

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**FRUKTOZ İLE NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Rheum ribes* L. BİTKİ
EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

RAMAZAN TOLAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET GÜVENÇ**

ADİYAMAN, 2025

*Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen FEFD/2022-0002 numaralı
proje kapsamında desteklenmiştir.*

ÖZET

FRUKTOZ İLE NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Rheum ribes* L. BİTKİ EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Ramazan TOLAN

Biyoloji Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eylül/2025, Sayfa/74

Danışman: Prof. Dr. Mehmet GÜVENÇ

Bu çalışmada, yüksek fruktoz alımına bağlı deneysel olarak oluşturulan non-alkolik karaciğer yağlanması (NAFLD) modeli kullanılarak, *Rheum ribes* L. (ışkın) bitkisinin hepatoprotektif ve antioksidan potansiyeli araştırılmıştır. Sprague Dawley türü erkek sıçanlar; Kontrol grubu, fruktoz grubu, *Rheum ribes* grubu, fruktoz + *Rheum ribes* hergün grubu ve fruktoz + *Rheum ribes* gün aşırı grubu olmak üzere beş gruba ayrılarak deneysel düzenek kurulmuştur. Sekiz hafta süresince fruktoz uygulamasıyla NAFLD indüklenmiş, ardından ilgili gruplara *Rheum ribes* L. ekstraktı verilmiştir. Çalışma sonunda hayvanlardan alınan serum ve doku örneklerinde kolesterol, AST, ALT, MDA düzeyleri, lipofilik vitaminler (A, E, K₂) ve yağ asidi profilleri değerlendirilmiştir.

Fruktoz uygulanan gruplarda serum kolesterol düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$); buna karşılık, AST ($p<0,001$) ve ALT ($p<0,001$) düzeylerinde belirgin yükselme olduğu, MDA seviyelerinin hem serumda hem de dokuda anlamlı şekilde arttığı ($p<0,001$) tespit edilmiştir. Lipofilik vitaminler arasında yalnızca A vitamini düzeylerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,001$), fruktoz grubunda belirgin azalma, *Rheum ribes* uygulaması ile ise kısmi toparlanma sağlandığı görülmüştür. E ve K₂ vitaminlerinde ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Yağ asidi analizlerinde ise palmitik, stearik, oleik, linoleik ve linolenik asitlerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,001$).

Elde edilen veriler, *Rheum ribes* L. bitkisinin NAFLD'nin önlenmesinde ve oksidatif stresin azaltılmasında terapötik potansiyel taşıdığını ve gelecekte yapılacak farmakolojik çalışmalarda doğal destekleyici ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Rheum ribes*; Fruktoz; AOYKH; Lipofilik vitamin; Yağ asidi profili.

ABSTRACT

THE EFFECT OF *Rheum ribes* L. EXTRACTS ON THE SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RATS FRUCTOSE INDUCED NONALCOHOLIC FATTY LIVER

Ramazan TOLAN

Department of Biology

Adiyaman University, Graduate Education Institute, September/2025, Page/74

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet GÜVENÇ

In this study, the hepatoprotective and antioxidant potential of *Rheum ribes* L. (ışkın) was investigated using an experimentally induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model caused by high fructose intake. Male Sprague Dawley rats were divided into five groups: Control group, Fructose group, *Rheum ribes* group, Fructose + *Rheum ribes* (daily) group, and Fructose + *Rheum ribes* (every other day) group. NAFLD was induced by fructose administration for eight weeks, after which the relevant groups received *Rheum ribes* L. extract. At the end of the experiment, serum and tissue samples were collected, and cholesterol, AST, ALT, and MDA levels, lipophilic vitamins (A, E, K₂), and fatty acid profiles were evaluated.

