli derecede ($p<0.05$) azalma göstermesine rağmen, tüm ölçüm zamanlarında bu parametrelerin ortalamalarının ÇG'da daha düşük olduğu ($p<0.05$) ve en düşük düzeylerin çalışma peryodunun en son haftası, yani 21. günde, elde edildiği görülmüş ve farkın istatistiki açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, ancak tersi bir yönde RBC, HG, HCT, LENF ve PLT düzeylerinde ilerleyen zaman dilimlerine bağlı olarak bu parametrelerin hem KG hem de ÇG hayvanlarda yükseldiği ve zaman dilimleri açısından istatistiksel olarak oluşan farkın önemli ($p<0.05$) olduğu, ancak gruplar karşılaştırldığında tüm zaman dilimlerinde şekillenen bu artışların ÇG hayvanlarda KG ile karşılaştırldığında önemli derecede ($p<0.05$) olduğu ve en yüksek düzeylerin çalışmanın son ölçümlerinde elde edildiği görülmüştür. EOS ve BAS ortalamaları bakımından gruplar arasında veya ölçüm zamanları açısından istatistiki açıdan önemli farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		**WBC (10^3/mm3)**	**RBC (10^6/mm3)**	**HB (g/dl)**	**HCT (%)**	**PLT (10^3/mm3)**	**MCV (fl)**
	Gruplar	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**
ÇÖ	-	8.30 ± 1.40^{f}	7.93 ± 1.16^{a}	13.42 ± 1.24^{a}	43.23 ± 1.24^{a}	284.90 ± 35.24^{a}	53.48 ± 0.26^{g}

(n=40)							
YS (n=38)	-	15.40 ± 3.20^{a}	4.48 ± 0.43^{d}	8.27 ± 3.43^{d}	32.48 ± 3.22^{ef}	86.24 ± 32.08^{e}	72.21± 5.14^{a}
TS 1. Gün	KG (n=21)	15.28 ± 3.10^{a}	4.62 ± 0.64^{d}	8.26 ± 2.05^{d}	31.98 ± 3.06^{f}	184.38 ± 47.86^{e}	68.36± 4.04^{b}
	ÇG (n=22)	14.06 ± 2.30^{bc}	5.83 ± 0.57^{c}	9.54 ± 2.28^{c}	33.46 ± 2.68^{e}	198.12 ± 55.46^{de}	57.14± 4.08
TS 7.Gün	KG (n=15)	14.40 ± 2.34^{b}	5.38 ± 1.10^{c}	8.90 ± 2.11^{d}	32.88 ± 2.27^{e}	186.27 ± 38.22^{e}	61.03± 4.28^{c}
	ÇG (n=16)	13.34 ± 2.16^{c}	6.80 ± 1.24^{b}	10.38 ± 2.00^{bc}	37.40 ± 2.06^{c}	214.45 ± 33.26^{c}	55.23± 3.32^{e}
TS 14. Gün	KG (n=10)	13.40 ± 2.04^{c}	5.79 ± 1.23^{c}	9.41 ± 2.08^{c}	33.29 ± 2.08^{e}	196.02 ± 27.62^{de}	57.22± 3.20^{d}
	ÇG (n=11)	10.28± 1.54^{e}	7.86± 1.02^{a}	11.27 ± 1.68^{b}	40.16 ± 1.43^{b}	248.27 ± 28.48^{b}	51.23± 2.35^{f}
TS 21. Gün	KG (n=5)	12.04 ± 2.18^{d}	6.23 ± 1.16^{b}	9.87 ± 1.24	35.87 ± 1.66^{d}	201.26 ± 24.32^{d}	57.52± 2.22^{d}
	ÇG (n=5)	9.02 ± 1.23^{f}	7.98 ± 1.18^{a}	12.98 ± 1.18^{a}	43.07 ± 1.18^{a}	279.84 ± 21.16^{a}	53.86±1.16^{g}

a-g: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir ($p<0.05$).
ÖD: Önemsiz düzeyde, ÇÖ: Çalışma öncesi, YS: Yağlanma sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 3'ün devamı

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		**MCH (pg)**	**MCHC (g/dl)**	**LENF %**	**NOTR %**	**EOS %**	**MON %**	**BAS %**
	Gruplar	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**

ÇÖ (n=40)	-	16.48± 3.06^{c}	31.18± 2.03^{a}	61.42 ± 5.20^{a}	33.30 ± 3.20^{f}	2.10 ± 1.00	3.40 ± 0.20^{d}	ÖD
YS (n=38)	-	18.21± 6.11^{a}	25.41± 3.12^{d}	47.68 ± 6.40^{f}	45.20 ± 4.10^{a}	2.14 ± 0.10	6.30 ± 1.60^{a}	ÖD
TS 1. Gün	KG (n=21)	17.87± 4.23^{b}	25.56± 3.11^{d}	48.26 ± 5.30^{ef}	45.10 ± 4.30^{a}	2.23 ± 0.12	5.20 ± 1.23^{b}	ÖD
	ÇG (n=22)	16.15± 3.22^{c}	28.51± 3.24^{c}	52.18 ± 4.40^{d}	42.20 ± 3.60^{b}	2.16 ± 0.04	4.10 ± 1.22^{c}	ÖD
TS 7.Gün	KG (n=15)	16.37± 2.11^{c}	27.12± 2.23^{c}	49.27 ± 5.10^{e}	44.40 ± 3.00^{a}	2.16 ± 0.20	5.00 ± 1.32^{b}	ÖD
	ÇG (n=16)	15.32± 2.08^{d}	27.70± 2.03^{c}	55.18 ± 4.34^{c}	40.20 ± 2.30^{c}	2.40 ± 1.40	3.04 ± 1.20^{d}	ÖD
TS 14. Gün	KG (n=10)	16.21± 1.24^{c}	28.04± 1.16^{c}	51.24 ± 4.10^{d}	42.50 ± 2.18^{b}	2.18 ± 0.06	5.69± 1.42^{ab}	ÖD
	ÇG (n=11)	14.25± 1.00^{e}	28.14± 0.68^{c}	57.04 ± 3.28^{b}	36.28 ± 2.00^{e}	2.15 ± 0.00	4.03 ± 0.50^{c}	ÖD
TS 21. Gün	KG (n=5)	15.60± 0.55^{d}	27.43± 0.55^{c}	54.16 ± 4.24^{c}	38.14 ± 2.10^{d}	2.16 ± 0.00	5.10 ± 0.40^{b}	ÖD
	ÇG (n=5)	16.21± 0.43^{c}	30.04± 0.38^{b}	61.80 ± 2.40^{a}	33.12 ± 1.60^{f}	2.10 ± 0.20	3.28 ± 0.30^{d}	ÖD

a-g: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir ($p<0.05$).
ÖD: Önemsiz düzeyde, ÇÖ: Çalışma öncesi, YS: Yağlanma sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları

Bu çalışma kapsamında ölçümü yapılan kan biyokimyasal analiz sonucu ortalamaları Tablo 4'te gösterilmiştir. Tablo 4 incelendiğinde; ölçümü yapılan kan biyokimyasal parametrelerinden AST, ALT, GGT, ALP, GLU, UREA, CREA, TCHOL, TG ve LDL düzeylerinin yağlanmayı müteakip yapılan ölçümlerde çalışma öncesine göre önemli derecede ($p<0.05$) yükseldiği, TP, ALB, HDL ve Mg düzeylerinin ise anlmalı derecede ($p<0.05$) azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası gurplara ayrıldıktan sonra tersine bir şekilde tedricen giderek artan ve istatistiki açıdan önemli derecede

($p<0.05$) TP, ALB, HDL ve Mg düzeylerinin arttığı, buna karşılık AST, ALT, GGT, ALP, GLU, UREA, CREA, TCHOL, TG ve LDL düzeylerinin ise azaldığı, artan ve azalan paramtreler açısından bakıldığında değişimlerin ÇG hayvanlarda KG hayvanlara göre istatistiki açıdan oldukça önemli ($p<0.05$) olduğu gözlenmiştir. En önemli değişimlerin ise çalışmanın 21. gününde elde edildiği tespit edilmiştir.

Tablo 4. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.

Ölçüm zamanı/Parametreler		**AST (IU/L)**	**ALT (IU/L)**	**GGT (IU/L)**	**TP (g/dl)**	**ALB (g/dl)**	**GLU (g/dl)**	**Mg** (mmol/L)
	Gruplar	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**
ÇÖ (n=40)	-	94.62±4.24	58.68±6.18^{f}	3.55±0.14^{e}	55.74±6.18^{a}	34.14±0.48^{a}	1.68 ± 0.12^{a}	1.63.41±5.18^{a}
YS (n=38)	-	248.74±16.14^{a}	165.84±14.23^{a}	8.68±2.13^{a}	36.04±5.32^{de}	22.02±0.54^{g}	0.89±0.24^{e}	0.64±10.04^{d}
TS 1. Gün	KG (n=21)	243.12±14.27^{a}	167.49±15.16^{a}	8.45±0.54^{a}	35.42±6.04^{e}	23.32±0.48^{f}	0.90±0.20^{e}	0.65±0.16^{d}
	ÇG (n=22)	242.26±16.23^{a}	162.47±16.32^{a}	8.32±0.47^{a}	37.10±7.23^{d}	24.04±0.46^{ef}	0.91±0.19^{e}	0.68±0.22^{d}
TS 7.Gün	KG (n=15)	222.18±14.43^{b}	151.48±14.30^{b}	8.18±0.36^{a}	38.18±5.44^{cd}	25.18±0.43^{e}	0.94±0.18^{e}	0.73 ±0.12^{d}
	ÇG (n=16)	187.74±15.65^{d}	132.61±13.26^{c}	7.44±0.28^{b}	41.32±4.66^{c}	28.15±0.34^{cd}	1.28±0.14^{c}	0.92±0.04^{bc}
TS 14. Gün	KG (n=10)	204.18±12.32^{c}	141.74±14.25^{bc}	7.69±0.24^{b}	39.23±5.45^{cd}	27.64±0.33^{d}	1.02±0.16^{d}	0.86±0.03^{c}
	ÇG (n=11)	161.28±11.43^{f}	106.43±9.46^{e}	5.03±0.12^{d}	47.08±3.46^{b}	31.82±0.35^{b}	1.48±0.13^{b}	1.20±0.04^{b}
TS 21. Gün	KG (n=5)	183.78±10.44^{e}	129.75±8.55^{d}	6.65±0.11^{c}	42.21±4.33^{c}	29.18±0.26^{c}	1.06±0.09^{d}	0.92±0.03^{bc}
	ÇG (n=5)	114.76±9.20^{g}	62.48±5.42^{f}	3.88±0.07^{e}	55.19±2.24^{a}	33.18±0.17^{ab}	1.69±0.05^{a}	164.01±0.01^{a}

a-g: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir ($p<0.05$). ÇÖ: Çalışma öncesi, YS: Yağlanma sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 4'ün Devamı

Ölçüm zamanı/Parametreler		TLPD (mg/dl)	TCHOL (mg/dL)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TRIG (mg/dl)	CREA (mg/dl)	UREA (mg/dl)
	Gruplar	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**
ÇÖ (n=40)	-	218.44±23.28^{e}	88.71±8.04^{f}	42.82 ± 6.40^{a}	68.24± 17.32^{e}	95.12 ± 15.1^{e}	0.58±0.05^{f}	8.65±3.18^{e}
YS (n=38)	-	459.48±45.26^{a}	176.18±46.12^{a}	23.28 ± 9.23^{e}	136.28± 23.44^{a}	207.25 ± 34.12^{a}	3.64±1.05^{a}	15.42±6.27^{a}
TS 1. Gün	KG (n=21)	458.21±47.14^{a}	174.24±48.13^{a}	23.31 ± 8.65^{e}	135.45± 25.16^{a}	206.43 ± 35.21^{a}	3.63±1.12^{a}	15.32±7.12^{a}
	ÇG (n=22)	456.03±48.18^{a}	173.45±45.71^{a}	24.12 ± 9.27^{e}	134.12± 23.04^{a}	203.18 ± 37.14^{a}	3.62±1.16^{a}	15.04±6.45^{a}
TS 7.Gün	KG (n=15)	432.27±35.86^{b}	167.16±38.27^{ab}	25.16 ± 12.21^{e}	130.28± 21.25^{ab}	202.28 ± 25.34^{a}	3.54±1.04^{a}	14.03±4.16^{b}
	ÇG (n=16)	345.27±27.21^{d}	122.05±27.34^{d}	35.48 ± 11.51^{c}	112.31± 15.14^{c}	178.27 ± 18.23^{b}	2.14±0.64^{c}	11.21±3.09^{d}
TS 14. Gün	KG (n=10)	416.25±31.14^{c}	160.21±28.12^{b}	27.28 ± 10.21^{de}	126.05± 14.48^{b}	184.24 ± 19.40^{ab}	2.72±1.02^{b}	12.36±3.07^{c}
	ÇG (n=11)	276.28±22.21^{e}	106.12±11.22^{e}	40.14 ± 7.22^{b}	83.26± 7.41^{d}	130.34 ± 12.22^{d}	0.96±0.27^{e}	9.01±1.16^{e}
TS 21. Gün	KG (n=5)	398.00±13.15^{c}	144.21±12.23^{c}	30.16 ± 8.13^{d}	108.07± 8.10^{c}	158.21 ± 13.11^{c}	1.48±0.15^{d}	11.27±1.20^{d}
	ÇG (n=5)	203.28±11.23^{e}	87.18±5.03^{f}	43.02 ± 5.14^{a}	67.32± 6.13^{e}	101.20 ± 9.20^{e}	0.60±0.04^{f}	8.42±0.22^{e}

a-g: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir ($p<0.05$). ÇÖ: Çalışma öncesi, YS: Yağlanma sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları

Gruplara ait ölçüm zamanlarında elde edilen kan gazları analiz sonuçlarının istatistiki karşılaştırmaları Tablo 5'te aşağıda sunulmuştur. Bu tablo incelendiğinde; pH, kısmi CO_2 basıncı (pCO_2), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO_3), Ca ve K düzeylerinin karaciğer yağlanması prosedürü sonucunda azaldığı, buna karşılık laktat (LAKT), sodyum (Na) ve klor (Cl) düzeylerinin ise arış gösterdiği, bu artış ve azalış durumları açısından gruplararası karşılaştırmalarda her iki grupta da normale doğru bir yönelşin olduğu saptanmakla birlikte, iyileşme hızı ve miktarı açısından KG ile karşılaştırıldığında, istatistiki açıdan en yüksek düzeylerin ($p<0.05$) ÇG hayvanlarda sağlandığı gözlenmiştir.

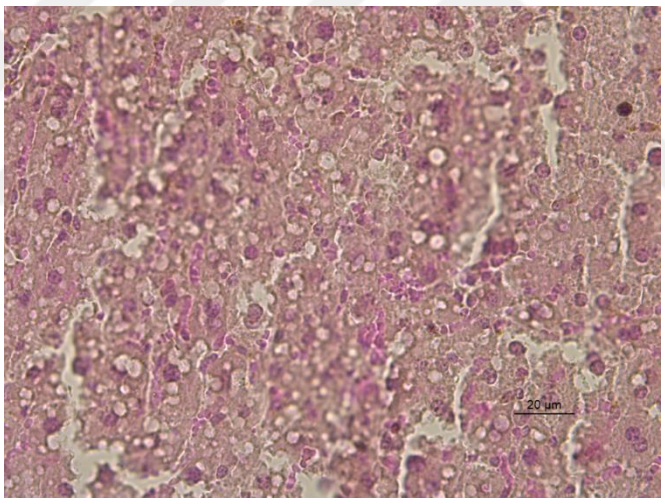
Tablo 5. Kan Gazları Analiz Bulguları

Ölçüm zamanı/Parametreler		**pH**	**pCO2** (mmHg)	**HCO3-** (mmol/L)	**BE** (mEq/L)	**TCO2** (mmol/L)	**LACT** (mmol/L)	**K+** (mmol/L)	**Na+** (mmol/L)	**Cl-** (mmol/L)	**Ca++** (mmol/L)
	Gruplar	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**	**X±SD**
ÇÖ	-	7.35±0.02^{a}	43.18±0.32^{a}	23.54±0.36^{a}	-2.0 ±0.02^{a}	15.32±0.44^{a}	4.45±0.58^{cd}	8.48±1.05^{a}	157.40±1.42^{e}	113.29±1.35^{h}	10.31±1.33^{a}
YS	-	7.24±0.03^{f}	35.64±1.33^{e}	14.86±0.26^{g}	-11.4±.0.04^{f}	12.27±2.30^{f}	6.68±1.27^{a}	5.34.±1.26^{d}	243.70±12.18^{a}	187.30±9.20^{a}	6.28±1.32^{c}
TS 1. Gün	KG	7.24±0.03^{f}	35.19±1.50^{e}	14.64±0.50^{g}	-11.6±0.04^{f}	12.05±2.22^{f}	6.60±1.23^{a}	5.19±1.27^{d}	234.28±11.20^{a}	183.32±9.22^{a}	6.43±1.04^{c}
	ÇG	7.27±0.02^{e}	33.62±1.34^{e}	14.94±0.38^{f}	-10.6±.0.03^{e}	11.61±1.40^{e}	5.88±1.41^{b}	5.12.±1.16^{d}	202.27±7.14^{b}	171.40±5.30^{b}	7.28±0.64^{d}
TS 7. Gün	KG	7.26±0.01^{e}	34.19±1.45^{d}	14.13±0.30^{b}	-10.8±0.03^{e}	11.70±1.35^{a}	6.18±1.40^{b}	5.23±1.02^{d}	217.26±5.40^{ab}	166.18±6.23^{c}	7.01±0.55^{b}
	ÇG	7.35±0.02^{cd}	38.65±1.31^{c}	14.85±0.27^{c}	-10.8±.0.03^{c}	12.08±0.34^{c}	4.94±0.52^{c}	6.46.±0.78^{c}	174.32±4.13^{c}	139.18±3.42^{d}	9.27±0.36^{b}
TS 14. Gün	KG	7.30±0.02^{d}	35.24±1.38^{cd}	20.63±0.20^{e}	-4.2±0.01^{d}	12.62±0.28^{d}	5.86±0.78^{b}	5.88±0.64^{cd}	204.24±4.10^{ab}	145.20±3.36^{e}	8.45±0.43^{c}
	ÇG	7.38±0.02^{b}	41.07±0.33^{b}	23.52±0.22^{b}	-1.2±.0.01^{b}	14.70±0.26^{b}	4.67±0.28^{c}	7.38.±0.45^{b}	158.22±2.46^{d}	123.28±1.60^{g}	10.12±0.26^{a}
TS 21. Gün	KG	7.32±0.01^{d}	36.19±0.37^{c}	18.02±0.10^{d}	-7.1±0.02^{d}	12.66±0.21^{c}	5.15±0.36^{bc}	6.78±0.36^{c}	179.21±2.76^{c}	134.26±0.43^{f}	9.02±0.17^{b}
	ÇG	7.42±0.01^{a}	43.82±0.03^{a}	27.51±0.12^{a}	3.1±.0.01^{a}	16.01±0.12^{a}	4.12±0.18^{d}	8.68±0.19^{a}	152.27±2.33^{d}	111.28±0.31^{h}	10.89±0.14^{a}

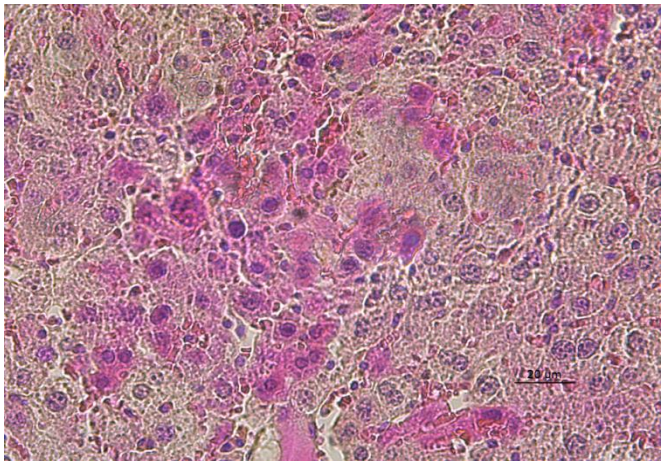
a-h: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir ($p<0.05$)

3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları

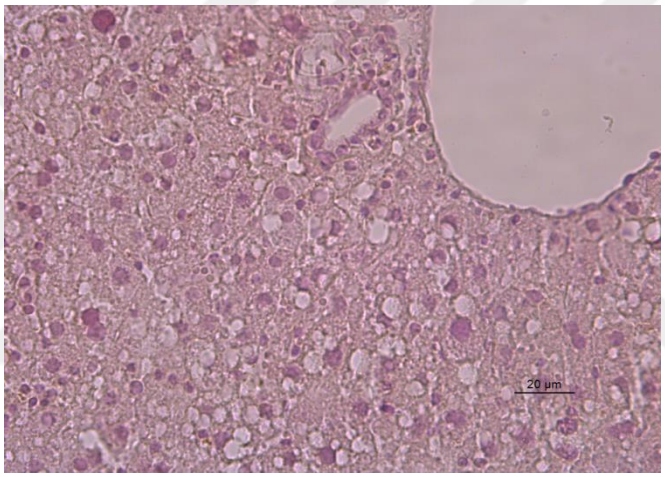
Yaptığımız çalışmada EtOH verilen farelerde karaciğer yağlanmasının oluştuğu histopatolojik olarak saptanmıştır. Doku kesitlerinden elde edilen bulgulara göre oluşan yağlanmanın intrastoplazmik, mikroveziküler ve yer yer de makro-mikroveziküler yağlanma şeklinde olduğu yönündedir (Şekil 1). Şidetli yağlanma ile birlikte yoğun bir parankim dejenerasyonu ve yer yer nekroz bulgularına da rastlanmıştır (Şekil 2).Tedavinin son günü olan 21. gün sonundaki karşılaştırmalarda; musluk suyu ile tedavi edilen kontrol grubu hayvanlarda hala yağlanmanın devam ettiği (Şekil 3), buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma grubu hayvanlarda yağlanma ve nekroz olgularının önemli ölçüde düzeldiği saptanmıştır (Şekil 4). Her ölçüm zamanına ait kesitler ve bunlara ait resimler arşivlenmiştir.