No significant difference was found in serum cholesterol levels among the fructose-treated groups ($p>0,05$); however, a marked increase was observed in AST ($p<0,001$) and ALT ($p<0,001$) levels, and MDA concentrations were significantly elevated both in serum and tissue ($p<0,001$). Among lipophilic vitamins, only vitamin A showed a statistically significant change ($p=0,001$), with a pronounced decrease in the fructose group and a partial recovery following *Rheum ribes* administration. No significant difference was detected in vitamins E and K₂ ($p>0,05$). Fatty acid analysis revealed significant alterations in palmitic, stearic, oleic, linoleic, and linolenic acids ($p<0,001$).

The findings indicate that *Rheum ribes* L. possesses therapeutic potential in preventing NAFLD and mitigating oxidative stress, suggesting its possible use as a natural supportive agent in future pharmacological studies.

Keywords: *Rheum ribes*; Fructose; NAFLD; Lipophilic vitamin; Fatty acid profile.

TEŞEKKÜR

Bu doktora tezinin hazırlanmasında emeği geçen herkese iten teŗekkürlerimi sunmak isterim. Öncelikle tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜVENÇ’e, çalışmanın her aşamasında sunduğu bilimsel katkılar, yol göstericiliği ve değerli destekleri için şükranlarımı sunarım. Ayrıca bilimsel birikimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum Sayın Prof. Dr. Kazım şAHİN, Prof. Dr. Ökkeŗ YILMAZ ve Doç. Dr. Mehmet TUZCU’ya katkıları ve destekleri için teŗekkür ederim.

Tez süreci boyunca bana her zaman inanç ve sabırla destek olan sevgili annem Ayŗe TOLAN’a, kardeşlerim Özlem TOLAN, Abbas TOLAN ve abim Öner TOLAN’a sonsuz teŗekkürlerimi sunarım. Onların manevi desteği, bu süreci daha anlamlı ve katlanabilir kılmıştır. Akademik hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bu süreçte desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Öğretim üyesi Alpaslan KOÇAK’a ve araştırma görevlisi arkadaşlarım Ramazan ÖZMEN ve Gökhan KURNAZ’a teŗekkür ederim. Tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve motivasyon açısından katkı sağlayan tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma da ayrıca teŗekkür ederim.

FEFDP/2022-0002 nolu BAP projesi ile doktora tezimi destekleyen Adıyaman Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi’ne teŗekkür ederim.

Bu çalışmanın, alanımıza katkı sağlamasını ve gelecekte yapılacak araŗtırmalara ışık tutmasını temenni ederim.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Ramazan TOLAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	x
GÖRSELLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer	2
2.1.1. Karaciğerin yapısı.....	2
2.1.1.1. Karaciğer epitel hücreleri (hepatositler)	3
2.1.1.2. Karaciğer endotel hücreleri	3
2.1.1.3. Kupffer hücreleri	4
2.1.1.4. Karaciğer yıldız hücreleri (İto hücreleri)	4
2.1.2. Karaciğerin görevleri	5
2.1.3. Karaciğerin embriyonik gelişimi.....	6
2.1.4. Karaciğerin histolojisi	6
2.1.4.1. Klasik karaciğer lobülü	7
2.1.4.2. Portal lobül	7
2.1.4.3. Portal asinüs	8
2.1.4.3.1. Periferik zon	8
2.1.4.3.2. Ara zon.....	8
2.1.4.3.3. Sentral zon	8
2.1.5. Karaciğerin fizyolojisi	9
2.1.5.1. Karaciğerin karbonhidrat metabolizması	9
2.1.5.2. Karaciğerin lipid metabolizması	10
2.1.5.3. Karaciğerin protein metabolizması.....	10
2.1.5.4. Karaciğerin diğer metabolik işlevleri	11