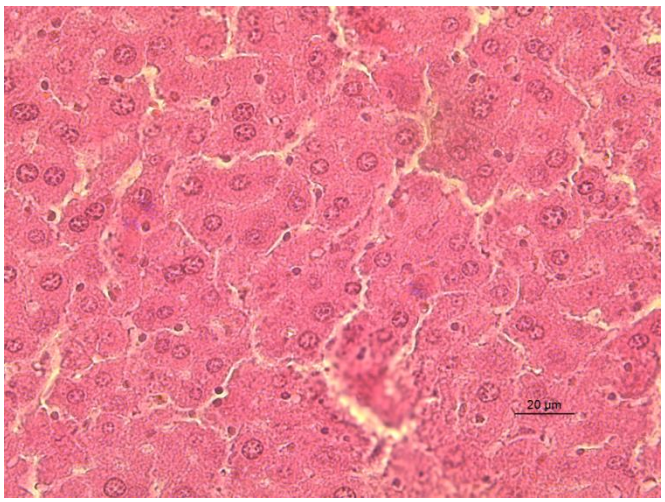
Şekil 1. 10x40 HxE. Gruptaki farelerde Karaciğerde deneysel oluşturulmuş yağlanma



Şekil 2. 10x40 HxE. Gruptaki farelerde Yağlanmaya ek olarak Karaciğerde alkolün etkisi ile oluşan şiddeetli parankim dejenerasyonu.



Şekil 3. 10x40 HxE. Kontrol grubu hayvanlarda 21. günün sonunda devam eden parankim dejenerasyonu ve yağlanma



Şekil 4. 10x40 HxE. 21. günün sonunda kaplıca suyu verilen gruptaki farelerde normal karaciğer görünümü

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alkol alımına bağlı karaciğer yağlanması (steatohepatit-SH), tıpkı alkolik olmayan sebeplerle oluşan karaciğer yağlanmasında olduğu gibi, sürekli alkol alımına karşı karaciğerin, ortadan şiddetliye varan oranlarda, en sık karşılaşılan cevabıdır (Zhou ve ark., 2003). Ağır alkol alımına bağlı oluşan SH'te hasar oluşumu önceleri geriye dönüşümlü olarak nitelendirilmişken, son zamanlarda elde edilen kanıtlar, alkol alımına bağlı karaciğer yağlanmasının alkol alımının devam etmesi durumunda SH, hepatik fibroz, siroz ve hatta hepatoselular karsinom gibi geriye dönüşümsüz karaciğer hasarlarına neden olabileceğini göstermektedir (Lui, 2014; Naveau ve ark., 1997; Feher ve Lengyel, 2003; Donohue, 2007). Mamafih, Batı ülkelerinde alkol kullanımı, son aşamasına gelmiş karaciğer hastalıkları vakalarının yaklaşık %50'sinin en önemli faktörü haline gelmiştir (Frazier ve ark., 2011). Bugün ABD'de akut ve kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın nedeni olup (Sofair ve ark; 2010), aşırı alkol alımı ABD'de önlenebilir ölümlerin 3. sırasına yerleşmiştir. Alkolik siroz nedeniyle oluşan mortalite oranı ise nonalkolik siroz olgulardan daha yüksek olup, alkol alımına bağlı gelişen siroz olgularında canlı kalma oranı son 5 yılda %23 iken, son 10 yılda bu oran %7'ye düşmüştür (Propst ve ark., 1995). Nihayetinde karaciğer transplantasyonu en sık talep gören çözümlerden biri haline gelmiştir (Tome ve ark., 2002; Frazier ve ark., 2011; Vanlemmens ve ark., 2009). Ancak bu seçeneğin maliyetli ve her zaman uygun donörün bulunmaması riski söz konusudur.

Günümüze kadar karaciğer yağlanması ve buna bağlı gelişen komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek amacıyla pek çok çalışma yapılmış ve terapotik olduğu varsayımı ile yola çıkılan pek çok ajan kullanılmıştır. Betaine (Kharbanda ve ark., 2007; Purohit ve ark., 2007), Choline (Cao ve ark., 2002; Okiyama ve ark., 2009), methionin (Karaa ve ark., 2008; Kharbanda, 2009), mineral (Kang ve Zho, 2005), silymarine (Pares ve ark., 1998), kortikosteroidler (Louvet ve ark., 2009; Rambafldi ve ark., 2008; Pavlov ve ark., 2017), pentoxiyfhilline (Forrest ve ark., 2013; Akriviadis ve ark., 2000), N-asetil sistein (Nguyen-Khac ve ark., 2009; Nguyen-Khac ve ark., 2011), colchicine (Trinchet ve ark., 1989; Trinchet ve ark., 1985),

insülin (Baker ve ark., 1981; Mirouze ve ark., 1982), antioksidanlar (Arteel ve ark., 2003; Mezey ve ark., 2004), bitkisel flavonoidler (Bors ve Michel, 1999; Qui ve ark., 2015) ve TNF-α blokörleri (Boetticher ve ark., 2008; Sharma ve ark., 2009) en yaygın kullanılagelmiş ajanlardır. Ancak tüm bu çalışmalara rağmen, özellikle şiddetli alkolik karaciğer yağlanması bulunan bireylerde herhangi bir farmakolojik ajanın tedavi etkinliği kesin kanıtlarla ortaya konulabilmiş değildir (Buzzetti ve ark., 2017).

Karaciğerde oluşan %5'in üzerindeki yağ oluşumunun giderilmesi, aksayan fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz yeniden düzenlenmesi ve restore edilmesi tedavideki asıl amacı oluşturmaktadır. Kaplıca sularının karaciğer yağlanması üzerine tedavi edici etkilerinin olduğu bilinmektedir (Öncel, 2011; Elitok, 2011). Ancak kaplıca tedavileri sadece spesifik bir mineralden kaynaklanmayıp, içeriğindeki farklı mineral ve bileşiklerin kombine etkisi sonucu ortaya çıktığına dikkat çekilmektedir. Nitekim mineralli sular içerikleri ve diğer özellikleri göz önüne alındığında kompozisyonlarına göre karbondioksitli, sodyum bikarbonatlı, florürlü, arsenikli, silikatlı, kalsiyumlu sular gibi isimler altında anılmaktadır. Bu çalışmada tedavi amacıyla kullandığımız Süreyya I kaplıca kaynağı suyu verilen analiz rapora göre bikarbonatlı, karbondioksitli, florürlü ve silisyumlu termominerali oldukça değerli bir sudur. Bu raporda belirtilmemesine rağmen, kalsiyum içeriği >150 mg/L'nin üzerinde olduğu için, aynı zamanda kalsiyumlu su sınıfında kabul edilmektedir (Quattrini ve ark., 2017). Ayrıca, Mg açısından da oldukça zengin olduğu dikkati çekmektedir.

Karaciğerde alkol alımı ile oluşan yağlanmada pek çok mineral ve hücre içi sıvı eksikliği söz konusudur. Mineralli suların hastalıkları tedavi etmesinde etkili mekanizmalardan bir tanesi suların hücrelere transportunu sağlayan aquaporin genlerini aktive etmeleridir. Nitekim, aquaporin gen aktivasyonundaki eksiklikler karaciğer de dahil, pek çok organda hastalıkların oluşmasına yol açmaktadır. Mineralli sularda değişik türde ve çok sayıda mineral mevcut olması, hastalıkların tedavisinde etkili olmasında en önemli faktörlerin başında gelmektedir (Zolotereva ve ark., 2014).

Bu sular, derinden çıktıklarından ve nadiren kirlendiklerinden, hiç veya çok az bakteri içermektedirler ve oldukça saftırlar (Katsuda ve ark., 2008; Tsuchiya ve ark., 2004). Günümüz dinamik aktiviteleri nedeniyle insanların hızlı yiyecekleri tercih etmeleri, bu yiyeceklerin mineral ve diğer besin içerikleri nedeniyle zayıf olmalarına neden olmaktadır. Çünkü, mineraller pişirme sırasında ne yazık ki kaybolmaktadırlar (Gerber ve ark., 2009; Hosseini ve ark., 2014). Bu amaçla yer altı kaynakları mineral kaynağı olması açısından son derece önemlidirler (Astel, 2016; Nani ve ark., 2016).

Kaplıca suları veya doğal mineralli sular, yer altı kaynaklı, kirlenmeden korunan ve mikrobiyolojik olarak sağlıklı olan sular olduklarından, içerikleri itibariyle karaciğer hastalıklarının tedavisine destek sağladıkları bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Nitekim, içerdikleri minerallerin biyoyararlanımı oldukça yüksek (Bacciottini ve ark., 2004; Karagülle ve ark., 2006; Rylander, 2008; Couzy, 1995) olup, bu mineral, iz element ve diğer bileşenlerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin tespiti ile birlikte, özellikle son 50 yılda bu sulara karşı ilgifweyi oldukça artırmıştır (Petraccia ve ark., 2006). Örneğin 1980-1997 yılları arasında Hollanda'da kişi başına tüketilen mineralli su miktarı 5,5 litreden 15,9 litreye çıkmıştır (Van der Aa, 2003).

Yaptığımız çalışmada belerilenen zaman dilimlerinde tesapit ettiğimiz klinik bulgular kaydedilmiş ve Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Bu tablolar incelendiğinde karaciğer yağlanması oluşturulmadan önce, oluşturlduktan ve tedavi peryodu sonrası bazı parametrelerde önemli değişiklikler şekillendiği gözlenmiştir. Canlı ağırlıkları bakımından FLD oluşturulduktan sonra hayvanların bazılarında zayıfla görülürken, bazılarında kilo alımı dikkati çekmiştir. Yağlanma oluşturulmadan önceki canlı ağırlık ortalaması (29.6 g) ile karşılaştırıldığında, yağlanma oluşturulduktan sonraki canlı ağırlığın (31.6 g) daha yüksek olduğu, ancak tedavi takiben KG hayvanların C.A. ortalamasının çalışma sonunda (30.23 g) ile ÇG ortalamasından (28.02 g) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgu yüksek diyet ve EtOH'un karaciğeri yağlandırarak kilo kazanımına yol açtığını bildiren çalışmalarla (Cook ve ark., 2007; Dogaru ve ark., 2018) uyumlu olduğu gibi, kaplıca suları ile tedavinin

yağ yakımını artırmak ve bağırsaklar yağ alımını azaltmak süretiyle yağ kayıbına yol açtığını bildiren çalışmalar (Lange ve ark., 2006) ile de uyumlu bulunmuştur.

Karaciğer yağlanması oluşturulan hayvanlarda vücut sıcaklıklarının numerik olarak yüksek olduğu, ancak ÇÖ ise arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların oluşmadığı ($p>0.05$), buna karşılık solunum ve kalp freakanslarının istatistik açıdan önemli derecede ($p<0.05$) arttığı gözlenmiştir. Tedavi peryoduna geçilmesiyle birlikte, KG ve ÇG'nun her iksisinde solunum ve kalp freaknslarının anlamlı derecede ($p<0.05$) arttığı, ancak bu artışın ÇG hayvanlarda istatistiksel açıdan daha önemli ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu bulgular, balneoterapinin kalp debisini artırdığı, perifer damarlarda vazodilatasyona yol açtığını, kalp ve buna bağlı olarak solunum frekansında artışa neden olduğunu bilidiren araştırmacıların (Greco-Otto ve ark., 2017) ve sıcak banyoların sempatik sinir sistemini stimüle ederek, kan basıncı, kalp ve solunum frekansında artışlara yol açtığını bildiren artaştırmacıların (Agishi, 1985; Aghishi, 1995) bildirdikleriyle uyum içerisinde bulunmuşken, düşüşe neden olduğunu bildiren araştırıcıların (Sukenik ve ark., 1999) bildirdikleriyle farklılık arz etmektedir.

Yaptığımız çalışmada ÇG hayvanlarda Süreyya I kaplıca suyu içen ve bu su ile günlük banyo yaptırılan hayvanlarda WBC, LENF ve EOS sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir. Hipertermal suların (<40°C) immünsüpresif etki gösterdiği ve kandaki T lenfositlerinin hipertermal banyolarda önemli derecede düştüğü, hipertermal suların ACTH hormon seviyesini ve kortizol üretimini provoke ederek T-lenfositopeni ve eozinopeniye yol açtığı bildirilmiştir (Lange ve ark., 2006; Sukenik ve ark., 1997). İn vitro çalışmalarda sülfürlü suların T-lenfosit proliferasyonunu ve blast transformasyonunu hem sağlıklı bireylerde hem de kronik inflamatuar hastalığı olanlarda azalttığı bildirmişlerdir (Valitutti ve ark., 1990). Kimi araştırıcılar (Yamaoka ve ark., 2004) ise hiperterminin somatotrop hormonu artırarak lökositoza yol açtığını bildirmektedirler. Sülfürlü suların $CD4^+$ lenfositler tarafından üretilen sitokinlerin, özellikle interlökin (IL)-2 ve interferon-gama üretimini baskıladığı, sülfürlü suların "memory T-cell" proliferasyon ve sitokin üretim kapasitesini azalttığı bildirilmiştir (Ghersetich ve Lotti, 1996; Kurt, 2016).

Kronik alkol tüketimi ve sonrasında karaciğer hastalığı ile birlikte hipertrigliseridemi, hiperürisemi, hipokalemi, hipomagnezemi ve yüksek MCV de görülebilir (Frazier ve ark., 2011) Süreyya I kaplıca kaynağı suyu magnezyumdan zengin bir sudur. Mg eksikliğinin pro-inflamatuvar etki göstererek lökosit ve makrofaj aktivasyonunda ve serbest radikallerinin aşırı üretimiyle sonuçlanan klinik yangı sendromuna neden olduğu bildirilmiştir (Pereira ve ark., 2014). Yaptığımız çalışmada kullandığımız Süreyya I kaplıca suyu verilen ÇG hayvanlarda KG ve yağlanma oluşturulan ilk zamanlardaki ölçümlere göre daha düşük MCV ve WBC ve daha yüksek PLT düzeyleri elde edilmiş, bu olgunun tedavinin en son haftasında en belirgin düzeye ulaştığı gözlenmiştir. Nitekim ASH'li hastalarda lökositoz ve trombositopeni tablosu sıklıkla karşılaşılan bir tablodur. Bu hastalarda lökosit sayısısnın>100,000'in üzerine çıkabildiği, trombositopeninin ağır alkol alımlarında alkol bırakıldıktan sonra azalmasına rağmen, siroz olgularında ise düşmediği görülmüştür (McClain ve ark., 2004; Frazier ve ark., 2011). Korpüsküler eritrosit hacmi (MCV) yükseklikllerinin ise kronik alkol bağımlılığının önemli biyobelirteçleri olduğu bildirilmiştir (Hock ve ark., 2005).

Kronik enflamasyon AFLD'nin önemli bir bileşenidir (Gao ve ark., 2016; Wang ve ark., 2012). Enflamasyon, vücudun homeostazı sağladığı, ancak normal dokuda kollateral hasara neden olabileceği zararlı uyaranlara verilen bir dizi tepkidir (Medzhitov, 2008). Nitekim alkol alımı bağırsak bariyer fonksiyonunu bozmakta ve bakteriyel hücre duvarından türetilen lipopolisakkaritin (LPS) portal vene akışını arttırmaktadır (Szabo ve Bala, 2010). Aşırı LPS ise to toll-like receptor 4 (TLR4)'e bağlanarak kupffer hücrelerini aktive etmekte (Uesugi, 2001), bu da nüklear kappa B hücrelerini (NF-κB) aktivasyonuna ve tumor necrosis factor alpha (TNF-α); Il-6, Il-8 gibi yangı sitokinlerinin sekresyonunu artırmaktadır (Gustot ve ark., 2006; Yamashina ve ark., 2005). Il-8 gibi medyatörler ise nötrofil artışına yol açmaktadırlar (Gao ve ark., 2016; Wang ve ark., 2012). Nitekim, NAFLD ile karşılaştırıldığında, AFLD'de nötrofilik infiltrasyon sıkça karşılaşılan bir bulgudur (Wang ve ark., 2013). Yaptığımız çalışmada karaciğer yağlanması aşamasının sonunda aldığımız kan

örneklerinde elde ettiğimiz yüksek NOTR düzeyleri bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Son yıllarda çalışmalarda, kaplıca suyu ve çamuru ile yapılan balneolojik tedavilerde, prostaglandin E2 (PGE2) (Lago ve ark., 2008; Lange ve ark., 2006), tumor necrosing factor (TNF-α) (Pereira ve ark., 2014; Kuczera ve Kokot, 1996; Leibetseder ve ark., 2004), interlökin-6 (IL-6) (Pereira ve ark., 2014), interlökin-1 beta (IL-1β) (Tarner ve ark., 2009), insulin like growth factor-1 (IGF-1) (Odabasi ve ark., 2008), nitrik oksit (NO) (Bellometti ve ark., 2000), süperoksit dismutaz (SOD), ve glutatyon (GSH) gibi medyatör ve faktörlerin azaldığı görülmüştür (Benedetti ve ark., 2010; Kurt, 2016).