2.1.6 Karaciğer hastalıkları.....	11
2.2. Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)	12
2.2.1 NAFLD Etiyolojisi	14
2.2.2 NAFLD epidemiyolojisi.....	15
2.2.3 NAFLD prevelansı	16
2.2.4 NAFLD patogenezi	17
2.2.5 NAFLD histopatolojisi.....	18
2.2.6 Fruktöz ile NAFLD oluşturulması	19
2.3. <i>Rheum ribes</i> L.....	20
2.3.1 <i>Rheum ribes</i> L. sistematigi ve Türkiye'deki dağılımı	20
2.3.1.1. <i>Rheum ribes</i> L. Türkiye'deki dağılımı	21
2.3.1.2. <i>Rheum telianum</i>	21
2.3.2 <i>Rheum ribes</i> 'in geleneksel kullanımı	22
2.3.3 <i>Rheum ribes</i> 'in ekolojik özellikleri	23
2.3.3.1. Habitat ve coğrafi yayılımı.....	23
2.3.3.2. Toprak ve iklim tercihleri	23
2.3.3.3. Fenoloji ve yaşam döngüsü	23
2.3.3.4. Ekolojik etkileşimler ve biyoçeşitlilik	23
2.3.3.5. Koruma durumu ve tehditler.....	24
2.3.4 <i>Rheum ribes</i> 'in fitokimyasal içeriği	24
2.3.4.1. Fenolik bileşikler ve flavonoidler	24
2.3.4.2. Antrasen türevleri.....	25
2.3.4.3. Stilbenler ve tanenler	25
2.3.4.4. Antioksidan aktivite.....	25
2.3.5 <i>Rheum ribes</i> 'in farmakolojik özellikleri ve tıbbi kullanımı	25
2.3.5.1. Antioksidan ve antienflamatuar etkiler	25
2.3.5.2. Hepatoprotektif etkiler.....	26
2.3.5.3. Antimikrobiyal etkiler	26
2.3.5.4. Antidiyabetik ve metabolik etkiler	26
2.3.5.5. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp kullanımı	26
2.3.6. <i>Rheum ribes</i> 'in NAFLD ile ilişkisi ve deneysel bulgular	26
2.3.6.1. <i>Rheum ribes</i> ve oksidatif stresin baskılanması	27
2.3.6.2. Hepatoprotektif ve histopatolojik bulgular	27
2.3.6.3. Anti-inflamatuar ve metabolik düzenleyici etkiler	27

3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
3.1. Bitki Materyalinin Temini ve Ekstraksiyonu.....	28
3.2 Deney Hayvanlarının Temini.....	29
3.2.1 Beslenmede kullanılan yem içeriği	29
3.3 Deney Gruplarının Oluşturulması	30
3.4. Deney protokolü	31
3.5. Yöntemler	34
3.5.1. Kolesterol tayini	34
3.5.2. Yağ asidi analizi	34
3.5.3. Lipofilik (A, E, K ₂) vitaminlerin analizi	35
3.5.4. Serum AST ve ALT analizi.....	36
3.5.5. Malondialdehit (MDA) düzeylerinin analizi	36
3.5.5.1. Numune hazırlığı.....	37
3.5.5.2. HPLC koşulları	37
3.6. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Serum Toplam Kolesterol Düzeyleri.....	38
4.2 Karaciğer Dokusunda Yağ Asidi Düzeyleri	39
4.3 Lipofilik (A, E, K ₂) Vitaminlerin Analizi.....	44
4.3.1 A Vitamini (Retinol) düzeyleri.....	44
4.3.2 E Vitamini (α - tokoferol) düzeyleri	45
4.3.3. K ₂ (Menakinon) Vitamini düzeyleri.....	46
4.4 Serum AST Düzeyleri.....	47
4.5. Serum ALT Düzeyleri	48
4.6. MDA (Malondialdehit) Düzeyleri.....	48
4.6.1. Serum MDA düzeyleri.....	49
4.6.2 Doku MDA düzeyleri.....	49
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	61
KAYNAKÇA.....	63
ÖZ GEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Deneyisel çalışmada kullanılan rat tam yeminin içeriği.....	30
Tablo 3.2. Deney gruplarının yapısı ve uygulamalar.....	31
Tablo 3.3. Deney süresince hayvan gruplarının gram cinsinden ortalama ağırlıkları....	33
Tablo 3.4. Dekapitasyon sonrası hayvanların gram cinsinden karaciğer ağırlıkları.....	34
Tablo 4.1. Deney gruplarına ait ortalama kolesterol değerleri.	38
Tablo 4.2 Kontrol grubuna ait yağ asidi değerleri.....	39
Tablo 4.3. Kontrol grubuna ait ortalama değerler.	39
Tablo 4.4. <i>Rheum ribes</i> grubuna ait yağ asidi değerleri.	40
Tablo 4.5. <i>Rheum ribes</i> grubuna ait ortalama değerler.	40
Tablo 4.6 Fruktöz grubuna ait yağ asidi değerleri.	41
Tablo 4.7. Fruktöz grubuna ait ortalama değerler.	41
Tablo 4.8. Fruktöz + <i>Rheum ribes</i> hergün grubuna ait yağ asidi değerleri.	42
Tablo 4.9. Fruktöz + <i>Rheum ribes</i> hergün grubuna ait ortalama değerler.	42
Tablo 4.10. Fruktöz + <i>Rheum ribes</i> güneşirı grubuna ait yağ asidi değerleri.	43
Tablo 4.11. Fruktöz + <i>Rheum ribes</i> güneşirı grubuna ait ortalama değerler.....	43
Tablo 4.12. Deney gruplarına ait A vitamini (retinol) düzeyleri (µg/gr).....	44
Tablo 4.13. Deney gruplarına ait ortalama A vitamini değerleri.	44
Tablo 4.14. Deney gruplarına ait E vitamini (α-tokoferol) düzeyleri (µg/gr).....	45
Tablo 4.15. Deney gruplarına ait ortalama E vitamini (α-tokoferol) değerleri.	45
Tablo 4.16. Deney gruplarına ait K ₂ vitamini (Menakinon) düzeyleri (µg/gr).....	46
Tablo 4.17. Deney gruplarına ait ortalama K ₂ vitamini (Menakinon) değerleri.....	46
Tablo 4.18. Deney gruplarına ait serum AST değerleri.	47
Tablo 4.19. Deney gruplarına ait serum ALT değerleri.	48
Tablo 4.20. Deney gruplarına ait serum MDA değerleri.	49
Tablo 4.21. Deney gruplarına ait karaciğer dokusu MDA değerleri.....	49

GÖRSELLER DİZİNİ

	Sayfa
Görsel 2.1. Karaciğerin ön (ventral) ve arka (dorsal) görünümü (Hightower, 2025'ten revize edilmiştir).....	3
Görsel 2.2. Karaciğer asinüsünün yapısı ve zonlanma bölgeleri.....	9
Görsel 3.1. Arazi çalışmasında toplanan bitkilerden bir örnek.....	28
Görsel 3.2. <i>R. ribes</i> bitkisinin ekstraksiyonu.....	29
Görsel 3.3. Dekapitasyon sonrası hayvanlardan alınan karaciğer örneği.	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

n	: Denek sayısı
µg	: Mikrogram
mg	Miligram
mL	: Mililitre
g	: Gram
%	: Yüzde
±	: Standart sapma
ABTS	: 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiyazolinyil)-6-sülfonik asit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AOYKH	: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
DNL	: De Novo Lipogeneze
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
FAME	: Yağ asidi metil esterleri
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
FRAP	: Ferrik Reducing Antioxidant Power
GC	: Gaz Kromatografisi
GSH	: Glutasyon
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPLC	: Yüksek performanslı Sıvı kromatografisi

IDL	: Orta Dansiteli Lipoprotein
IL-6	: Interlökin 6
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MASLD	: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
MDA	: Malondialdehit
NAFLD	: Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
STM	: Septum Transversum Mezenşim
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TLR	: Toll-Like reseptör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
UV	: Ultra Viole
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1. GİRİŞ