Çalışmada karaciğer yağlanması oluşturulan farelerde WBC ve NOTR sayılarının yağlanma oluşturulmadan öncesine göre yüksek tespit edilmesi, yangıya işaret olarak kabul edilebilir. Nitekim son yıllarda, subklinik kronik enflamasyonu, metabolik sendromun gelişiminde önemli bir patojenik faktör olarak etkileyen birçok çalışma yayınlanmıştır. Adipoz dokusu tarafından üretilen pro-enflamatuar moleküller, insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır (Rayssiguier ve ark., 2006). Fruktozla beslenen fareler, metabolik sendromda gözlenen değişiklikleri gösterir ve son çalışmalar, yüksek fruktoz beslemesinin, NADPH oksidaz ve renin-anjiyotensin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi, bu modelde insülin direnci, hiperlipemi ve yüksek tansiyonun başlaması ve gelişmesi ile sonuçlanır. Bu sıçan modelinde, birkaç günlük deneysel magnezyum eksikliği, lökosit ve makrofaj aktivasyonu, enflamatuar sitokinlerin salınımı, akut faz proteinlerinin ortaya çıkması ve aşırı serbest radikal üretimi ile karakterize klinik bir enflamatuar sendrom oluşturur. Magnezyum, doğal bir kalsiyum antagonisti olarak hareket ettiğinden, enflamatuar yanıtın moleküler temeli, muhtemelen hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun bir modülasyonunun sonucudur. Potansiyel mekanizmalar, fagositik hücrelerin prime edilmesi, kalsiyum kanallarının açılması, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu, nükleer faktör-kappaB'nin (NF-kB) aktivasyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu içerir. Magnezyum eksikliği proinflamatuar bir etkiye sahip olduğundan, beklenen

sonuç, magnezyum eksikliği yüksek fruktoz diyetle birleştirildiğinde insülin direnci gelişme riski artacaktır. Buna göre, yüksek fruktoz diyeti ile birleştirilen magnezyum eksikliği, inflamasyon ve oksidatif stres markörlerinin regülasyonu ile birlikte insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, endotel aktivasyonu ve protrombik değişikliklere neden olur. Yüksek fruktoz diyeti ile birlikte magnezyum eksikliği insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, endotel aktivasyonu ve protrombotik değişikliklere neden olur. Aşırı beslenme ve fiziksel hareketsizlik gibi iyi bilinen faktörlere ek olarak, fruktoz bakımından zengin ve magnezyumda eksik olan bir diyet günümüz dünyasının önemli bir sağlık problemi olup, metabolik sendromun gelişiminde tetikleyici bir faktör teşkil edebilecek bir enflamatuar yanıtla sonuçlanır (Pereira ve ark., 2014).

Yaptığımız çalışmada karaciğer yağlanması oluşturulan hayvanlarda lipit profili açısından incelendiğinde çalışma başlamadan önceki örneklerle karşılaştırldığında TG, LDL, TCHOL düzeylerinin önemli derecede yükseldiği ve HDL kolesterol düzeylerinin ise azaldığı, buna karşılık, tedavi periyodunun başlaması ile birlikte kaplıca suyu verilen ÇG hayvanlarda, KG ile karşılaştırldığında, bu parametrelerde tersine bir seyir şekillendiği, lipid profilindeki iyileşmenin tedricen artarak en iyi sonuçların son haftada alındığı saptanmış, Süreyya I kaplıca kaynağı ile tedavinin karaciğer yağlanması üzerine oldukça önemli etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bizim elde etttiğimiz bu sonuçlar mineralli suların akut veya kronik natural kullanımının serum lipit profili üzerine önemli düzenleyici etkileri olduğu bildiren araştırıcıların bulgularıyla tam bir uyum sergilemektedir (Perez-Granados ve ark., 2010; Schoppen ve ark., 2004). Ayrıca Süreyya I kaplıca kaynağında bol miktarda bulunan Mg'da bunda etkili olduğu, Mg'un, yüksek kolesterol alımına bağlı lipid birikimi olan bireylerin yağ oranını azaltabileceğini bildiren araştırmacıların (Ouchi ve ark., 1990; Faryadi, 2012) bulgularına bakarak söylemek mümkündür. Nitekim Mg, yağlar üzerine azaltıcı etkisi nedeniyle obezite ve diyabet riskini de düşürdüğü bildirilmiştir (Ha ve ark., 2016; Watson ve ark., 2014). Çünkü yüksek Mg içeriğine sahip sular, adiposit farklılaşmasında oldukça yüksek inhibe edici etkiler göstermekte, yağ hücrelerinin sentezinin Mg tarafından yavaşlatılabileceği belirtilmektedir (Hwang ve ark., 2009; Lu ve ark., 2015; Hsu ve ark., 2011). Kishimoto ve ark. (2010), Mg^{2+} alımının aynı zamada bağırsaklardan

yağ emilimini inhibe ettiğini ve sağlıklı bireylerde postprandial hiperlipidemiyi iyileştirebileceğini belirtmiştir. Kimura ve ark. (2004), 600 ve 1000 ppm Mg içeren mineralli suyun, kolesterol seviyelerini sırasıyla %18 ve %15 azaltabileceğini bildirmişlerdir. Süreyya I kaplıca suyu ile tedavi ettiğimiz ÇG hayvanlarda belirlenen ölçüm zamanlarında deneysel hastalık oluşturma aşamasında düşük kan Mg düzeylerinin, tedaviye başlanmasıyla birlikte ÇG hayvanlarda zaman ilerledikçe artış göstermesi, TCHOL ve LDL düzeylerindeki ters yöndeki azalma ve HDL düzeylerinin tedavi ile birlikte yükselmesi, Mg'dan zengin suların, TCHOL ve LDL'nin yanısıra, lipid peroksidasyonunu da azaltabileceğini, bunun da, kolesterol katabolizmasında rol oynayan hepatik düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ve kolesterol-7a-hidroksilaz (CYP7A1) gen aktivasyonu yoluyla yaptığını bildiren çalışmayı (Sheu ve ark., 2013) destekler niteliktedir. Bununla birlikte, Mg'dan zengin mineralli suların, AMP ile aktivite edilmiş protein kinazın enzim seviyesini artırmak suretiyle kolesterol ve yağ asidi sentezini inhibe etmek suretiyle karaciğer yağlanmasını tedavi ettiklerini bildirilmiştir (He ve ark., 2014; Hardie ve Pan, 2002; Hardie, 2007; Towler ve Hardie, 2007). Yüksek Mg içeren sularla yapılan bir çalışmada, serum kolesterol seviyelerini önemli ölçüde düştüğü, karaciğer dokularındaki lipid birikiminin azalttığı, bu durumun, 5′-adenozin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) stimülasyonu ve bunun sonucu olarak asetil-CoA karboksilaz (ACC) fosforilasyonunun inhibisyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Sheu ve ark., 2013). Nitekim epidemiyolojik pek çok çalışma (Ma ve ark., 1995; Kass ve ark., 2012; Altura ve ark., 1990; Olatunji ve ark., 2007; Vaskonen ve ark., 2001) serum Mg^{2+} seviyesinin total lipid seviyeleri arasında ters ilişkili olduğunu belirtmektedirler. Magnezyum ile birlikte kalsiyum bakımından zengin suların tüketiminin sıçanlarda plazma toplam kolesterolünü ve LDL kolesterolünü azalttığını bildirilmiştir (Nasuti ve ark., 2005). Yüksek kalsiyum ve Mg oranlarına sahip Dead Sea Water (DSW), hiperkolesterolemik tavşanlarda lipid düşürücü etkiler göstermiştir (Yoshikawa ve ark., 2003; Miyamura ve ark., 2004; Ma ve ark., 1995; Chang ve ark., 2011; Kulawik ve ark., 2015). Fu ve ark. (2012) zengin mineralli deniz suyu ile yaptıkları çalışmada benzer bulgular bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, HDL kolesterol artışı ve kolesterol yönünden zengin diyetle beslenen sıçanlarda LDL kolesterolün stabilizasyonu, kolesterolün safra asidine aktif bir

şekilde dönüşümündeki artış ile gösterilmiştir (Toussaint ve ark., 1986; Ha ve ark., 2013). Plazma kolesterol ve safra asidi atılımı üzerindeki etki ilk olarak Capurso ve ark.(1999) öncü çalışmasında bildirilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (Zair ve ark., 2013). Hsu ve ark.(2011), zengin mineralli suların, dışkı ile atılan fekal kolesterol ve safra asidi atılımlarını artırarak TCHOL seviyelerini düşürdüğünü teyit etmişlerdir. Kaplıca suları ile banyonun dilate intestinal kan damarları nedeniyle bağırsaklarda kan tutulumunu arttırdığı ve portal damardaki kan dolaşımını azalttığı da gösterilmiştir (Koda ve ark., 1995). Kaplıca banyolarının portal venöz basıncını düşürmesi, kronik hepatit insidansını destekleyen hepatitin önlenmesine önemli katkı sağlamaktadır (Zilaee ve Shirali, 2016; Maeda ve ark., 2018).

Yüksek mineralli bir suyla yapılan çalışmada, mineralli suyun obezite üzerine olan muhteşem etkileri, mitokondrial genezisi stimülasyon mekanizması ve yağlardan enerji salınımını kontrol eden komponentlerin belirlenmesiyle açığa kavuşmuştur (Ha ve ark., 2015). Bu komponentlerin başında Mg ve Ca gelmekte olup, Mg ve Ca iyonları yağların azaltılmasında rol oyanayan asıl komponentlerdir. Ancak, Mg ve Ca ilavesi yapılan içme sularıyla yapılan bir çalışmada (Hwang ve ark., 2009) yağ eritme etkisi elde edilememiş, TG düzeylerinde bir azalma gözlenmemiştir. Bu durum Mg ve Ca'un yağları düşürmekte yalnız başlarına etki gösteremediklerini, başka elementlerin de buna katkı sağladığını göstermektedir (Fu ve ark., 2012; Nani ve ark., 2016).

Bu elementlerin başında HCO_3 gelmektedir ve zengin HCO_3'lı suyun total ve LDL kolesterol üzerinde azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (Peres-Granados ve ark., 2010; Schoppen ve ark., 2004; Schoppen ve ark., 2005). Yaptığımız çalışmada tedavi amacıyla kullanılan Süreyya I kaplıca kaynağı suyu bikarbonatlı kaplıca suyu sınıfına dahil olup, oldukça yüksek HCO_3 konsantrasyonuna sahip bir sudur. Nitekim yapılan ölçümlerde kan HCO_3 seviyelerindeki artışın en yüksek olduğu grup ÇG urubu olarak belirlenmiş, bu grupta aynı zamanda en düşük TCHOL, LDL ve TG, düzeyleri elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda LDL kolesterolünde bir azalma bildirilmiş (Capurso ve ark., 1999; Perez-Granados ve ark., 2010; Toxqui ve ark.,

2012), bazılarında ise HDL kolesterolde bir artış ile ilişkili LDL kolesterolde bir azalma olduğu bildirilmiştir (Schoppen ve ark., 2004). Schoppen ve ark., (2005), bikarbonat bakımından zengin mineralli suya sahip sağlıklı postmenopozal kadınlarda, lipid emilimini azalttığı, barsak pH'ının artmasıyla ilişkili olarak (Chijiiwa ve Linscheer, 1984), postprandial lipemide azalma sağladığını bildirmişlerdir. Postprandiyal lipemide iyileşme sağlıklı normokolesterolemik genç bireylerde de bildirilmiştir ve etki, kolestokinin (CCK) seviyesindeki bir azalmaya bağlı olmuştur (Toxqui ve ark., 2012; Bertoni ve ark., 2002). Sodyumun hipertansif etkisi, klorür eşlik ettiğinde, ancak bikarbonatın olmadığı durumlarda ortaya çıkmıştır (2 gram sodyum, 5 g bikarbonat sağladığından ve 0,4 g klorit sağladığında) (Schorr ve ark., 1996; Ziomber ve ark., 2008; Boegehold ve Kotchen, 1991). Süreyya I kaplıca kaynağında önemli derecede Cl bulunmasına rağmen, buna yüksek bikarbonat eşlik ettiğinden, hipertansif etkileri söz konusu değildir.

Sodyum-bikarbonat sularının serum total kolesterol ve LDL-kolesterolü önemli ölçüde azalttığı, HDL-kolesterolü arttırdığı ve ayrıca çözülebilir hücreler arası yapışma molekülünde (in soluble intercellular adhesion molecule) önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir (Schoppen ve ark., 2004; Schoppen ve ark., 2005). Ayrıca, düşük mineralli sulara kıyasla, $NaHCO_3$'lü sular postprandiyal lipemiyi ve aldosteron seviyelerini azaltır (Schoppen ve ark., 2008). Yemeklerden sonra kolesistokinin konsantrasyonun artışını azaltarak ve safra kesesi içeriğinin bağırsağa boşalmasını düşürerek kana yağ akışını artıracak lipemiyi (Toxqui ve ark., 2012), özellikle de plasma TG (VLDL trigliserit ve şilomikron trigliserit) miktarını azaltmaktadır (Zair ve ark., 2013; Quattrini ve ark., 2017). Kaplıca suları ile banyonun dilate intestinal kan damarları nedeniyle bağırsaklarda kan tutulumunu arttırdığı ve portal damardaki kan dolaşımını azalttığı gösterilmiştir (Koda ve ark., 1995). Kaplıca banyolarının portal venöz basıncını düşürmesi, kronik hepatit insidansını destekleyen hepatitin önlenmesine de önemli katkı sunmaktadır (Zilaee ve Shirali, 2016; Maeda ve ark., 2018).

Bikarbonatlı su tüketiminden sonra, toplam kolesterolde (%6,3), LDL kolesterolde (%10) azalma sağlandığı, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL kolesterol

ve glukoz oranlarının önemli derecede azaldığı, buna karşılık serum triasilgliserol, Apo A-I, sICAM-1, sVCAM-1, hs-CRP ve insülin düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir (Perez-Granados ve ark., 2010). Yüksek Cl/HCO_3 oranına sahip bikarbonatlı suların ise safra asidi atılımını stimüle ederek plazma kolesterolünü etkileyebileceğini, düşük Cl/HCO_3 oranına sahip su ise esas olarak bağırsakta TG konsantrasyonunu etkilediğini varsaymak şaşırtıcı olabilir (Zair ve ark., 2013).

Fruktoz ile beslenen sıçanlarında doğal mineral bakımından zengin su alımıyla metabolik sendrom (MetSyn) indüksiyonuna ve endotel fonksiyon bozukluğuna karşı, karaciğer ve deri altı (SCAT) ve visseral (VAT) adipoz dokulardaki yağların metabolik düzenlenmesinde merkezi bir rolü olan 11β-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1 (11β-HSD1), glukokortikoid reseptörü (GR), peroksizom proliferatör ile aktifleştirilen reseptör gama koaktivatör 1-alfa (PGC1-α) ve sirtuin 1 (Sirt1) doku protein genleri açısından araştırlmış, mineral bakımından zengin suyun, fruktoz etkilerinin azaltılması yönünde bir eğilim gösterdiği saptanmıştır (Pereira ve ark., 2015).

Sheu ve ark. (2013), multimineralli suların lipit profillerini AMPK-ACC yolu ile azaltabileceğini bildirmişlerdir. Bu azalmanın, Alberdi ve ark. (2012) tarafından bildirildiği üzere, yağ asidi oksidasyonu artırarak ve AMPK/SIRT1 sinyallemesinin aracılık ettiği lipogenezini azaltarak yüksek yağ diyetiyle indüklenen karaciğer yağ birikimini önlemesi şeklinde olması muhtemeldir. Nitekim, AMPK yollarının modüle edilmesinin lipit metabolizmasını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. AMPK, HMGCR ve ACC'nin inhibisyonu yoluyla lipit metabolizmasında önemli bir rol oynar, böylece yağ asidi oksidasyonuna yol açar ve kolesterol üretimini inhibe eder (Hwang ve ark., 2009; Si ve ark., 2013). Daha önce yapılan bir çalışma, AMPK fosforilatının aktif olduğunu ve sonuçta HMGCR'yi inaktive ettiğini göstermiştir (Clarke ve ark., 1990). Ek olarak, HMGCR, memeli hücrelerinde kolesterol ile baskılanabilir (Das ve Das, 2007; Kirk ve ark., 2000; Rudney ve Sexton, 1986). Bundan dolayı, sekiz haftalık bir mineralli su içme desteğinden sonra bu yukarı doğru düzenlenmiş HMGCR proteini, düşük seviyelerde serum kolesterolü tarafından başlatılabilir (Sheu ve ark., 2013). Bor içeren bir bileşik, hepatositlerde

HMG-CoA redüktaz gen ekspresyonunu baskılayarak kolesterol biyosentezini inhibe eder (Das ve ark., 2011).

Diyetteki kalsiyum, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar; yüksek kalsiyumli diyetler, enerji yoğun bir diyetin aşırı tüketilmesi dönemlerinde adiposit lipit toplanmasını ve kilo alımını hafifletir ve lipolizi arttırır ve kalori kısıtlaması sırasında termojenezi korur, böylece belirgin şekilde kilo kaybını hızlandırır (Heaney, 2006). Hücre içi Ca^{2+} adiposit lipid metabolizmasını ve trigliserit depolamayı düzenlemede kilit bir role sahiptir, hücre içi Ca^{2+} artışı ile sonuçlanır, lipojenik gen ekspresyonu ve lipogenezin uyarılması, lipolizin baskılanması ve lipid dolgusu ve adipozitenin artması ile sonuçlanır. Dahası, son zamanlarda düşük kalsiyum diyetlerine cevap olarak salınan kalsitriollerin insan adipositlerinde Ca^{2+} akışını uyardığını ve böylece adipoziteyi desteklediği gösterilmiştir. Buna göre kalsitriol seviyelerini diyet kalsiyumunu artırarak baskılamak obezitenin önlenmesi ve yönetimi için çekici bir hedeftir. Bu kavramı destekleyerek, aguti genini spesifik olarak adipositlerde (insan benzeri bir düzende) ifade eden transgenik fareler, düşük kalsiyumlu diyetlere hızlandırılmış ağırlık kazancı ve yağ birikimi ile tepki verirken, yüksek kalsiyum diyetleri lipojenezi belirgin şekilde inhibe eder, lipolizi hızlandırır, termojenezi arttırır ve bastırır aynı kalorik alımlarda muhafaza hayvanlarda yağ birikimi ve kilo alımı görülür. Ayrıca, düşük kalsiyum içeren diyetler vücuttaki yağ kaybını engellerken, yüksek kalsiyum içeren diyetler kalorik kısıtlamaya tabi transgenik farelerde yağ kaybını belirgin şekilde hızlandırır. Bu bulgular, diyet kalsiyum alımının artmasıyla ilişkili obez olma ihtimalinde derin bir azalma gösteren klinik ve epidemiyolojik verilerle de desteklenmektedir. Özellikle, süt kalsiyum kaynakları, muhtemelen sütte bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü gibi diğer biyoaktif bileşiklerin, adiposit metabolizması üzerindeki etkilerine bağlı olarak, bu çalışmaların her birinde, tamamlayıcı kaynaklardan önemli ölçüde daha fazla bir obezite etkisi sergiler. Süt ürünlerinde obezitenin kontrolünde önemli rol oynamaktadır (Zemel, 2002; Wang ve ark., 2013).

Çalışmada tedavi amacıyla kullandığımız Süreyya I kaplıca kaynağı suyu minimal düzeyde de olsa kükürt, sülfat ve hidrojen sülfür (H2S) içermektedir. Kükürt karaciğer yağ metabolizması için oldukça önemlidir. Kükürt içeren β-aminoasit olan taurin ve betain'in insan ve hayvanların birçok dokusunda bulunan başlıca serbest hücre içi amino asitler olup (Huxtable, 1992; Chesney, 1985), taurin, memeli dokularında önemli biyolojik öneme sahip sadece birkaç biyokimyasal reaksiyona katılmaktadır. Bunlar safra asitleriyle konjügasyonu (Hoffman, 1976), klofibrik asit (Emudianughe ve ark., 1983) ve retinoik asit gibi bazı ksenobiyotiklerle reaksiyonları içerir (Skare ve ark., 1982). Kim ve ark., (2008), betain'in ise, kükürt içeren amino asit parçalanmasını da azaltarak etanolün neden olduğu oksidatif strese karşı hepatik koruma sağladığını, bu mekanizmada kükürtün önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar taurinin 28 gün boyunca alkolle birlikte uygulandığında hepatik steatoza ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkilerini göstermiştir (Kerai ve ark., 1998, Kerai ve ark., 1999; Alvarez ve Storey, 1983).

Sülfatlı suların safra yollarının eşlik eden hastalıklarda ve kabızlıkla komplike olan irritabl bağırsak sendromununda klinik iyileşme sağladığı, ayrıca karaciğerin ve kan lipit profilinin fonksiyonel durumunu iyileştirdiği, artmış insülin seviyelerini düşürdüğü ve insülin direncini önemli ölçüde azalttığı ve yağlı karaciğer hastalığında klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Zabolotna ve ark., 2016; Zabolotna ve ark., 2018).

Karaciğer alkolü oksitleyebilen ana organ olarak kabul edilir. Çeşitli hepatik enzimler alkolün metabolizmasını katalize edebilir. Bu yollar, hepatositin farklı alt hücre bölümlerinde bulunur. Dolayısıyla, alkol dehidrojenaz yolu (ADH) sitosolde bulunur, mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS) endoplazmik retikulumda bulunurken, katalaz peroksizomlarda bulunur (Lieber, 1993). Bu yolların her biri spesifik metabolik ve toksik rahatsızlıklar yaratır ve üçü de toksik bir metabolit olan asetaldehit üretimi ile sonuçlanır (Kerai ve ark., 1999). Kronik alkol uygulaması, yumuşak endoplazmik retikulumun çoğalmasına yol açar (Lieber, 1997; Farinati ve diğerleri, 1989). Son raporlar, karaciğerdeki metiyonin metabolizmasındaki veya metilasyondaki değişikliklerin alkol toksisitesinde önemli bir rol oynayabileceğini

göstermiştir. Metionin, fosfatidilkolin sentezi gibi fonksiyonlar için kullanılmak üzere S-adenosilmetilyonin (SAM) dönüştürülmelidir. SAM ayrıca, lipid peroksidasyonu dahil olmak üzere karaciğer hasarına karşı önemli bir hepatoprotektif ajan olan düşük glutatyon (GSH) üretimi için trans sülfürasyon yolu yoluyla bir sistein kaynağı sağlar. (Lieber ve ark., 1990; Vendemiale ve ark., 1998; Finkelstein ve Martin, 1986). Kaplıca sularında bulunan H^2S, bu sülfürasyona katkı sağladığı düşünülmektedir. Hidrojen sülfit (H^2S) içeren su alımı, kükürtlü maden suyu terapisinde yaygındır. Gözlenen zararlı etkilerin, H^2S'nin neden olduğu eritrosit metabolizmasının değişmesi ile ilgili olduğu varsayılarak yapılan bir çalışmada, kükürtlü suların eritrosit GAPDH ve G6PDH aktivite inhibisyonuna neden olduğu ve artmış methemoglobin konsantrasyonuna yol açtığını bildirmektedir (Albertini ve ark., 2008). Bizim yaptığımız çalışmada Süreyya I kaplıca kaynağı suyu ile tedavi edilen ÇG hayvanların hematolojik muayenelerinde başlangıçta azalmış olan RBC düzeylerinin, çalışmanın son haftalarına doğru yükselerek normal fizyolojik sınırlara ulaştığı gözlenmiştir. Yukarıda anılan araştırıcıların bulgularının tersine bir sonuç elde edilmesinin muhtemel sebebi Süreyya I kaplıca suyu içerisindeki H_2S düzeylerinin düşük olmasına bağlanabilir. Nitekim, yüksek seviyede hidrojen sülfür son derece toksik olup, düşük seviyeleri ise sülfata oksidasyonu sağlamak yoluyla detoksifikasyona katkı sağlarlar. Dolayısıyla, düşük hidrojen seviyeleri sülfit süresiz olarak tolere edilebilmektedir (Carbajo ve Maraver, 2017).

Süreyya I kaplıca kaynağı suyunda bulunan krom (Cr), karbonhidratlar ve lipid metabolizması için gerekli olan temel bir besindir (Lewicki ve ark., 2014; Pechova ve Pavlata, 2007). Ayrıca, hücre ömrünü uzatmak için yararlı olan antioksidan özelliklere sahiptir (Krejpcio ve ark., 2001; Zair ve ark., 2013).

Yaptığımız çalışmada ölçümü yapılan AST, ALT, GGT, ALP, GLU, UREA, CREA, TCHOL, TG, LDL ve TB düzeylerinin yağlanmayı müteakip yapılan ölçümlerde yüksek, TP, ALB, HDL düzeylerinin ise yağlanma oluşturulmadan önce ölçümü yapılan örneklere göre düşük olduğu saptanmıştır. Tedavi periyodunun başlaması ile birlikte, Süreyya I kaplıca suyu verilen ÇG hayvanlarda, KG hayvanlarla karşılaştırıldığında, çalışmanın son haftasına kadar bu parametrelerde

sürekli pozitif yönde bir düzelme şekillendiği gözlenmiştir. Karaciğer hasarının tespitinde, plasma AST ve ALT önemli belirteçler olarak kabul edilmektedir (Sheu ve ark., 2013). Fruktoz verilerek deneysel olarak metabolik sendrom oluşturulan ratlarda mineralli su verilmesinin metabolik sendrom oluşumunu önlediği veya etkilerini azalttığı, AST, ALT, ALP, UREA, CREA düzeylerinde azalmaya yol açtığı, TP, ALB, HDL düzeylerinde pozitif olarak yükselmeye yol açtığı gösterilmiştir (Pereira ve ark., 2014). Karaciğer yağlanmasında hipoalbümineminin muhtemel nedeni, protal basınçtaki artışın ince bağırsakların absorbtif kapasitesini azaltması ve malnütrüsyona yol açmasından kaynaklanmaktadır (Taylor ve ark., 2002).

Alkolik steatohepatit (ASH)'li hastaların büyük çoğunluğu, her ikisi de 300 IU/ml'nin altında olacak şekilde AST>ALT yükselmesi söz konusudur (Himmelstein et al., 1984; Matloff ve diğ., 1980; Cohen ve Kaplan, 1979). Kimi araştırıcılar (Skude ve Wadstein, 1977; Galambos, 1974; Park ve ark., 2000; Giannini ve ark., 2001; Pohl ve ark., 2001) AFLD'li hastaların %80'inde AST/ALT oranını > 2 olduğunu, şiddetli AFLD'de AST normalin üst sınırlarının 2-6 katına kadar yükselebileceği bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %70'inde, AST/ALT oranı 2'den yüksek olup, siroz olgularında tersine dönebilmektedir (O'Shea ve ark., 2010). ALP seviyeleri normal veya anlamlı derecede yüksek olabilirken, albumin seviyeleri AFLD'li hastalarında belirgin olarak azalmakta, kronik alkol tüketimi ve sonrasında karaciğer hastalığı ile birlikte hipertrigliseridemi, hiperürisemi, hipokalemi, hipomagnezemi ve yüksek MCV de görülebilmektedir. (Morse and Hurt, 1979). (Frazier ve ark., 2011). Alkolik karaciğer hastalığı için yüksek bir AST/ALT oranının tanısal önemi, yakın zamanda Amerikan tarafından yayınlanan Alkollü Karaciğer Hastalığı Pratik Rehberinde vurgulandı. 1998'de Gastroenteroloji Fakültesi (McCullough ve O'Connor, 1998). Alkolik karaciğer hastalığında AST/ALT oranının yüksek olması için farklı, muhtemelen birbiriyle ilişkili nedenler bildirilmiştir: i) azalmış hepatik ALT aktivitesi (Matloff ve ark. 1980); ii) alkoliklerin karaciğerlerinde piridoksal 5′-fosfat tükenmesi (Diehl ve ark., 1984); ve iii) alkol tüketimi yüksek olan hastalarda mitokondriyal aspartat serum aktivitesinde bir artışa neden olan mitokondriyal hasar (Nalpas ve ark., 1984; Imperial ve ark., 2000).

Serum aminotransferaz aktivitesi artmış hastalarda artmış AST/ALT oranı, FLD'de siroz gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Sorbi ve ark., 1999; Eriksson ve ark., 1997). Ayrıca, alkol alımına bağlı gelişen siroz hastalarında gözlenen yüksek oranın aksine, kronik viral hepatit AST/ALT oranının büyüklüğü genel olarak 1'in biraz üzerinde tespit edilmiştr (Sheth ve ark., 1998; Giannini ve ark., 2001; Pohl ve ark., 2001). Hourigan ve Bowling (2001), alkolik karaciğer hastalığı olan 190 hastada karaciğer biyopsisine tabi tutulduklarında, sirozlu hastaların sadece üçte ikisinden fazlasında AST/ALT oranının 1'den küçük olduğunu bildirmişlerdir. Bu tutarsız bulguların muhtemel nedenleri, Hourigan ve Bowling'in daha ileri karaciğer hastalığı olan biyopsi hastaları ve sirozun klinik bulgularını açıkça bulunduran hastaları ile portal hipertansiyonu bulunan ileri derecedeki hastaları çalışma dışında tutmuş olmalarındandır. Nitekim yazarların "daha ileri hastalıklarda daha yüksek oranlara doğru bir eğilim olduğunu" belirtmesi buna işaret etmektedir. Karaciğer hasarı gelişen hastalarda serum bilirubin konsantrasyonları ile AST/ALT oranı arasında bir korelasyon söz konusudur (Nyblom ve ark., 2004). Her ne kadar AST/ALT oranının 1'in üzerinde çıkması AFLD'de karaciğer hasarının tipik bir göstergesi olsa da, bu durum AFLD'ye spesifik bir olgu değildir (Bell ve ark., 1994; Nyblom ve ark., 2004).

GGT, bilirubinin yükselmesi ve hipoalbuminemi şiddetli AFLD ve sirozun diğer önemli bulgularıdır (Carithers ve ark., 1989; Maddrey ve ark., 1978; Maher, 2007). Yaptığımız çalışmada hastalık oluşumunu takip eden kan örnekleri ölçümlerinde GGT ve TB düzeylerinin yüksek tespit edilmesi bu araştırıcıların bulgularını desteklerken, tedavi periyodu sonunda bu parametrelerle ilgili en düşük düzeylerin ÇG hayvanlarda tespit edilmesi ise kaplıca sularıyla tedavinin etkinliğini kanıtlamaktadır.

Mineral/element düzeyleri AFLD'de sıkça değişmekte ve bazı olgularda patogenzin bizzat kendisinde yer almaktadır (Halsted, 2004). AFLD'nin fiziksel bulgularında olduğu gibi, alkol ile ilişkili FLD olgularında sadece bir laboratuvar parametresi anormalliği belirlemede yeterli değildir.

Çalışmamızda kullandığımız suda radon (222Rn) ölçümleri mevcut olmamasına rağmen, bölge sularında nominal düzeylerde radon mevcut olduğu bilinmektedir. Radonlu sularla yapılan bir çalışmada, bu suların bir oksidasyon inhibitörü olan süperoksit dismutazın (SOD) ve arteriyoskleroz ile yakından ilgili olan lipit peroksit ve LDL kolesterol aktiviteleri araştırlmış, SOD aktivitesinin anlamlı şekilde arttığı ve lipid peroksit ile LDL-kolesterol seviyelerinin, çalışmanın 6. ve 7. günlerinde önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir (Yamaoka ve ark., 2001).

Radon gazı ile tedavide tedavi, radon gazı solunması ve radon içeren içme suyu alımı şeklinde olmaktadır. Radonlu kaplıca suyu içilmesi ve radon inhalasyonunun farelerde etanol kaynaklı gastrik mukozal yaralanma üzerindeki koruyucu etkilerini incelenmiş, radonlu suyun inhalasyonu ve içilmesi durumunda farelerde gastrik ülser oluşumuna karşı radonlu suyun kuruyucu etkisi kanıtlanmış ve lipid peroksit seviyeleri anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (Etani ve ark., 2017). Yapılan diğer bir çalışmada radon ve termal terapinin astımlı hastalarda azalan antioksidan enzim kapasitesinin yükselterek pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği tespit edilmiştir (Mitsunobu ve ark., 2003). Radonlu termal su 10 günlük tedavide kolesterol düzeyini istatistiki açıdan önemli derecede düşürmektedir.

NAFLD oldukları tespit 40 hastada yapılan bir çalışmada, karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları, radonlu suların NAFLD'de antioksidan hemostazı sağladığı, hepatik steatoz ve alkolsüz steatohepatitten sorumlu olan önemli patojenetik faktörlerinden adiponektin ve leptin seviyelerinin düşmesine yol açtığı, insülin düzeylerinde azalmaya neden olduğu, bu nedenlerle NAFLD hastalığının ilerlemesinin önlenmesi ve NAFLD'den korunma açısından radonlu kaplıca sularının son derece olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir (Fedorova ve ark., 2012). Nitekim bu su karaciğer, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını stabilize eder ve patolojik sürecin ilerlemesini önlemektedir (Efimenko ve ark., 2015).

Balneoterapinin etkinliğini kanıtlayan daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, son yıllarda gittikçe artan sayıda kanıt birikmiştir (Kamioka ve ark., 2019). C-reaktif protein (CRP), seviyelerini musluk suyu ile karşılaştırmalı bir çalışmada, 3. ayın sonunda CRP düzeyleri, serum kolesterol ve TG seviyelerinin hala düşüş gösterdiği, kaplıca suyu ile tedavi gören hastalarda musluk suyuyla tedavi gören kontrol grubundaki hastalara göre daha belirgin bir fizyolojik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Olah ve ark., 2010). Nitekim yaptığımız çalışmada kaplıca suyu içirilen ve bu suyla banyo yaptırırlan ÇG farelerde yüksek lipid profilindeki azalmaya CRP düzeylerindeki düşüşün eşlik etmesi, bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Obezite, dislipidemiler için majör bir risk faktörüdür. Spa terapisi, obezite tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Adipoz dokusunun genişlemesi, adipokin sekresyonu ve adipoz doku iltihabının düzensizliği ile ilişkilendirilmiştir. Adipokinler şu anda bu koşullarda potansiyel ilaç hedefleri olarak araştırılmaktadır. Obez hastalarda mineral banyosu ve çamur paketi uygulamaları yapılmış klinik ve biyokimyasal parametreler (toplam kolesterol, trigliseritler, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, glisemi ve adipokinler) açısından değerlendirilmiştir. Obez hastalarda 3 haftalık bir spa terapisi programının vücut ağırlığında, vücut kitle indeksinde, TG, TCHOL, LDL, GLU serum seviyelerinde önemli bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır (Fioravanti ve ark., 2015). Ancak sıcak sularda banyo yaptırılan siroza kadar ilerlemiş olgularda hemodinamik yanıtın düşük olduğu tespit edilmiştir (Koda ve ark., 1995).

Zengin mineral içeriğine sahip suların diğer önemli bir faydası da sırasıyla serum ve karaciğerdeki kolesterol profillerini iyileştirebilmesidir. Nitekim hayvan modellerinde serum ve karaciğer TG, yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol (HDL-C olmayan) ve toplam kolesterol seviyelerini azalttığı gözlenmiştir (Hsu ve ark., 2011; Fu ve ark., 2012; Sheu ve ark., 2013; He ve ark., 2014; Chang ve ark., 2011; Miyamura ve ark., 2004; Kimura ve ark., 2004; Yoshioka ve ark., 2003). Kimura ve ark., (2004), 600 ve 1000 ppm Mg içeren mineralli suların içilmesinin, kolesterol seviyelerini sırasıyla %18 ve %15 azalttığını bildirmişlerdir. Aynı

çalışmada hiperkolesterolemik bireylerin mineralli suyun TCHOL, LDL ve lipid peroksidasyonunu azaltabileceğini kanıtlamışlardır. Bunu ise kolesterol profillerinin iyileştirilmesi için kolesterol katabolizmasında rol oynayan hepatik düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ve kolesterol-7a-hidroksilaz (CYP7A1) genlerin düzenlenmesi yolu ile yapmaktadır. Ayrıca yüksek mineralli suların apoptozu azaltabildiği ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) sinyalini arttırdığı (Shen ve ark., 2012), 5-adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) uyarımı ve bunun sonucunda asetil-CoA karboksilazın (ACC) fosforilasyonunun inhibe ettiği, AMPK düzeyinde artışa yol açarak, 3- Hidroksi-3-metil-glutatil-CoA redüktaz (HMGCR) ve ACC'nin inhibisyonu yoluyla lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynadığı ve kolesterol üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Sheu ve ark., 2013; He ve ark., 2014; Nani ve ark., 2016; Kemp ve ark., 2003).

Süreyya I gibi Mg'dan zengin suların yüksek glikoz veya FFA/glukoz kaynaklı hücresel kolesterol seviyelerinin yükselmesini önleyebileceği, Mg'nin suyun hipokolesterolemik etkilerini belirleyen önemli bir faktör olduğu belirlenmiştir (Lee ve ark., 2017). Nitekim, sıcak kaplıca terapisi, kan şekeri düzeyini azaltmak için etkili bir şekilde kullanılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Fioravanti ve ark., 2015; Xing ve ark., 2015; Garamvölgyi ve ark., 2015). Kaplıcanın bu olumlu etkileri, muhtemelen bozulmuş glikoz toleransına yol açan yüksek kan şekeri ile takip edilen emilen besinlerin dağılımını düzenlemekle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Diamond ve ark., 2003). Mevcut çalışmada karaciğer yağlanması oluşturulan hayvanlarda GLU düzeylerinin yüksek olduğu, ancak tedavi sonrası en düşük GLU düzeylerinin gittikçe azalan bir şekilde ÇG hayvanlarda tespit edilmesi, yukarıdaki araştırmalardan elde edilen sonuçlarla paralellik arz etmektedir.

Daha önce sadece sağlık riskleri olarak kabul edilen ya da insan yaşamı için gerekli faktörler olarak göz önünde bulundurulmamış olan (ayrıca silikon ve bor içeren) birçok mikrobiyolojik maddenin biyolojik rolü hakkındaki yeni görüş göz önüne alındığında, şimdi önemli faktörler olarak düşünülmelidirler. Birçok metabolik

işlemin seyri ve yoğunluğunu düzeltirler (Nasibullin ve ark., 2006; Kim ve ark., 2009; Avcyn ve ark., 1991; Zolotareva ve ark., 2014).

Bizim çalışmada kullandığımız suda bulunan borik asidin 2 katı, metasilikatın ise neredeyse 3 katı borik asit ve metil silikat içeren bir mineralli suyla ratlarda yapılan çalışmada (Nasibullin ve ark., 2006) ratlara peros ve intravenöz verilen mineralli suyun, teorikte bilinenin tersine önemli bir toksikasyona yol açmadığı, total bilirubin ve türevlerinde azalmaya yol açtığı, ALT ve AST düzeylerini düşürdüğü, üre (peros verilen grupta bir miktar artış olmakla birlikte) ve kreatinin düzeylerinde önemli bir değişikliğe yol açmadığı, hayvanların iştahlarının bir miktar azaldığı, bunun da adaptasyon mekanizması geliştirmelerinin bir sonucu olduğu bildirlmiştir. Chen ve ark. (2013), yüksek mineralli sularla tedavinin günlük fekal lipid ve safra asidi çıkışında artışa yol açarak, karaciğerde lipid birikimini azaltığını bildirmişlerdir. Benzer bulgular Hsu ve ark., (2011) tarafından da bildirilmiştir. Zengin mineralli suların karaciğerlerde lipid peroksidasyon ve bununla ilgili hepatik malondialdehit (MDA) içeriğinin azaltığı ve hepatik hasarı azalttığı, içerdiği boron ve Mg vasıtasıyla oksidatif strese karşı antioksidan kapasiteyi artırdığı bildirilmiştir. AST ve ALT düzeylerinin yüksek olduğu karaciğer hasar endeksleri de zengin mineralli su uygulamasıyla azalmaktadır (Chen ve ark., 2013; Nani ve ark., 2016)

Bizim yaptığımız çalışmada kullanılan Süreyya I kaplıca suyun silikat açısından oldukça zengin olduğu ve silikatlı sular sınıfında değerlendirildiği daha önce belirtilmiştir. Silikattan zengin suların pek çok önemli özelliklerinin bulunmasının yanısıra en önde geleni, bu suların Alzahaimer hastalığı gibi hastalıklarda beyinde biriken aliminyumun vücuttan atılması sağlama özellikleridir (Verstraeten ve ark., 2008; Birchall ve ark., 1989; Exley ve ark., 2006). Günde 1 litre 12 hafta boyunca silikattan zengin su alımı yapan Alzheimer hastalarında, beyinde biriken alimunyum miktarının azaldığı ve idrar ile atılan aliminyum miktarında önemli artışlar gözlendiği bildirilmiştir (Davenward ve ark., 2013). Yine multiple sklerozlu hastalarda aliminyumun nörotoksik etkisini gidermek amacıyla silikatlı su içirilmesinin idrarla aliminyum atılımına yol açarak, toksikasyonu önlemede oldukça önemli fayda sağladığı bildirilmiştir (Jones ve ark., 2017; Jones, 2018).