Günümüzde yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle birlikte karaciğer hastalıklarında ciddi bir artış gözlenmektedir. Bu hastalıklar arasında yer alan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde aşırı yağ birikimi ile karakterize olup, alkol kullanımıyla ilişkili olmayan bir karaciğer bozukluğudur. NAFLD, hepatosteatozdan siroza kadar ilerleyebilen geniş bir spektrumu kapsamakta ve metabolik sendrom, obezite, insülin direnci gibi faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Son yıllarda, özellikle yüksek fruktoz tüketimi ve sedanter yaşam tarzı, NAFLD'nin oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak gösterilmekte ve deneysel modellerde NAFLD'nin indüklenmesi amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir.

Modern tıpta NAFLD'ye karşı etkin bir farmakolojik tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, hastalığın ilerlemesini önlemeye yönelik doğal kaynaklı destek tedavi arayışları giderek önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, Türkiye'nin özellikle Doğu Anadolu Bölgesi'nde doğal olarak yetişen ve halk arasında ılgın, uçgun, dağ muzı (*Rheum ribes* L.) olarak bilinen bitki, geleneksel tıpta antioksidan, antienflamatuvar ve hepatoprotektif etkileriyle uzun süredir kullanılmaktadır. Bitkinin özellikle kök ve sap kısımlarından elde edilen ekstraktların içerdiği fenolik bileşikler, flavonoidler ve antrakınon türevleri, hücresel düzeyde oksidatif stresin azaltılmasında potansiyel faydalar sunmaktadır.

Bu çalışma, yüksek fruktozla indüklenen nonalkolik karaciğer yağlanması oluşturulan sıçan modelinde, *Rheum ribes* ekstraktının çeşitli biyokimyasal parametreler (AST, ALT, trigliserid, yağ asitleri, MDA, total kolesterol vb.) üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Bu sayede, hem ılgın bitkisinin olası hepatoprotektif etkileri değerlendirilmiş olacak, hem de alternatif tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacak bilimsel bir zemin oluşturulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

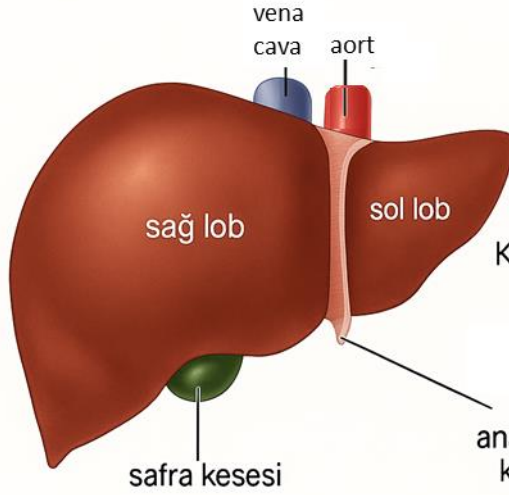
2.1. Karaciğer

Karaciğer, insan vücudunun en büyük iç organı olmasının yanı sıra, aynı zamanda en büyük ekzokrin ve endokrin bezdir. Ortalama 1400–1700 gram ağırlığındaki karaciğer, yetişkin bir bireyin vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır. Üçgenimsi morfolojik yapıya sahip olup, dış görünümü pembemsi kahverengi renktedir. Karın boşluğunun sağ üst kısmında, diyaframın hemen altında yerleşen karaciğer; mide, duodenum, sağ böbrek ve özafagus ile komşudur ve büyük ölçüde göğüs kafesi tarafından korunmaktadır. Ayrıca metabolizma, detoksifikasyon, safra üretimi, protein sentezi, enerji depolanması ve homeostazın sağlanması gibi çok sayıda yaşamsal fonksiyonun merkezinde yer alır [1,2].