Bu “Alüminyum (Al) Çağı” nda, Al maruziyet seviyesinden sorumlu sayısız kaynaklar vardır. Al, ter önleyiciler kullanılarak deri yoluyla absorbe edilebilir (Lyma, 2003; Exley ve ark., 2006). Aşı adjuvanları olarak enjekte edilebilmekte (Keith ve ark., 2002) veya mesleki tehlike riskinde toz olarak solunması ile alınmaktadır (McLachlan, 1995). Hayvan çalışmaları, alüminyum nörotoksisitesinin tercih edilen hedefinin miyelinde birikme yoluyla olduğunu göstermiştir (Verstraeten ve ark., 2008; Exley ve ark., 2006).

Yaptığımız literatür taramalarında karaciğer yağlanması ve sonrasında balneoterapide kan gazlarını inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Aslında kimi araştırıcıların (Scheiner ve ark., 2017) da belirttiği üzere, karaciğer yağlanmasında kan gazlarını inceleyen literatür sayısının oldukça az olduğunu tespit ettik. Bu açıdan elde ettiğimiz bulgular bu alanda yapılan ilk çalışma niteliğindedir.

CO_2'li hidroterapinin, tüm vücutta veya kısmi banyo sırasında, sıcaklıktaki düşüş, kutanöz kan akışındaki bir artış ve ısıl duyumdaki duyarlılığın artması dahil olmak üzere üç ana etkisi vardır (Pagourelias ve ark., 2011).

Böbrek ve akciğerelere ilave olarak, karaciğer de asit-baz dengesinin korunmasında laktat ve bazı aminoasitlerin metabolizmasını düzenleyerek önemli katkılar sağlamaktadır (Halperin ve Jungas 1983; Cohen, 1979). Ayrıca karaciğer hastalıklarına bağlı oluşan asit-baz dengesi diğer hastalıkların semptomlarınca çoğu kez gizlenmektedir. Laktik asidozis metabolik asidozun en önemli çeşidi olup, karaciğer hastalıklarında sıkça oluşmaktadır. Kaslardan veya bağırsaklardan hepatik alımından sonra laktat ilk olarak piruvata, o da glikoza çevrilir. Bu sırada her laktat için bir HCO_3 serbest bırakılır.

Ketoasitler karaciğerin mitokondrisinde karbonhidrat veya yağların oksidasyonu tam anlamıyla olmayınca oluşurlar. Artan ketoasitler kandaki H ve pH'yı yükseltirler. Hızlı gelişen metabolik olaylar sonucunda üriner sistemle atılan miktarı açan ketoasitler ve laktat düzeyleri artar. Karaciğer bunları düzenlemede

yetersiz kalınca metabolik asidoz şekillenir. Nitekim fazla alkol tüketimi metabolik asidozla birlikte seyreden ketoasidoza neden olmaktadır (Scheiner ve ark., 2017). Bu durumda kan pH, PCO_2 ve HCO_3 düzeylerinde azalma, LAKT düzeylerinde ise artışlar tespit edilir (Hashimoto ve Yamomoto, 2004). Yaptığımız çalışmada karaciğer yağlnması oluşturulan hayvanlarda benzer değerler saptanmakla birlikte, ÇG hayvanlarda Süreyya I kaplıca suyu ile tedaviye başlandıktan sonra, KG grubu ile karşılaştırldığında, bu parametrelerde tersine bir dönüşün başlayarak tedavinin son haftalarına doğru fizyolojik sınırlara çekildiği saptanmış, laktik asidoz kaynaklı metabolik asidoz tablosunun düzeldiği gözlenmiştir. Xu ve ark. (2017), yaşam standartlarının altında yaşayan insanlarda yaptıkları çalışmada, 21 günlük balneoterapi sonrası LACT düzeylerinin önemli derecede azaldığını, TCO_2 düzeylerinde artış olmakla birlikte, bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada çalışma öncesi ortalamaları açısından Na ve Cl düzeyi ortalamalarının anlamlı oranda ($p<0,05$) arttığı, buna karşılık Ca ve K düzeylerini ise azaldığı ve farkın önemli ($p<0,05$) olduğu belirlenmiş, tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmalarda bu düşüş ve azalmaların iyileştiği, ancak iyileşmenin ÇG hayvanlarda istatistksel açıdan önemli derecede (<0,05) hızlı ve güçlü olduğu saptanmıştır. Aslında, kaplıca sularıyla tedavinin bu etkisi, mekanik, ısıl ve kimyasal etkilerin en baskın olduğu faktörlerin bir birleşiminin sonucudur. Mineral maddelerin cilt yoluyla emilmesiyle sinir uçları uyarılır ve periferik vazodilatasyon indüklenir, bu da kutanöz kan akışında bir artışa ve gelişmiş mikro-sirkülasyona neden olur. Sonuç olarak, vücudun metabolizması hızlandırılır, organizasyon ve hücresel solunum teşvik edilir, asitli atıklar elimine edilir. Periferik vazodilatasyon ayrıca artan parasempatik ve azalmış sempatik aktiviteye neden olur (Pagourelias ve ark., 2011).

Mevcut çalışmamızda EtOH verilerek oluşturulan karaciğer yağlanmasında intrastoplazmik, mikroveziküler ve yer yer de makro-mikroveziküler yağlanma gözlenmiş olup, şidetli yağlanma ile birlikte yoğun bir parankim dejenerasyonu ve yer yer nekroz odaklarına rastlanmıştır. Tedavinin son günü olan 21. gün sonundaki

histopatolojik karşılaştırmalarda; musluk suyu ile tedavi edilen kontrol grubu hayvanlarda hala yağlanmanın devam ettiği, buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma grubu hayvanlarda yağlanma ve nekroz olgularının tamamen düzeldiği saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu veriler kronik alkol kullananların %90'ına kadar centrilobular veya perivenüler bölgede makrovesiküler steatoz görüleceğini bildiren çalışmalarla (Fromenty ve ark., 1995; Teli ve ark., 1995) uyum göstermektedir.

Alkol, karaciğere bağırsaktan ulaşan yağları arttırır, yağ asidi sentezini arttırır (lipogenez) ve yağ asitlerinin parçalanmasını azaltır (yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu azaltarak) karaciğer hücrelerinde yağ birikmesine neden olur. Alkol metabolizması süreci, reaktif oksijen türlerinin oluşması, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal glutatyon tükenmesi ve S- adenosilmetiyonin tükenmesi ile sonuçlanır (Lucey ve ark., 2009; Gao ve Bataller, 2011). Bu, karaciğer hücrelerini yaralanmaya karşı hassaslaştırır. Alkolün parçalanma ürünü olan asetat, iltihaplanmaya neden olur (Gao ve Bataller, 2011). Ek olarak, alkol bağırsak geçirgenliğini ve bağırsaktan bakterilerin translokasyonunu arttırır ve bu da Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ile iltihaplanmaya neden olan bakteriyel lipopolisakaritlerin artmasına neden olur. Bu nedenle alkol, alkolik hepatite neden olabilir (Lucey ve ark., 2009; Gao ve Bataller, 2011). Alkol ayrıca karaciğer hücrelerinin proliferasyonunu da inhibe edebilir, böylece yaralanmaya yanıt olarak karaciğer rejenerasyonunu azaltabilir. Bir başka alkol dökümü ürünü olan asetaldehit hepatik stellat hücrelerini harekete geçirir (Gao ve Bataller, 2011). Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ayrıca hepatik stellat hücrelerini aktive ederek fibrogenezi de destekler (Gao ve Bataller, 2011). Kupffer hücrelerinin aktivasyonuna ek olarak, bakterilerin bağırsaktan translokasyonuna bağlı olarak artan lipopolisakaritler de hepatik stellat hücrelerini aktive ederek doğrudan fibrogenezi teşvik eder (Gao ve Bataller, 2011). Doğal öldürücü hücreler, aktive hepatik stellat hücreleri tahrip eder ve interferon y gamma üretir (Gao ve Bataller, 2011). Alkol, doğal öldürücü hücreleri inhibe eder ve böylece fibrozis teşvik eder (Buzzetti ve ark., 2017).

Kaplıca suları içerdikleri zengin mineral ve gazlarla karaciğer yağlanmasının tedavisinde etkili olabilmektedir. Nitekim sodyum-bikarbonat sularının serum total kolesterol ve LDL-kolesterolü önemli ölçüde azalttığı, HDL-kolesterolü arttırdığı ve ayrıca çözülebilir hücreler arası yapışma molekülünde (in soluble intercellular adhesion molecule) önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir (Schoppen ve ark., 2004; Schoppen ve ark., 2005). Ayrıca, düşük mineralli sulara kıyasla, $NaHCO^3$'lü sular postprandiyal lipemiyi ve Aldosteron seviyelerini azaltığı bildirilmiştir (Schoppen ve ark., 2008). Yaptığımız çalışmada karaciğer yağlanması oluşturulan hayvanlarda lipit profili açısından incelendiğinde çalışma başlamadan önceki örneklerle karşılaştırldığında TG, LDL, TCHOL düzeylerinin önemli derecede yükseldiği ve HDL kolesterol düzeylerinin ise azaldığı, buna karşılık, tedavi periyodunun başlaması ile birlikte kaplıca suyu verilen ÇG hayvanlarda, KG ile karşılaştırldığında, bu parametrelerde tersine bir seyir şekillendiği, lipid profilindeki iyileşmenin tedricen artarak en iyi sonuçların son haftada alındığı saptanmış, Süreyya I kaplıca kaynağı ile tedavinin karaciğer yağlanması üzerine oldukça önemli etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Bizim elde etttiğimiz bu sonuçlar mineralli suların akut veya kronik natural kullanımının serum lipit profili üzerine önemli düzenleyici etkileri olduğu bildiren araştırıcıların bulgularıyla tam bir uyum sergilemektedir (Perez-Granados ve ark., 2010; Schoppen ve ark., 2004). Ayrıca Süreyya I kaplıca kaynağında bol miktarda bulunan Mg'da bunda etkili olduğu, Mg'un, yüksek kolesterol alımına bağlı lipit birikimi olan bireylerin yağ oranını azaltabileceğini bildiren araştırmacıların (Ouchi ve ark., 1990; Faryadi, 2012) bulgularına bakarak söylemek mümkündür. Nitekim Mg, yağlar üzerine azaltıcı etkisi nedeniyle obezite ve diyabet riskini de düşürdüğü bildirilmiştir (Ha ve ark., 2016; Watson ve ark., 2014). Çünkü yüksek Mg içeriğine sahip sular, adiposit farklılaşmasında oldukça yüksek inhibe edici etkiler göstermekte, yağ hücrelerinin sentezinin Mg tarafından yavaşlatılabileceği belirtilmektedir (Hwang ve ark., 2009; Lu ve ark., 2015; Hsu ve ark., 2011).

Sonuç olarak; AFLD oluşturulan farelerde çalışmanın sonucunda elde ettiğimiz klinik, hematolojik, kan biyokimyasal parametreleri, kan gazları ve mineral ölçümleri ile histopatolojik muayene bulguları bir bütün olarak değerlendirildiğinde;

Afyonkarahisar Bölgesi'nde bulunan Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun karaciğer yağlanması olgusunda oldukça başarılı sonuçlar verdiğini ortaya konulmuştur. Ülkemiz kaplıca kaynakları açısından son derece zengin bir ülke olmasına rağmen, şimdiye kadar bu alanda çalışma yapılmamış olması, mevcut çalışmamızın referans teşkil edecek orijinal bir çalışma olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Karaciğer Yağlanması Üzerine Afyon Yöresi Kaplıca Sularının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması

Karaciğer toplam kitlesinin %5'ini aşan oranlarda karaciğerde fazladan yağ birikimini ifade eden karaciğer yağlanması, tüm dünyada hızlı bir şekilde artmaktadır. Balneoterapik yöntemlerle karaciğer yağlanmasının tedavisinin geçmişi uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. Bu araştırma projesinde toplam aynı günlük yaştaki 50 adet Albino ırkı fare kullanılmıştır. Hayvanların tümünde etil alkolle (EtOH) alkolik karaciğer yağlanması oluşturulduktan 6 hafta sonra, aynı canlı ağırlık ortalamasına sahip olacak şekilde, çalışma materyalini oluşturan 50 fare eşit ve

rastgele olarak, 21 gün sürecek tedavi periyodu için kontrol ve çalışma grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Tedavi aşamasında kontrol grubu hayvanlar normal musluk suyu ile tedavi edilirken, çalışma grubu hayvanlar kaplıca suyu ile tedavi edilmişlerdir. Hayvanların tümünde; çalışmaya başlamadan önce, karaciğer yağlanması oluşturulduktan sonra ve tedavi sonrası 1, 7, 14 ve 21 günlerde klinik, hematolojik, kan biyokimyasal ve histopatolojik muayeneler yapılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kaplıca suyu verilen gruptaki hayvanlarda total lökosit, nötrofil, monosit, AST, ALT, GGT, total kolestol, trigliserid, LDL düzeylerinin önemli ölçüde ($p<0,05$) azalığı, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, total protein, albumin, HDL düzeylerinin ise önemli derecede ($p<0,05$) arttığı gözlenmiştir. Bu değişimler histopatolojik bulgular ile doğrulanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında Afyonkarahisar Bölgesi kaplıca sularının, karaciğer yağlanması olgusunda, oldukça başarılı tedavi sağladığı ve karaciğer yağlanması olgularında bir seçenek olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Afyonkarahisar, balneoterapi, biyokimya, hematoloji, histopatoloji, karaciğer yağlanması

ABSTRACT

Investigation of the Healing Effects of Afyonkarahisar Region Hot Spring Waters on Experimentally Induced Fatty Liver in Mice

Liver fat, which expresses excess fat accumulation in the liver at rates exceeding 5% of the total liver mass, is increasing rapidly all over the world. The history of the treatment of liver steatosis with balneotherapeutic methods goes back many years. In this research project, 50 Albino rats of the same age were used. Six weeks after alcoholic fatty liver fatty acid formation with ethyl alcohol (EtOH) in all animals, 50 rats forming the study material were divided into two groups as control and study groups for a period of 21 days. In the treatment stage, control animals were treated

with normal tap water, while the study group treated animals with spa water. In all animals; clinical, hematological, blood biochemical and histopathological examinations were performed before starting the study after fatty liver formation and 1, 7, 14 and 21 days after treatment. When compared with the control group; Total leukocyte, neutrophil, monocyte, AST, ALT, GGT, total cholesterol, triglyceride, LDL levels were significantly decreased ($p < 0,05$) in the group of animals treated with spa water, erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, total protein, albumin, HDL levels were significantly ($p < 0,05$) increased. These changes were confirmed by histopathological findings. In the light of the data obtained from this study, it was concluded that the spa waters of Afyonkarahisar Region provided a very successful treatment in the liver fatty cases and should be considered as an option in the cases of liver fatty cases.

Keywords: Afyonkarahisar, balneotherapy, biochemistry, fatty liver, hematology, histopathology

KAYNAKLAR

ADAMS, L. A., SAUVER, J., FELDSTEIN, A. E., LINDOR, K. D., BROWN, S., ANGULO, P. (2004). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based study. Hepatology, **40(4):** 582A.

ADAMS, L. A., LYMP J. F., SAUVER, J. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology, **129:** 113-121.

ADAMS, L. A., LYMP, J. F., SAUVER, J., SANDERSON, S. O., LINDOR, K. D., FELDSTEIN, A. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology, **129(1):** 113-21.

AGISHI, Y. (1985). Endocrine and metabolic aspects of balneotherapy. Biometeorology, **10(29)**:89-103.

AGISHI, Y. (1995). Hot springs and the physiological functions of humans. Asian Med J, **38**:115-124.

AKRIVIADIS, E., BOTLA, R., BRIGGS, W., HAN, S., REYNOLDS, T., SHAKIL, O. (2000). Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial.Gastroenterology, **119(6):** 1637-48.

ALBERDI, G., RODRÍGUEZ, V. M., MACARULLA, M. T., MIRANDA, J., CHURRUCA, I., PORTILLO, M. P. (2012). Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet. Nutrition **29:** 562–567.

ALBERTINI, M. C., TEODORI, T. ACCORSI, A. (2008). Sulphurous mineral water oral therapy: Effects on erythrocyte metabolism. Food and Chemical Toxicology, 46(10): 3343-3350

ALPHAN, E. (2013). Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi. 2. Baskı. Hatipoğlu Basım ve Yayım, Ankara. p.600.

ALTURA, B. T., BRUST, M., BLOOM, S., BARBOUR, R. L., STEMPAK, J. G., ALTURA, B. M. (1990). Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **87:** 1840–1844.

ALVAREZ, J. G., STOREY, B. T. (1983). Taurine, hypotaurine, epinephrine and albumin inhibit lipid peroxidation in rabbit spermatozoa and protect against loss of motility. Biological Reproduction, **29:** 548– 555.

AN, Z., WANG, H., SONG, P., ZHANG, M., GENG, X., ZOU, M. H. (2007). Nicotine-induced activation of AMP-activated protein kinase inhibits fatty acid synthase in 3T3L1 adipocytes: A role for oxidant stress. J. Biol. Chem. **282:** 26793–26801.

ANDRONESCU, C. I., PURCAREA, M. R., BABES, P. A. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. Journal of Medicine and Life, 11 **(1):** 20-23.

ANGULO, P., KLEINER, D. E., DAM-LARSEN, S. (2015). Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term ouTCHOLomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, **149:** 389-397.

ARON-WISNEWSKY, J., GABORIT, B., DUTOUR, A., CLEMENT, K. (2013). Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. Clin Microbiol Infect, **19(4):** 338-48.

ARTEEL, G., MARSANO, L., MENDEZ, C., BENTLEY, F. AND MCCLAIN, C.J. (2003). Advances in alcoholic liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol, **17:** 625-647.

ASCHA, M. S., HANOUNEH, I. A., LOPEZ, R., TAMIMI, T. A., FELDSTEIN, A. F. (2010). The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, **51:** 1972-1978.

ASTEL, A. (2016). "Mineral water: types of mineral water," in Encyclopedia of Food and Health, pp. 763–766, Elsevier, Amsterdam, Netherlands.

AVCYN, A. P., ZHAVORONKOV, A. A., RISCH, M. A., STROCHKOVA, L. S. (1991). Microelementoses of man: etiology, classification, organopathology. Medicina, p. 496-502.

BABIAKIN, F., POLOZKOV, M.A., EFIMENKO, I.V., CHALAIA, N.N., GLUKHOV, E. N. A. (2010). The 90th anniversary of Pyatigorsky State Research Institute of Balneolotherapeutics.

BACCIOTTINI, L., TANINI, A., FALCHETTI, A. (2004). "Calcium bioavailability from a calcium-rich mineral water, with some observations on method," Journal of Clinical Gastroenterology, **38(9)**: 761–766.

BAKER, A. L., JASPAN, J. B., HAINES, N. W. (1981). A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: progress report in 50 patients. Gastroenterology, **80:** 1410-1414.

BAYARD, M., HOLT, J., BOROUGHS, E. (2006). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Am Fam Physician, **73(11):** 1961-1968.

BECKER, U., DEIS, A., SORENSEN, T. I., GRONBAEK, M., BORCH-JOHNSEN, K., MULLER, C. F., SCHNOHR, P., JENSEN, G. (1996), Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. Hepatology, **23**: 1025-1029.

BELL, H., TALLAKSEN, C. M., TRY, K., HAUG, E. (1994). Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: A study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. Alcohol Clin Exp Res. **18:** 1103–1108.

BELLOMETTI, S., POLETTO, M., GREGOTTI, C., RICHELMI, P., BERTÈ, F. (2000). Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. Int J Clin Pharmacol Res, **20(3-4):** 69-80.

BENEDETTI, S., CANINO, C., TONTI, G., MEDDA, V., CALCATERRA, P., NAPPI, G., SALAFFI, F., CANESTRARI, F. (2010). Biomarkers of

oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. Clin Biochem. **43(12):** 973-8.

BERTONI, M., OLIVIERI, F., MANGHETTI, M., BOCCOLINI, E., BELLOMINI, M. G. (2002). Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on gastric functions and functional dyspepsia: a preclinical and clinical study. Pharmacol Res. **46:**525–531.

BIRCHALL, J. D., EXLEY, C., CHAPPELL, J. S., PHILLIPS, M. J. (1989). "Acute toxicity of aluminum to fish eliminated in silicon-rich acid waters." Nature, **338(6211):** 146-148.

BLACHIER, M., LELEU, H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., VALLA, D. C., ROUDOT-THORAVAL, F. (2013). The burden of liver disease in Europe -a review of available epidemiological data. J Hepatol, **58(3):**593-608.

BOBE, G., YOUNG, J., AND BEITZ, D. (2004). Invited review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. J. Dairy Sci., **87:** 3105–3124.

BOEGEHOLD, M. A, KOTCHOLHEN, T. A. (1991). Importance of dietary chloride for salt sensitivity of blood pressure. Hypertension. **17:**158–161.

BOETTICHER, N.C., PEINE, C.J., KWO, P., ABRAMS, G.A., PATEL, T., AQEL, B. (2008). A randomized, doubleblinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. Gastroenterology, **135:** 1953-1960.

BORS, W., MICHEL, C. (1999). Antioxidant capacity of flavanols and gallate esters: Pulse radiolysis studies. Free Radic Biol Med, **27:** 1413–1426.

BRACKEN, F. K. (1980). Diseases affecting liver function. In AMSTUTZ, H.E. (ed.) Bovine Medicine and Surgery 2nd ed. vol. 2. Vet. Pub. Inc, Santa Barbara, USA, p. 689-91.

BROWNING, J. D., SZCZEPANIAK, L. S., DOBBINS, R., NUREMBERG, P., HORTON, J. D., COHEN, J. C. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology, **40(6):** 1387-95.

BRUNT, E. M., KLEINER, D. E., WILSON, L. A., UNALP, A., BEHLING, C. E. (2009). Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD]: a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatology, **49:** 809-820.

BRUNT, E.M., TINIAKOS, D.G. (2010). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol, **16(42)**: 5286–5296.

BUZZETTI, E., KALAFATELI, M., THORBURN, D., DAVIDSON, B. R., THIELE, M., GLUUD, L. L., GURUSAMY, K. S. (2017). Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease): an attempted network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews, 3(3), CD011646. Advance online publication.

BYRNE, C. D., TARGHER, G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol, **62(1):** 47- 64.

CAFLDWELL, S. H., LEE, V. D., KLEINER, D. E., AL-OSAIMI, A. M., ARGO, C. K. (2009). NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. Ann Hepatol, **8:** 346-352.

CANCELLIERI, M. (1995). L‘acqua come segno di vita:modi e tecniche di utilizzo nel mondo romano alla luce della documentaz’ one archeologica. Med Secoli, **7:** 451–460.

CAO, Q., MAK, K. M., LIEBER, C. S. (2002). Prevents transforming growth factor-beta1-mediated collagen accumulation in cultured rat hepatic stellate cells. J Lab Clin Med, **139:** 202–210.

CAPURSO, A., SOLFRIZZI, V., PANZA, F., MASTROIANNI, F., TORRES, F. (1999). Increased bile acid excretion and reduction of serum cholesterol after crenotherapy with salt-rich mineral water. Aging (Milano) **11:** 273–276.

CARBAJO, J. M., MARAVER, F. (2017). Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 8034084, 11 pages. https://doi.org/10.1155/2017/8034084.

CARITHERS, R. L., HERLONG, H. F., DIEHL, A. M., SHAW, E. W., COMBES, B., FALLON, H. J. (1989). Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med, **110:** 685–690.

CARLIOGLU, A., ISIK, A., TURKAY, C., UZ, E., ERASLAN, E. (2007). Clinical characteristics of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Yeni Tıp Derg, **24(1):** 209-12.

CEDERBAUM, A. I. (2001). Alcohol oxidative stress and cell injury. Free Radic Biol Med, **31:** 1524–1526.

CHALASANI, N., WILSON, L., KLEINER, D. E., CUMMINGS, O. W., BRUNT, E. M. (2008). Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol, **48:** 829-834.

CHANG, M.H., TZANG, B.-S., YANG, T.Y., HSIAO, Y.C., YANG, H.C., CHEN, Y.C. (2011). Effects of deep-seawater on blood lipids and pressure in high-cholesterol dietary mice. Journal of Food Biochemistry, **35(1)**: 241–259.

CHANG, W. T., LU, T. Y., CHENG, M. C., LU, H. C., WU, M. F., HSU, C. L. (2017). Deep Sea Water Improves Abnormalities in Lipid Metabolism through Lipolysis and Fatty Acid Oxidation in High-Fat Diet-Induced Obese Rats. Marine drugs, **15(12):** 386.

CHEDID, A., MENDENHALL, C. L., GARTSIDE, P., FRENCH, S. W., CHEN, T., RABIN, L. (1991). Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. Am J Gastroenterol, **86:** 210–216.

CHEN, I.S., CHANG, Y.Y., HSU C.L. (2013). Alleviative effects of deep-seawater drinking water on hepatic lipid accumulation and oxidation induced by a high-fat diet. Journal of the Chinese Medical Association, **76 (2)**: 95–101.

CHESNEY, R. W. (1985). Taurine: its biological role and clinical implications. Advances in Paediatrics **32:** 1–42.

CHIJIIWA, K., LINSCHEER, W. G. (1984). Effect of intraluminal pH on cholesterol and oleic acid absorption from micellar solutions in the rat. Am J Physiol, **246:**492–499.

CHITTURI, S., FARRELL, G. C. (2001). Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis, **21:**27-41.

CLARKE, P. R., HARDIE, D. G. (1990). Regulation of HMG-CoA reductase: Identification of the site phosphorylated by the AMP-activated protein kinase in vitro and in intact rat liver. EMBO J, **9:** 2439–2446.

COHEN, J. A., KAPLAN, M. M. (1979). The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. Digestive Diseases and Sciences **24:** 835–838.

COOK, R. T., SCHLUETER, A. J., COLEMAN, R. A., TYGRETT, L., BALLAS, Z. K., JERRELLS, T. R., WAFLDSCHMIDT, T. J. (2007). Thymocytes, pre-B cells, and organ changes in a mouse model of chronic ethanol ingestion-absence of subset-specific glucocorticoid-induced immune cell loss. Alcoholism, clinical and experimental research, **31(10):** 1746–1758.

COSTA, F. G. B., STEFANO, J. T., FARIA, D. P., LEVY, C. S., CHAMMAS, M. C., CARNEIRO, C. G., PEREIRA, I. V. A., COGLIATI, B., CARRILHO, F. J., OLIVEIRA, C. P. (2018). FDG PET imaging evaluation on non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma model treated with sorafenib. Hepatoma Res, **4:** 35-43.

COUZY, F., KASTENMAYER, P., VIGO, M., CLOUGH, J., MUNOZ-BOX, R., BARCLAY, D. V. (1995). Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women, The American Journal of Clinical Nutrition, 62(6): 1239-1244.

CULLEN, J. M. (2010). Mallory Bodies in Comprehensive Toxicology. Elsevier Ltd, USA.

DAS, B. C., ZHAO, X., TANG, X. Y., YANG, F. (2011). Design, synthesis and biological study of pinacolyl boronate-substituted stilbenes as novel lipogenic inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett, **21:** 5638–5641.

DAS, S., DAS, D. K. (2007). Resveratrol: A therapeutic promise for cardiovascular diseases. Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov, **2:** 133-138.

DAVENWARD, S., BENTHAM, P., WRIGHT, J., CROME, P, JOB, D., POLWART, A., EXLEY, C. (2013). Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminum hypothesis' in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, **33(2):** 423-30.

DIAMOND MP, CHAUHAN S, KRUGER M, SUBRAMANIAN M. (2003). Values of fasting glucose levels, glucose tolerance tests, and glucose-insulin ratios as predictors of glucose tolerance. Fertil Steril, **80(4):** 1022-5.

DIEHL, A. M., POTTER, J., BOITNOTT, J., VAN DUYN, M. A., HERLONG, H. F., MEZEY, E. (1984). Relationship between pyridoxal 5′-Phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. Gastroenterology, **86:** 632–636.

DOGARU, G., STANESCU, I., BULBOACA, A., MOTRICALA, M., RUS, V., CRACIUN, C., TOADER, C., RATIU, I. (2018). The therapeutic effect of mineral water from spring 3 in BaileTusnad in experimental alcoholic liver disease in rats – an electron microscopic study. Balneo Research Journal, **3:** 211-215.

DONOHUE, TERRENCE, M. (2007). Alcohol-induced steatosis in liver cells World J Gastroenterol, **13(37):** 4974–4978.

DU, J., HE, D., SUN, L., HAN, T., QIN, L. P., RAHMAN, K. (2010). Semen Hoveniae extract protects against acute alcohol-induced liver injury in mice, Pharmaceutical Biology, **48:** 953-958.

DUGUM, M., MCCULLOUGH, A. (2015). Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. Journal of clinical and translational hepatology, **3(2):** 109–116.

EBERHARDT, G. (1977). Is there a therapeutic effect of cures undergone by patients with chronic liver disease?. Leber Magen Darm, **7(5):** 306-9.

EFIMENKO, N.V., KAISINOVA, A.S., FEDOROVA, T.E., BOTVINEVA, L.A. (2015). The effectiveness of the spa and health resort-based treatment with the application of Essentuki-type drinking mineral waters for the management of

non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with type 2 diabetes mellitus, **92(3):** 14-17.

EKSTEDT, M., FRANZEN, L. E., MATHIESEN, U. L., THORELIUS, L., HOLMQVIST, M. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology, **44:** 865-873.

ELİTOK, B. (2011). Kaplıcaların Mineral Mucizesi. Hancıoğlu Ofset, Afyonkarahisar.

EMİROĞLU, E., GÜNEŞ, F. E. (2018). Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Mikrobiyota. Turkiye Klinikleri J Health Sci, **3(3):**254-62.

EMUDIANUGHE, T. S., CAFLDWELL, J., SMITH, R. L. (1983). The utilisation of exogenous taurine for the conjugation of xenobiotic acids in the ferret. Xenobiotica, **13:** 133– 138.

ERIKSSON, L. S., OLSSON, R., GLAUMAN, H., PRYTZ, H., BEFRITS, R., RYDEN, B. O., EINARSSON, K., LINDGREN, S., WALLERSTEDT, S., WEDEN, M. (1997). Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. Scandinavian Journal of Gastroenterology, **32:** 179–186.

ETANI, R., KATAOKA, T., KANZAKI, K., SAKODA, A., TANAKA, H., ISHIMORI, Y., MITSUNOBU, F., TAGUCHI, T., YAMAOKA, K. (2017). Protective effects of hot spring water drinking and radon inhalation on ethanol-induced gastric mucosal injury in mice, Journal of Radiation Research, **58(5):** 614–625.

EXLEY, C., KORCHAZHKINA, O., JOB, D., STREKOPYTOV, S., POLWART, A., CROME, P. (2006). Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminium in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimers Disease, **10(1):** 17-24.

FARYADI, Q. (2012). “The magnificent effect of magnesium to human health: a critical review,” International Journal of Applied Science and Technology, **2(3):** 118–126.

FEDERICO, A., TRAPPOLIERE, M., LOGUERCIO, C. (2006). Treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Current Views and Perspectives, **38(11):** 789-801.

FEDOROVA, T. E., EFIMENKO, N. V., KAISINOVA, A. S. (2012). Balneotherapeutics of non-alcoholic fatty liver disease with the use of the Essentuki-type drinking mineral waters, **(6):**21-3.

FEHER, J., LENGYEL, G. (2003). A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). J Int Med Res, **31(6):** 537-51.

FINKELSTEIN, J. D., MARTIN, J. J. (1986). Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. Journal of Biological Chemistry, **261:** 1582-1587.

FIORAVANTI, A., ADAMCZYK, P., PASCARELLI, N. A., GIANNITTI, C., URSO, R., TOŁODZIECKI, M., PONIKOWSKA, I. (2015). Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. Int J Biometeorol, **59(7):**783-9.

FORREST, E, MELLOR, J., STANTON, L., BOWERS, M., RYDER, P., AUSTIN, A. (2013). Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial, **14:** 262-268.

FRAZIER, T. H., STOCKER, A. M., KERSHNER, N. A., MARSANO, L. S., MCCLAIN, C. J. (2011). Treatment of alcoholic liver disease. Therapeutic advances in gastroenterology, **4(1):** 63–81.

FROMENTY, B., GRIMBERT, S., MANSOURI, A., BEAUGRAND, M., ERLINGER, S., ROTIG, A. (1995). Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: association with microvesicular steatosis. Gastroenterology, **108:** 193–200.

FRUCHART, J. C., DURIEZ, P. (1998). High-density lipoproteins and coronary heart disease. Future prospects in gene therapy. Biochimie, **80:** 167–172.

FU, Z. Y., YANG, F. L., HSU, H. W., LU, Y. F. (2012). Drinking deep seawater decreases serum total and low-density lipoprotein—Cholesterol in hypercholesterolemic subjects. J Med Food, **15:** 535–541.

FUCHS, C.S., STAMPFER, M.J., COLDITZ, G.A., GIOVANNUCCI, E.L., MANSON, J.E., KAWACHI, I., HUNTER, D.J., HANKINSON, S.E., HENNEKENS, C.H., ROSNER, B. (1995). Alcohol consumption and mortality among women. N Engl J Med, 332(19): 1245-50.

GALAMBOS, J. (1974). Alcoholic Hepatitis. Intercontinental Medical Book Co: New York, USA.

GAO, B., BATALLER, R. (2011). Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology, **141(**5**):** 1572-85.

GAO, B., TSUKAMOTO, H. (2016). Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? Gastroenterology, **150(8):** 1704-9.

GARAMVOLGYI, Z., PROHASZKA, Z., RIGO, J. JR., KECSKEMRTI, A., MOLVAREC, A. (2015). Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study. Cell Stress Chaperones, **20:** 575–581.

GARRIDO, C., GURBUXANI, S., RAVAGNAN, L. KROEMER, G. (2001). Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. Biochem Biophys Res Commun, **286:** 433–442.

GERBER, N., SCHEEDER, M. R. L., WENK, C. (2009). The influence of cooking and fat trimming on the actual nutrient intake from meat. Meat Science, **81(1):** 148–154.

GHERSETICH, I., LOTTI, T. M. (1996). Immunologic aspects: immunology of mineral water spas. Clin Dermatol, **14(6):** 563-8.

GIANFAFLDONI, S., TCHOLHERNEV, G., WOLLINA, U., ROCCIA, M. G., FIORANELLI, M., GIANFAFLDONI, R., LOTTI, T. (2017). History of the Baths and Thermal Medicine. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, **5(4):** 566–568.

GIANNINI, E., RISSO, D., TESTA, R. (2001). Transportability and reproducibility of the AST/ALT ratio in chronic hepatitis C patients. The American Journal of Gastroenterology, **96:** 918–919.

GORDIENKO, I., GORDIENKO, V., ZAVGORODNYAYA, O. (2005). Geothermal Resources of Ukraine. Proceedings World Geothermal Congress, Antalya.

GOREN, B., FEN, T. (2005). Non-Alcoholic Fatty Lıver Dısease: Review. Turkiye Klinikleri J Med Sci, **25:** 841-850.

GRANT, B.F., DUFOUR, M.C., HARFORD, T.C. (1988). Epidemiology of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis, 8(1):12-25.

GRECO-OTTO, P., BOND, S., SIDES, R., KWONG, G.P.S., BAYLY, W., LEGUILLETTE, R. (2017). Workload of horses on a water treadmill :effect of

speed and water height on oxygen consumption and cardiorespiratory parameters. BMC Veterinary Research, **13**: 360-369.

GUSTOT, T., LEMMERS, A., MORENO, C., NAGY, N., QUERTINMONT, E., NICAISE, C., FRANCHIMONT, D., LOUIS, H., DEVIERE, J., MOINE, O. (2006). Differential liver sensitization to toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver. Hepatology, **43(5):**989-1000.

HA, B. G., SHIN, E. J., PARK, J.E., SHON, Y. H. (2013). Anti-diabetic effect of balanced deep-sea water and its mode of action in high-fat diet induced diabetic mice. Marine Drugs, **11(1)**: 4193-4212.

HA, B. G., PARK, J.E., CHO, H.J., SHON, Y. H. (2015). Stimulatory effects of balanced deep sea water on mitochondrial biogenesis and function. PLoS ONE, 10(6): Article ID e0129972.

HA, B. G., MOON, D. S., KIM, H. J., SHON, Y. H. (2016). Magnesium and calcium-enriched deep-sea water promotes mitochondrial biogenesis by AMPK-activated signals pathway in 3T3-L1 preadipocytes. Biomed. Pharmacother, **83:** 477–484.

HAASS, C.L., ENESS, P.G. (1984). Bovine Fatty Liver Syndrome, Iowa State University Veterinarian, **46(**2):108-111.

HAAS, J.T., FRANCQUE, S., STAELS, B. (2016). Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annu Rev Physiol, **78**:181-205.

HALPERIN, M.L., HAMMEKE, M., JOSSE, R.G., JUNGAS, R.L. (1983). Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach. Metabolism, **32(3)**: 308-15.

HALSTED, C. H. (2004). Nutrition and alcoholic liver disease. Semin Liver Dis, **24:** 289–304.

HARDIE, D. G., PAN, D. A. (2002). Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. Biochem. Soc. Trans, **30:** 1064-1070.

HARDIE, D. G. (2007). AMP-activated/SNF1 protein kinases: Conserved guardians of cellular energy. Nat. Rev. Mol. Cell Biol, **8:** 774-785.

HARTMANN, B. (1990). Results of the consensus-finding conference on carbon dioxide balneotherapy. Z Phys Med Baln Med Klim, **19 (1):** 11-12.

HARTMANN, B., PITTLER, M., DREWS, B. (2009). CO^2 Balneotherapy for arterial occlusion diseases: Physiology and Clinical Practise. http://www.co2bath.com/academic-e.htm.

HASHIMOTO, M., YAMOMOTO, N. (2004). Decrease in heart rate by artificial CO^2 hot spring bathing is inhibited by β1-adrenoceptor blockade in anesthesied rats. J Appl Physiol, **96:** 226-232.

HE, S., HAO, J., PENG, W., QIU, P., LI, C., GUAN, H. (2014). Modulation of lipid metabolism by deep-sea water in cultured human liver (HepG2) cells. Marine Biotechnology, **16(2)**: 219-229.

HEANEY, R. P. (2006). Absorbability and utility of calcium in mineral waters. The American Journal of Clinical Nutrition, **84(2)**: 371-374.

HELMAN, R. G., ADAMS, L. G., BRIDGES, C. H. (1995). The Lesions of Hepatic Fatty Cirrhosis in Sheep. Vet Pathol, **32:** 635-640.

HERON, M. P., HOYERT, D. L., MURPHY, S. L., XU, J. Q., KOCHANEK, K. D., TEJADA-VERA, B. (2009). Deaths: Final data for 2006. National Vital Statistics Reports, Hyattsville, MD **57(14):** 1–136.