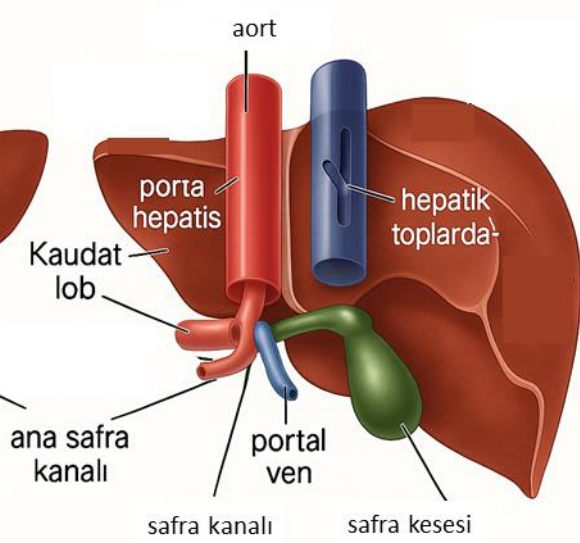
2.1.1. Karaciğerin yapısı

Morfolojik olarak sağ (lobus hepatis dexter) ve sol (lobus hepatis sinister) olmak üzere iki ana lobdan oluşur. Sağ lob, sol loba göre yaklaşık altı kat daha büyüktür. Diyaframa bakan yüzeyi (facia diaphragmatica) konveks, viseral organlara bakan yüzeyi (facia viseralis) ise konkav yapıdadır. Dış yüzeyi, visseral periton olarak bilinen tek katlı yassı epitelle kaplıdır. Bu peritonun altında yer alan ve kollajen ile elastik liflerce zengin olan bağ dokusu tabakası “Glisson kapsülü” olarak adlandırılır. Karaciğerin mikroskobik yapısında başlıca hepatositler (karaciğer parankim hücreleri), endotel hücreleri, Kupffer hücreleri (karaciğer makrofajları), Ito hücreleri (hepatic stellate hücreler), sinüzoidler ve Disse aralıkları yer alır [3,4]. Disse aralıkları, sinüzoidleri çevreleyen ve hepatositlerin mikrovilluslu yüzeyiyle kan arasında madde alışverişine olanak tanıyan boşluklardır.

ön görünüm



arka görünüm



Görsel 2.1. Karaciğerin ön (ventral) ve arka (dorsal) görünümü Hightower, 2025'ten revize edilmiştir [5].

2.1.1.1. Karaciğer epitel hücreleri (hepatositler)

Karaciğerdeki ana parankimal hücrelerdir ve toplam karaciğer hücresi sayısının % 60-80'ini oluşturur [6]. Hepatositler bir veya daha fazla çekirdeğe sahip olup, ortalama 20-30 μm çapında altı veya daha fazla yüzlü (polihedral) hücrelerdir. Hepatositler içerdikleri peroksizom bakımında zengin olduğundan katalaz enzimi vasıtasıyla normalde zehirli etkiye sahip olan hidrojen peroksiti oksijen ve suya ayırarak karaciğerin en önemli işlevlerinden olan detoksifikasyon olayını gerçekleştirirler. Hepatosit sitoplazmaları mitokondri ve Agranüler endoplazmik retikulum bakımından zengin olduğundan eosinofilik olarak boyanır. Hepatositlerin ömürleri yaklaşık (150 gün) beş aydır. Hepatositler safra ürettiklerinden dolayı ekzokrin, sentezlediği maddeleri kana vermesi özelliğinden dolayı ise endokrin hücre özelliği gösterirler [7]. Hepatositlerin bir diğer önemli görevi de kandan gelen maddelerin emilimi ve plazma proteinlerinin (fibrinojen, protrombin, albumin koagülasyon faktörlerinin) salgılanmasında ve kanın pıhtılaşması için elzem olan çok sayıda plazma proteinini sentezlemesidir [7].