HIMMELSTEIN, D. U., WOOLHANDLER, S. J., ADLER, R. D. (1984). Elevated SGOT/SGPT ratio in alcoholic patients with acetaminophen hepatotoxicity. Am J Gastroenterol, **79:** 718–720.

HOCK, B., SCHWARZ, M., DOMKE, I., GRUNERT, V. P., WUERTEMBERGER, M., SCHIEMANN, U., HORSTER, S., LIMMER, C., STECKER, G., SOYKA, M. (2005). Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. Addiction, **100(10)**: 1477-86.

HOFFMAN, A. F. (1976). The enterohepatic circulation of bile acids in man. Advances in Internal Medicine, **21:** 501–534.

HOURIGAN, K. J. BOWLING, F. G. (2001). Alcoholic liver disease: A clinical series in an Australian private practice. Journal of Gastroenterology and Hepatology, **16**: 1138–1143.

HOSSEINI, H., MAHMOUDZADEH, M., REZAEI M. (2014). Effect of different cooking methods on minerals, vitamins and nutritional quality indices of kutum roach (Rutilus frisii kutum). Food Chemistry, **148**: 86–91.

HSU, C. L., CHANG, Y. Y., CHIU, C. H., YANG, K. T., WANG, Y., FU, S. G., CHEN, Y. C. (2011). Cardiovascular protection of deep-seawater drinking water in high-fat/cholesterol fed hamsters. Food Chem, **127:** 1146–1152.

HULTCHOLRANTZ, R., GABRIELSSON, N. (1993). Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. J Intern Med, **233:** 7-12.

HUXTABLE, R. J. (1992). Physiological actions of taurine. Physiology Reviews, **7:** 101–163.

HWANG, H. S., KIM, S. H., YOO Y. G. (2009). Inhibitory effect of deep-sea water on differentiation of 3T3-L1 adipocytes. Marine Biotechnology, **11(2)**: 161–168.

IMPERIAL, T. F., SAID, A. T., CUMMINGS, O. W., BORN, L. J. (2000). Need for validation of clinical decision aids: Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. The American Journal of Gastroenterology, **95:** 2328–2332.

ITO, T., MOORE, J. I., KOSS, M. C. (1989). Topical application of CO^2 increases skin blood flow. J Invest Dermatol, **93:** 259- 262.

JAMES, O. F., DAY, C. P. (1998). Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. J Hepatol, **29:** 495-501.

JONES, K., LINHART C., HAWKINS C., EXLEY C. (2017). Urinary Excretion of Aluminium and Silicon in Secondary Progressive Multiple Sclerosis EBioMedicine, **26:** 60-67.

JONES, K. L. (2018). Silicon in health: A beneficial element in reducing the body burden of aluminium. Doktoral Thessis. Keele University, UK.

JOSEPH, A. E., SAVERYMUTTU, S. H., AL-SAM, S., COOK, M. G., MAXWELL, J. D. (1991). Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol, **43:** 26-31.

KAMIOKA, H., MORI, Y., NAGATA, K., IWANAGA, S., UZURA, M., YAMAGUCHI, S. (2019). Relationship of daily hot water bathing at home and hot water spa bathing with underlying diseases in middle-aged and elderly ambulatory patients: A Japanese multicenter cross-sectional study.Complement Ther Med, **43:**232-239.

KANG, Y. J., ZHOU, Z. (2005). Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. Mol Aspects Med, **26:** 391–404.

KARA, M., ERDAL, M. (2014). A public health issue that increased prevelance: non-alcoholic fatty liver disease. TAF Prev Med Bull, **13(1):** 65-76.

KARAA, A., THOMPSON, K. J., MCKILLOP, I. H., CLEMENS, M. G., SCHRUM, L. W. (2008). S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. Shock, **30:** 197–205.

KARAGULLE, M., KARAGULLE M. Z. (2000). Balneotherapy And Spa Therapy In Elderly. Turkish Journal of Geriatrics, **3(3):** 119-124

KARAGULLE, O., KLECZKA, T., VIDAL C. (2006). Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects," Forschende Komplementarmedizin, **13(1)**: 9-14.

KASS, L., WEEKES, J., CARPENTER, L. (2012). Effect of magnesium supplement on blood pressure: A meta-analysis. Eur J Clin Nutr, **66:** 411–418.

KATSUDA, S.-I., YASUKAWA T., NAKAGAWA K. (2008). Deep-sea water improves cardiovascular hemodynamics in kurosawa and kusanagi-hypercholesterolemic (KHC) rabbits. Biological and Pharmaceutical Bulletin, **31(1)**: 38–44.

KEITH, L.S., JONES, D. E., CHOC, C. H. S. J. (2002). Aluminium toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. Vaccine, **20(3):** 13-17.

KEMP, B. E., STAPLETON, D., CAMPBELL, D. J., CHEN, Z. P., MURTHY, S., WALTER, M., GUPTA, A., ADAMS, J. J., KATSIS, F., DENDEREN, B. (2003). AMPK beta subunit targets metabolic stress sensing to glycogen. Biochem. Soc. Trans. **31:** 162–168.

KERAI, M. D. J., WATERFIELD, C. J., KENYON, S. H., ASKER, D. S., TIMBRELL, J. A. (1998). Taurine: Protective properties against ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation during chronic ethanol consumption in rats. Amino Acids, **15:** 53–76.

KERAI, M. D. J., WATERFIELD, C. J., KENYON, S. H., ASKER, D. S., TIMBRELL, J. (1999). Reversal of ethanol-ınduced hepatıc steatosıs and lıpıd peroxıdatıon by taurıne: a study ın rats. Alcohol and Alcoholism, **34(4)**: 529-541.

KHARBANDA, K. K. (2009). Alcoholic liver disease and methionine metabolism. Semin Liver Dis **29:** 155–165.

KHARBANDA, K. K., MAILLIARD, M. E., BAFLDWIN, C. R., BECKENHAUER, H. C., SORRELL, M. F., TUMA, D. J. (2007). Betaine attenuates alcoholic steatosis by restoring phosphatidylcholine generation via the phosphatidylethanolamine methyltransferase pathway. J Hepatol, **46:** 314–321.

KIM, M. H., BAE, Y. J., CHOI, M. X. (2009). Silicon supplementation improves the bone mineral density of calcium-dcficicnt ovaricctomizcd rats by reducing bone resorption. Biol Trace F Lcm Res, **128(3)**: 239-247.

KIM, W. R., BROWN, R. S., TERRAULT, N. A., EL-SERAG, H. (2002). Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. Hepatology, **36:** 227–242.

KIMURA, M., TAI, H., NAKAGAWA, K., YOKOYAMA, Y., IKEGAMI, Y., TAKEDA T. (2004). Effect of drinking water without salt made from deep sea water in lipid metabolism of rats. ın Proceedings of the MTS/IEEE Techno-Ocean ’04: Bridges Across the Oceans (Ocean ’04), **4:** 320–321.

KIRK, R. I., DEITCHOLH, J. A., WU, J. M., LEREA, K. M. (2000). Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet aggregation in whole blood. Blood Cells Mol Dis, **26:** 144-150.

KISHIMOTO, Y., TANI, M., UTO-KONDO, H., SAITA, E., IIZUKA, M., SONE, H., YOKOTA, K., KONDO, K. (2010). Effects of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. Br J Nutr, **103:** 469-472.

KIM, S. J., JUNG, Y. S., KWON, D. Y., KIM, Y. C. (2008). Alleviation of acute ethanol-induced liver injury and impaired metabolomics of S-containing substances by betaine supplementation. Biochem Biophys Res Commun, **368:** 893–898.

KODA, M., KOMORI, S., NAGAMI, M., MINOHARA, M., MURAWAKI, Y., HORI.E, Y., SUOU, T., KAWASAKI, H., IKAWA, S. (1995). Effects of bathing in hot water on portal hemodynamics in healthy subjects and in patients with compensated liver cirrhosis. Intern Med, **34(7):** 628-31.

KOMOTO, Y., NAKAO, T., SUNAKAWA, M. (1989). Elevation of tissue PO2 with improvement of tissue perfusion by topically applied CO^2. Adv Exp Med Biol, **222:** 637- 645

KREJPCIO, Z. (2001). "Essentiality of chromium for human nutrition and health," Polish Journal of Environmental Studies, vol. 10, no. 6, pp. 399–404.

KREMSER, R. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease. N Eng J Med, **26:** 98-106.

KUCZERA, M., KOKOT, F. (1996). The influence of spa therapy on endocrine system. I. Stress reaction hormones. Pol Arch Med Wewn, **95(1):** 11-20.

KULAWIK, M., GODYNICKI, S. Z.., FRĄCKOWIAK, H. (2015). Light and scanning electron microscopic study of the filiform papillae of the tongue in

adult rabbit (Oryctolagus cuniculus f. domestica,Linnaeus 1758). Nauka Przyr. Technol.,

KURT, E. E. (2016). Balneotherapy in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Review J PMR Sci, **19(3):** 167-173.

LAGO, R., GOMEZ, R., OTERO, M., LAGO, F., GALLEGO, R., DIEGUEZ, C. (2008). A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. Osteoarthritis Cartilag, **16(9):**1101-9.

LANGE, U., MULLER-LADNER, U., SCHMIDT, K. L. (2006). Balneotherapy in rheumatic diseases--an overview of novel and known aspects. Rheumatol Int, **26(6):** 497-9.

LEE, K. S., KWON, Y. S., KIM, S., MOON, D. S., KIM, H. J., NAM, K. S. (2017). Regulatory mechanism of mineral-balanced deep sea water on hypocholesterolemic effects in HepG2 hepatic cells. Biomed Pharmacother, **86:** 405-413.

LEE, Y., KWON, D.J., KIM, Y. H., RA, M., HEO, S. I., AHN, W. G. (2017). HIMH0021 attenuates ethanol-induced liver injury and steatosis in mice. Plos One, **12(11):** e0185134.

LEIBETSEDER, V., STRAUSS-BLASCHE, G., HOLZER, F., MARKTL, W., EKMEKCIOGLU, C. (2004). Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. Clin Chim Acta, **343(1- 2):** 105-11.

LEWICKI, S., ZDANOWSKI, R., KRZYZOWSKA, M. (2014). The role of chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, **21(2)**: 331-335.

LIEBER, C. S., CASINI, A., DECARLI, L. M., KIM, C., LOWE, N., SASAKI, R. LEO, M. A. (1990). S-adenosyl-l-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. Hepatology, **11:** 165–172.

LIEBER, C. S. (1993). Biochemical factors in alcoholic liver disease. Seminars in Liver Disease, **13:** 136–153.

LIEBER, C. S. (1997). Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. Physiological Reviews, **77:** 517-544.

LIN, H. Z., YANG, S. Q., CHUCKAREE, C., KUHAJDA, F., RONNET, G., DİEHL, A. M. (2000). Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. Nat Med, **6:** 998-1003.

LIYAMA, J. (2003). The influence of heat on drug absorption at small intestine. Rehabilitation Medicine, **40:** 360-367.

LOUVET, A., WARTEL, F., CASTEL, H., DHARANCY, S., HOLLEBECQUE, A., CANVA-DELCAMBRE, V., DELTENRE, P., MATHURIN, P. (2009). Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. Gastroenterology, **137(2):** 541-8.

LU, H. C., CHANG, W. T., HSU, C. L. (2015). Inhibitory effect of deep sea water on adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. Chung Shan Med J, **26:** 35–41.

LUCEY, M. R., MATHURIN, P., MORGAN, T. R. (2009). Alcoholic hepatitis. New England Journal of Medicine, **360(26):** 2758-69.

LUDWIG, J., VIGGIANO, T. R., MCGILL, D. B., OH, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc, **55(7):** 434-8.

LUI, J. (2014). Ethanol and liver: Recent insights into the mechanisms of ethanol-induced fatty liver. World J Gastroenterol, **20(40):** 14672-14685.

MA, J., FOLSOM, A. R., MELNICK, S. L., ECKFEDLT, J. H., SHARRETT, A. R., NABULSI, A. A., HUTCHOLHINSON, R. G., METCHOLALF, P. A. (1995). Association of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The ARIC study. J. Clin. Epidemiol, **48:** 927-940.

MACSWEEN, R. N., BURT, A. D. (1986). Histologic spectrum of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis, **6:** 221–232.

MADDREY, W. C., BOITNOTT, J. K., BEDINE, M. S., WEBER, F. L., MEZEY, E., WHITE, R. I. (1978). Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology, **75:** 193–199.

MAEDA, T., MIMORI, K., SUZUKI, S., HORIUCHI, T., MAKINO, N. (2018). Preventive and promotive effects of habitual hot spa-bathing on the elderly in Japan Sci Rep, **8(1):** 133.

MAHER, J. J. (2007). Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. Curr Gastroenterol Rep, **9:** 39-46.

MARCHESINI, G., BUGIANESI, E., FORLANI, G., CERRELLI, F., LENZI, M., MANINI, R., NATALE, S., VANNI, E., VİLLANOVA, N., MELCHIONDA, N., RIZZETTO, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology, **37:** 917-923.

MARCHESINI, G., MAZZELLA, N., FORLANI, G. (2015). Weight loss for a healthy liver. Gastroenterology, **149:** 274 – 278.

MARIN, V., ROSSO, N., BEN, M., RASENI, A., BOSCHELLE, M., DEGRASSI, C. (2016). An Animal Model for the Juvenile Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. PlosOne, **11(7):** e0158817.

MARTINI, E. M., GARRETT, N., LINDQUIST, T., ISHAM, G. J. (2007). The boomers are coming: a total cost of care model of the impact of population aging on health care costs in the United States by Major Practice Category. Health Serv Res, **42**: 201-218.

MATLOFF, D. S., SELINGER, M. J., KAPLAN, M. M. (1980). Hepatic transaminase activity in alocholic liver disease. Gastroenterology **78:** 1389–1392

MATTEONI, C. A., YOUNOSSI, Z. M., GRAMLICH, T., BOPARAI, N., LIU, Y. C., MCCULLOUGH, A. J. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease:a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology, **116(6):** 1413-9.

MCCLAIN, C. J., SONG, Z., BARVE, S. S., HILL, D. B., DEACIUC, I. (2004). Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, **287:** 497-502.

MCCULLOUGH, A. J., O'CONNOR, J. F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, **93:** 2022–2036.

MCFARLAND, R. J., GAZET, J. C., PILKINGTON, T. R. (1985). A 13-year review of jejunoileal bypass. Brit J Surg, **72(2):**81-87.

MCLACHLAN, D. R. C. (1995). Aluminum and the risk for Alzheimer's disease. Environmetrics, **6(3):** 233- 275.

MEDZHITOV, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. Nature, **454(7203):**428-35.

MEZEY, E., POTTER, J. J., RENNIE-TANKERSLEY, L., CABALLERIA, J. PARES, A. (2004). A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. J Hepatol, **40:** 40-46.

MICHELLE, M., BEERMAN, K. A. (2007). The major minerals and water. In Peter MARSHALL, P. Edt. Nutritional Sciences: From Fundamentals to Food, 7th edition. USA. p. 517-525.

MIROUZE, D., REDEKER, A., REYNOLDS, T., MICHEL, H. (1982). A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of severe acute alcoholic hepatitis: Report in 26 patients. Scandinavian Journal of Gastroenterology, **17:** 36-43.

MITSUNOBU, F., YAMAOKA, K., HANAMOTO, K., KOJIMA, S., HOSAKI, Y., ASHIDA, K., SUGITA, K., TANIZAKI, Y. (2003). Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma. J Radiat Res, **44(2):** 95-9.

MIYAMURA, M., YOSHIOKA, S., HAMADA, A., TAKUMA, D., YOKOTA, J., KUSUNOSE, M., KYOTANI, S., KAWAKITA, H., ODANI, K., TSUTSUI, Y. (2004). Difference between deep seawater and surface seawater in the preventive effect of atherosclerosis. BiolPharm Bull, **27:** 1784–1787.

MORSE, R. M., HURT, R. D. (1979). Screening for alcoholism. JAMA **242:** 2688-2690.

MUELLER, S., MILLONIG, G., SEITZ, H. K. (2009). Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. World journal of gastroenterology, **15(28)**: 3462-3471.

NALPAS, B., VASSAULT, A., GUILLOU, A., LESGOURGUES, B., FERRY, N., LACOUR, B., BERTHELOT, P. (1984). Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: A sensitive marker of alcoholism with orwithout alcoholic hepatitis. Hepatology, **4:** 893-896.

NANI, N., MAJID, F. A. A., JAAFAR, A. B., MAHDZIR, A., MUSA M. N. (2016). Potential Health Benefits of Deep Sea Water: A Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 6520475, 18 pages.

NASIBULLIN, B. A., GUSHCHA, S. G. (2006). Modern ideas about the biological role of silicon in organism of humans and animals, Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy, **1(45):** 29-32.

NASUTI, C., GABBIANELLI, R., CANTALAMESSA, F., FALCIONI, G. (2005). Erythrocyte plasma membrane perturbations in rats fed a cholesterol-rich diet: effect of drinking sulphurous mineral water. Ann Nutr Metab, **49:** 9-15.

NAVEAU, S., GIRAUD, V., BOROTTO, E., AUBERT, A., CAPRON, F., CHAPUT, J. C. (1997). Excess weight risk factor for alcoholic liver disease.Hepatology, **25(1):** 108-11.

NESS, M. M., DIEHL, A. M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, **111:** 473–478.

NGUYEN-KHAC, E., THEVENOT, T., PIQUET, M., BENFERHAT, S., GORIA, O., CHATELAIN, D. (2009). Treatment of severe acute alcoholic hepatitis (AAH) with corticoids plus N-acetyl cysteine (C+NAC) versus corticoids alone (C): a multicentre, randomized, controlled trial. Hepatology, **50(4):** 346a-7a.

NGUYEN-KHAC, E., THEVENOT, T., PIQUET, M. A., BENFERHAT, S., GORIA, O., CHATELAIN, D. (2011). Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. New England Journal of Medicine, **365:** 1781-9.

NYBLOM, H., BERGGREN, U., BALLDIN, J., OLSSON, R. (2004). High AST/ALT Ratio May Indıcate Advanced Alcoholic Liver Dısease Rather Than Heavy Drinking. Alcohol and Alcoholism, **39(4)**: 336–339.

ODABASI, E., TURAN, M., ERDEM, H., TEKBAS, F. (2008). Does mud pack treatment have any chemical effect? A Randomized controlled clinical study. J Altern Complement Med, **14(5):** 559-65.

OHTA, T., YASUDA, A., MITSUDA, H. (1989). Effects of carbon dioxide on conservation of vasoactivity of canine mesenteric arteries. Transplantation, **47:** 740-742.

OKIYAMA, W., TANAKA, N., NAKAJIMA, T., TANAKA, E., KIYOSAWA, K., GONZALEZ, F. J. (2009). Polyenephosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPARalpha-null mice through attenuation of increases in oxidative stress. J Hepatol, **50:** 1236–1246).

OLAH, M., KONCZ, A., FEHER, J., KALMANCZHEY, J., OLAH, C., BALOGH, S., NAGY, G., BENDER, T. (2010). The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. Int J Biometeorol, **54(3):** 249-54.

OLATUNJI, L. A., SOLADOYE, A. O. (2007). Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. Pathophysiology, **14:** 11–15.

ORHOLM, M., SORENSEN, T. I., BENTSEN, K., HOYBYE, G., EGHOJE, K., CHRISTOFFERSEN, P. (1985). Mortality of alcohol abusing men prospectively assessed in relation to history of abuse and degree of liver injury, Liver, **5:** 253-260.

O'SHEA, R. S., DASARATHY, S., MCCULLOUGH, A. J. (2010). Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver

Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.Alcoholic liver disease. Hepatology, **51(1):**307-28.

OUCHI, Y., TABATA, R. E., STERGIOPOULOS, K. F., SATO, K., HATTORI, A., ORIMO, H. (1990). Effect of dietary magnesium on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, **10(5)**: 732-737.

ÖNCEL, S. (2011). Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. turkısh journal of gerıatrıcs, **14:** 111-117.

PAGOURELIAS, E.D., ZOROU, P.G., TSALIGOPOULOS, M., ATHYROS, V.G., KARAGIANNIS, A., EFTHIMIADIS, G.K. (2011). Carbon dioxide balneotherapy and cardiovascular disease. Int J Biometeorol, **55(5)**: 657-63.

PANQUEVA, L. (2014). Pathological aspects of fatty liver disease. Continued education in hepatopathology, **2:** 72-79.

PARES, A., PLANAS, R., TORRES, M., CABALLERIA, J., VIVER, J. M., ACERO, D. (1998). Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. J Hepatol, **28:** 615-621.

PARK, G. J.H., LIN, B. P. C., NGU, M. C., JONES, D. B., KATELARIS, P. H. (2000). Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: Is it a useful predictor of cirrhosis? Journal of Gastroenterology and Hepatology, **15:** 386-390.

PAVLOV, C. S., VARGANOVA, D. L., CASAZZA, G., TSOCHATZIS, E., NIKOLOVA, D., GLUUD, C. (2017). Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis, **2:**11 CD001511.

PECHOVA, A., PAVLATA, L. (2007). Chromium as an essential nutrient: a review. Veterinarni Medicina, **52(1)**: 1-18.

PEREIRA, C. D., SEVERO, M., ARAÚJO, J. R., GUIMARÃES, J. T., PESTANA, D., SANTOS, A., FERREIRA, R., ASCENSÃO, A., MAGALHÃES, J., AZEVEDO, I., MONTEIRO, R., MARTINS, M. J. (2014). Relevance of a hypersaline sodium-rich naturally sparkling mineral water to the protection against Metabolic Syndrome induction in fructose-fed Sprague-Dawley rats: a biochemical, metabolic and redox approach. Int J Endocrinol, **2014:** 384583.

PEREIRA, C., SEVERO, M., NEVES, D. (2015). Natural mineral-rich water ingestion improves hepatic and fat glucocorticoid-signaling and increases sirtuin 1 in an animal model of metabolic syndrome. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, **21(2):** 149-157.

PEREZ-GRANADOS, A. M., NAVAS-CARRETERO, S., SCHOPPEN, S., VAQUERO, M. P. (2010). Reduction in cardiovascular risk by sodium-bicarbonated mineral water in moderately hypercholesterolemic young adults. J Nutr Biochem, **21:** 948–953.

PERUMPAIL, B. J., KHAN, M. A., YOO, E. R., CHOLANKERIL, G., KIM, D., AHMED, A. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol, **23(47):** 8263-8276.

PESSAYRE, D., BERSON, A., FROMENTY, B., MANSOURI, A. (2001). Mitochondriain steatohepatitis. Semin Liver Dis, **21:** 57-9.

PETRACCIA, L., LIBERATI, G., MASCIULLO, S. G., GRASSI, M., FRAIOLI, A. (2006). Water, mineral waters and health. ClinicalNutrition, **25(3)**: 377-385.

POHL, A., BEHLING, C., OLIVER, D., KILANI, M., MONSON, P., HASSANEIN, T. (2001). Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of

degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. The American Journal of Gastroenterology, **96:** 3142–3146.

POWELL, E. E., COOKSLEY, W. G., HANSON, R., SEARLE, J., HALLIDAY, J. W., POWELL, L. W. (1990). The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology, **11:** 74-80.

PROPST, A., PROPST, T., ZANGERL, G., OFNER, D., JUDMAIER, G., VOGEL, W. (1995). Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. Dig Dis Sci, **40:** 1805–1815.

PUROHIT, V., ABDELMALEK, M. F., BARVE S., BENEVENGA N. J., HALSTED C. H., KAPLOWITZ N., (2007). Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. Am J Clin Nutr, **86:** 14–24.

QIU, P., LI, X., KONG, D. S., LI, H. Z., NIU, C. C., PAN, S. H. (2015). Herbal SGR Formula Prevents Acute Ethanol-Induced Liver Steatosis via Inhibition of Lipogenesis and Enhancement Fatty Acid Oxidation in Mice. Evidence-based complementary and alternative medicine, 613584.

QUATTRINI, S., PAMPALONI, B., BRANDI, M. L. (2017). Natural mineral waters: chemical characteristics and health effects. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases, **13(3):** 173–180.

RAMBAFLDI, A., SACONATO, H. H., CHRISTENSEN, E., THORLUND, K., WETTERSLEV, J., GLUUD, C. (2008). Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials, **(12):**1167-78.

RAO, M. S., REDDY, J. K. (2001). Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. Semin Liver Dis, **21:** 43-55.

RAYSSIGUIER, Y., ELYETT, G., NOWACKI, W., ROCK, E., MAZUR, A. (2006). High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. Magnesium research, **4:** 237-43.

REDLICH, C. A., WEST, A. B., FLEMING, L. (1990). Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. Gastroenterology, **99:** 748-57.

REID, A. E. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology, **121:** 710–23.

RUDNEY, H., SEXTON, R. C. (1986). Regulation of cholesterol biosynthesis. Annu Rev Nutr, **6:** 245–272.

RYLANDER, R. (2008). Drinking water constituents and disease," Journal of Nutrition, **138(2)**: 423-425.

SAKA, M., KOSELER, E. (2013). Gastrointestinal system diseases and nutritional therapy. Alphan ET, Ed. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, p. 541-638.

SALOMAO, M., YU, W. M., BROWN, R. S., EMOND, J. C., LEFKOWITCHOLH, J. H. (2010). Steatohepatitic hepatocellular carcinoma [SH-HCC]: a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. Am J Surg Pathol, **34:** 1630-1636.

SCHEINER B, LINDNER G, REIBERGER T. (2017). Acid-base disorders in liver disease. J Hepatol, **67**:1062–1073.

SCHOPPEN, S., PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., OUBIÑA, P., SÁNCHEZMUNIZ, F. J., GÓMEZ-GERIQUE, J. A., VAQUERO, M. P. (2004). A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. J Nutr, **134(5):** 1058-63.

SCHOPPEN, S., PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., SARRIÁ, B., SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J., GÓMEZ-GERIQUE, J. A., VAQUERO, M. P. (2005). Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water. Br J Nutr, **(4):** 582-7.

SCHOPPEN, S, PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., SARRIÁ, B., NAVAS-CARRETERO, S., VAQUERO, M. P. (2008). Sodium-bicarbonated mineral water decreases aldosterone levels without affecting urinary excretion of bone minerals. Int J Food Sci Nutr. **59(4):** 347-55.

SCHORR, U., DISTLER, A., SHARMA, A. M. (1996). Effect of sodium chloride- and sodium bicarbonate-rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double-blind crossover trial. J Hypertens, **14:**131-135.

SHARMA, P., KUMAR, A., SHARMA, B. C., SARIN, S. K. (2009) Infliximab monotherapy for severe alcoholichepatitis and predictors of survival: an open label trial. J Hepatol, **50:** 584-591.

SHEN, J.-L., HSU T.-C., CHEN Y.-C. (2012). Effects of deep-sea water on cardiac abnormality in high-cholesterol dietary mice. Journal of Food Biochemistry, **36(1)**: 1-11.

SHETH, S. G., FLAMM, S. L., GORDON, F. D., CHOPRA, S. (1998). AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. The American Journal of Gastroenterology, **93:** 44–48.

SHEU, M.J., CHOU, P.Y., LIN, W.H., PAN, C.H., CHIEN, Y.C., CHUNG, Y.L., LIU, F.C., WU, C.H. (2013). Deep Sea Water Modulates Blood Pressure and Exhibits Hypolipidemic Effects via the AMPK-ACC Pathway: An in Vivo Study Mar Drugs, **11:** 2183-2202.

SHIBAHARA, J., ANDO, S., SAKAMOTO, Y., KOKUDO, N., FUKAYAMA, M. (2014). Hepatocellular carcinoma with steatohepatitic features: a clinicopathological study of Japanese patients. Histopathology, **64:** 951-962.

SI, M., YAN, Y., TANG, L., WU, H., YANG, B., HE, Q., WU, H. (2013). A novel indole derivative compound GY3 improves glucose and lipid metabolism via activation of AMP-activated protein kinase pathway. Eur. J. Pharmacol, **698:** 480–488.

SINGH, S. P., SINGH, A., MISRA, D., MISRA, B., PATI, G. K., PANIGRAHI, M. K. (2015). Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in indians: a case-control study. J Clin Exp Hepatol, **5(4):** 295-302.

SKARE, K. L., SCHNOES, H. K., DELUCA, H. F. (1982). Biliary metabolites of all-trans-retinoic acid in the rat: Isolation and identification of a novel polar metabolite. Biochemistry, **21:** 3308–3317.

SKUDE, G., WADSTEIN, J. (1977). Amylase, hepatic enzymes and bilirubin in serum of chronic alcoholics. Acta Med Scand **201:** 53–58.

SOFAIR, A. N., BARRY, V., MANOS, M. M., THOMAS, A., ZAMAN, A., TERRAULT, N. A. (2010). The epidemiology and clinical characteristics of patients with newly diagnosed alcohol-related liver disease: results from population-based surveillance. J Clin Gastroenterol, **44:** 301–307.

SONSUZ, A. (2005). Karaciğer yağlanması, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal Yayıncılık, p.920-927.

SONSUZ, A. (2007). Nonalkolik Karaciğer Yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi, **58:** 91-98

SORBI, D., BOYNTON, J., LINDOR, K. D. (1999). The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. The American Journal of Gastroenterology, **94:** 1018–1022.

SRTR (2012). Scientific Registry of Transplant Recipients. OPTN/SRTR 2012 annual data report: liver, 2012. srtr.transplant.hrsa.gov/ annual_reports/2012/pdf/03_liver_13.pdf

SUCKOW, M. A., DANNEMAN, P., BRAYTON, C. (2001). The laboratory mouse. CRC Press LLC, USA.

SUKENIK, S., ABU-SHAKRA, M., FLUSSER, D. (1997). Balneotherapy in autoimmune diseases. Isr J Med Sci, **33(4):** 258-61.

SZABO, G., BALA, S. (2010). Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. World J Gastroenterol, **16(11):**1321-9.

TAKAHASHI, Y., FUKUSATO, T. (2008). Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. In: Current Research in Hepatology 2. Trivandrum: Research Media, **2:** 99-112.

TAKAHASHI, Y., SOEJIMA, Y., FUKUSATO, T. (2012). Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol, **18(19):** 2300-2308.

TARNER, I. H., MULLER-LADNER, U., UHLEMANN, C., LANGE, U. (2009). The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta, and IL-6 in patients with ankylosingspondylitis. Clin Rheumatol, **28(4):** 397- 402.

TAYLOR, G.S., PATEL, V., SPENCER, S., FLUCK, R.J., MCINTYRE, C.W. (2002). Long- term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Clin Nephrol, **58(6):**445-50.

TELI, M. R., DAY, C. P., BURT, A. D., BENNETT, M. K., JAMES, O. F. (1995). DETERMİNANTS of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, **346:** 987-990.

TOME, S., MARTINEZ-REY, C., GONZALEZ-QUINTELA, A., GUDE, F., BRAGE, A., OTERO, E. (2002). Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the ouTCHOLome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. J Hepatol, **36:** 793-798.

TOPRAK, D. (2011). Hepatosteatosis (fatty liver disease). Turkish Family Physcian, **2(2):** 50-7.

TOPRAK, D. (2012). Yağlı Karaciğer Hastalığı.Turkish family physician, **2(2):** 26-34.

TOUSSAINT, C., PEUCHANT, E., NGUYEN, B. C., JENSEN, R., CANELLAS, J. (1986). Influence of calcic and magnesic sulphurous thermal water on the metabolism of lipoproteins in the rat. Arch Int Physiol Biochim, **94:**65–76.

TOWLER, M. C., HARDIE, D. G. (2007). AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. Circ Res, **100:** 328–341.

TOXQUI, L., PÉREZ-GRANADOS, A. M., BLANCO-ROJO, R., VAQUERO, M. P. (2012). A sodium-bicarbonated mineral water reduces gallbladder emptying and postprandial lipaemia: A randomised four-way crossover study. Eur J Nutr, **51:**607-614.

TRINCHET, J. C., BEAUGRAND, M., FERRIER, J. P., GALET, B., CALLARD, P., HARTMANN, D. (1985). Treatment of active alcoholic liver disease (AADL) by colchicine: Results of a 6 months double blind trial. Journal of Hepatology, **1(1):** 142-149.

TRINCHET, J. C., BEAUGRAND, M., CALLARD, P., HARTMANN, D. J., GOTHEIL, C., NUSGENS, B. V. (1989). Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. Gastroenterologie Clinique et Biologique, **13:** 551-5.

TSUCHIYA, Y., WATANABE, A., FUJISAWA N. (2004). Effects of desalted deep seawater on hematologic and blood chemical values in mice. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, **203(3)**: 175-182.

UESUGI, T., FROH, M., ARTEEL, G. E., BRADFORD, B. U., THURMAN, R. G. (2001). Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. Hepatology, **34(1):** 101-8.

VALITUTTI, S., COSTELLINO, F., MUSIANI, P. (1990). Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response. Ann Allergy, **65(6):** 463-8.

VAN DER AA, N. G. F. M. (2003). Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. Environmental Geology, **44:** 554-563.

VANLEMMENS, C., DIMARTINO, V., MILAN, C., MESSNER, M., MINELLO, A., DUVOUX, C. (2009). Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med, **150:** 153–161.

VASKONEN, T., MERVAALA, E., SEPPÄNEN-LAAKSO, T., KARPPANEN, H. (2001). Diet enrichment with calcium and magnesium enhances the

cholesterol-lowering effect of plant sterols in obese Zucker rats. Nutr. Metab. Cardiovasc Dis, **11:** 158–167.

VENDEMIALE, G., GRATTAGLIANO, I., SIGNORILE, A. ALTOMARE, E. (1998). Ethanol-induced changes of intracellular thiol compartmentation and protein redox status in the rat liver: effect of tauroursodeoxycholate. Journal of Hepatology, **28:** 46–53.

VERHAGEN, A. P., BIERMA-ZEINSTRA, S. M. A., BOER,S M., CARDOSO, J. R., LAMBECK, J., BIE, R., (2015). Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD000518.

VERSTRAETEN, S. V., AIMO, L., OTEIZA P. I. (2008). Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. Archives of Toxicology, **82(11):** 789-802.

WANG, H. J., GAO, B., ZAKHARI, S., NAGY, L. E. (2012). Inflammation in alcoholic liver disease. Annu Rev Nutr, **32:**343-68.

WANG, L. C., LUNG, T. Y., KUNG, Y. H., WANG, J. J., TSAI, T. Y., WEI, B. L., PAN, T. M., LEE, C. L. (2013). Enhanced anti-obesity activities of red mold dioscorea when fermented using deep ocean water as the culture water. Mar. Drugs, **11:** 3902–3925.

WATSON, R. R., KOKOT, T., MUC-WIERZGON, M., NOWAKOWSKA E., DZIĘGIELEWSKA-GĘSIAK, S. (2014). Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity, Elsevier, USA.

WHO (2013). World Health Organization - Regional Office for Europe. Status report on alcohol and health in 35 European countries. www.euro.who.int/ __data/ assets/pdf_file/0017/190430/Status-Report-on-Alcohol-and-Health-in-35-European-Countries.pdf?ua=1

WU, D., CEDERBAUM, A. I. (2003). Alkol oksidatif stres ve serbest radikal hasarı Alcohol Res Health, **27:** 277–284.

XING, B., WANG, L., LI, Q. (2015). J Physiol Biochem, **71:** 649-658.

XIONG, M. A., ZHIPING, L. I. (2006). Sisheaansegshai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Chinese Journal of Digestive Diseases, **7:** 7–11.

XU, L., WU, L., LIU, T., XING, W., CAO, X., ZHANG, S., SU, Z. (2017). Effect of a 21-day balneotherapy program on blood cell counts, ponogen levels, and blood biochemical indexes in servicemen in sub-health condition. Journal of physical therapy science, **29(9):**1573–1577

YAMAOKA, K., MIFUNE, T., MITSUNOBU, F., KOJIMA, S., MORI, S., SHIBUYA, K., TANIZAKI, Y., SUGIT, A. K. (2001). Basic study on radon effects and thermal effects on humans in radon therapy. Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR, **33(2)**:133-138.

YAMAOKA, K., MITSUNOBU, F., HANAMOTO, K., SHIBUYA, K., MORI, S., TANIZAKI, Y. (2004). Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. J Radiat Res, **45(1):** 83-8.

YAMASHINA, S., TAKEI, Y., IKEJIMA, K., ENOMOTO, N., KITAMURA, T., SATO, N. (2005). Ethanol-induced sensitization to endotoxin in Kupffer cells is dependent upon oxidative stress. Alcohol Clin Exp Res. **29(12):**246-50.

YOSHIKAWA, S., HAMADA, A., GUE, T., YOKOTA, J., YAMAMOTO, S., KUSUNOSE, M., MIYAMURA, M., KYOTANI, S., KAMEDA, R., TSUTSUI, Y. (2003). Pharmacological activity of deep-sea water: Examination of hyperlipemia prevention and medical treatment effect. Biol Pharm Bull, **26:** 1552–1559.

YOSHIOKA, S., HAMADA, A., CUI T. (2003). Pharmacological activity of deep-sea water: examination of hyperlipemia prevention and medical treatment effect. Biological and Pharmaceutical Bulletin, **26(11)**: 1552-1559.

YOUNOSSI, Z. M., HENRY, L. (2015). Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Pharmacoeconomics, **33**: 1245-1253.

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**: 1577-1586.

ZABOLOTNAYA, I. B. (2016). The prospects for the application of the natural and preformed therapeutic factors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, **93(4):** 42-48.

ZABOLOTNA, I., GUSHCHA, S., MIKHAILENKO, V. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). Balneo Research Journal, **3:** 270 –276.

ZAIR, Y., KASBI-CHADLI, F., HOUSEZ, B., PICHELIN, M., CAZAUBIEL, M., RAOUX, F., OUGUERRAM, K. (2013). Effect of a high bicarbonate mineral water on fasting and postprandial lipemia in moderately hypercholesterolemic subjects: a pilot study. Lipids Health Dis, **12:**105.

ZEMEL, M. B. (2002). Regulation of Adiposity and Obesity Risk By Dietary Calcium: Mechanisms and Implications. J Am Coll Nutr, **21(2)**:146-151.

ZHANG, H., HE, J., PAN, L., MA, Z.M., HAN, C.K., CHEN, C.S., CHEN, Z., HAN, H.W., CHEN, S. (2016). Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med, **176(8):** 1074-1082.

ZHOU, Z., WANG, L., SONG, Z., LAMBERT, J. C., MCCLAIN, C. J., KANG, Y. J. (2003). A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production. Am J Pathol, **163(3):** 1137-46.

ZILAEE, M., SHIRALI, S. (2016). Heat Shock Proteins and Diabetes. Can J Diabetes, **40:** 594-602.

ZIOMBER, A., MACHNIK, A., DAHLMANN, A., DIETSCH, P., BECK, F. X. (2008). Sodium-, potassium-, chloride-, and bicarbonate-related effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in deoxycorticosterone acetate-treated rats. Am J Physiol Renal Physiol, **295:** 1752-1763.

ZOLOTAREVA, A., NASIBULLIN, B. A, GUSHCHA, S. G., ALEXEENKO, N. A., BAKHOLDINA, E. I., OLESCHKO, A. Y. (2014). Influence of boric mineral medicinal-table water on the functional state of the liver of experimental animals with chronic alcoholization.Physiotherapy, balneology and rehabilitation, **1**: 4-7.

ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim İbrahim Kışlalıoğlu 1988 yılında Burdur'da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Burdur ilinde tamamladı. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Programı'nda eğitimine başladı ve 2012 yılında mezun oldu. 2016 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

2013-2017 yıllarında Isparta iline bağlı Yalvaç ilçesinde Tarım ve Orman İlçe Müdürlüğünde Resmi Veteriner Hekim olarak çalıştı. 2017 yılından itibaren Isparta İl Tarım ve Orman Müdürlüğü Gıda ve Yem Şube Müdürlüğünde Veteriner Hekim Gıda Kontrol Görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk sahibidir.