2.1.1.2. Karaciğer endotel hücreleri

Embriyonik olarak ilk kez üçüncü haftanın başında ilk kanı ve damarları oluşturacak boşlukların etrafında bulunan mezenşim hücrelerin dış katmanından

farklılaşan anjiyoblastlardan köken alırlar [8]. Karaciğerde hepatositlerden sonra en fazla bulunan hücre tipidir ve ortalama parankimal olmayan hücrelerin yarısını oluştururlar. Karaciğer endotel hücreleri çok ince retikulum liflerinden oluşan bir bazal membran ile çevrilidir. Kanda çözünen maddelerin serbestçe, Disse aralığına ve oradan da hepatositlerin mikrovilluslu yüzeyine geçişine olanak sağlarlar [9].

2.1.1.3. Kupffer hücreleri

Karaciğer hücrelerinin % 10'unu ve vücuttaki toplam makrofajların yaklaşık %80'ini oluştururlar. Sinüzoidlerin lümenine yerleşik, kan damarları duvarına dizili veya endotelyal hücrelere yapışık olarak yer alırlar [10]. İlk kez 1876 yılında Karl Wilhelm von Kupffer isimli patoloğ araştırmacı tarafından tanımlanan kupffer hücreleri, karaciğer bağ dokusu içerisinde, özel altın klorid boya tekniği kullanılarak gösterilmiş ve yıldıza benzetildiğinden “Sternzellen” adı ile (stern; yıldız) literatüre girmiştir.

Kemik iliğinden orjinlenen kupffer hücrelerinin 1980'li yıllarda ayrıntılı tanımlanması ile bu hücrelerin karaciğerde A vitaminin depolanması ve yağ depolanması ile ilgili olduğu keşfedilmiştir. Organel düzeyinde incelendiğinde hücre içinin lizozom açısından çok yoğun olduğu görülmüş dolayısıyla hücre içi sindirim kapasitesinin yüksek düzeyde olduğu bilinmektedir. Ayrıca hücre içi Golgi kompleksi ve Granüler Endoplazmik Retikulumun çok gelişmiş olması hücrede aktif bir protein sentezi olduğunu göstermektedir [11]. Yapılan bir çalışmada fagositik özelliği iyi bilinen Kupffer hücrelerinin kanser hücrelerini de fagositte ettiği bildirilmiştir [12]. Kupffer hücreleri fagositik özelliklerinin yanı sıra hepatositler ile olan hücrelerarası haberleşme mekanizmaları ve hücrelerarası etkileşimleri açısından çok önemli hücrelerdir [12].

2.1.1.4. Karaciğer yıldız hücreleri (İto hücreleri)

Yağ depolayan hücre, liposit, Satellit Hücreleri, perisinusoidal hücre veya ito hücresi olarak da isimlendirilen bu hücreler ilk kez Karl Wilhelm von Kupffer tarafından 1876 senesinde tanımlanmış daha sonra 1951'de Japon anatomist Toshio Ito tarafından yağ depolayan hücreler olarak tanımlanmıştır [13, 14]. İto hücreleri karaciğerde, sinüzoidleri kaplayan endotelyal hücrelerden hepatosit parankimine kadar uzanan Disse boşluğunda bulunur. Karaciğer hücrelerinin %8'ini oluşturan ito hücreleri vücuttaki toplam A vitamininin (retinol) %80'ini sitoplazmik yağ damlacıkları şeklinde

depo eder [14]. İto hücreleri hücre sel strese cevaben, miyofibroblastlara farklılaşır ve kollajen ihtiva eden hücre dışı matris üretir. Bu sebepten, fibrozis oluşumunda ve müteakiben gerçekleşen siroz gelişiminde önemli rol oynarlar [15]. İto hücreleri, hücreler arası etkileşim yetenekleri sayesinde karaciğer rejenerasyonunda da önemli role sahiptirler.

2.1.2. Karaciğerin görevleri

- Safra kanalları vasıtasıyla safrayı duodenuma boşalttığından dolayı ekzokrin bez görevi görür.
- Karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesinde karaciğer çok önemli görevlere sahiptir. Glukozu, glikojen halinde depo edip, açlık durumunda ya da enerji gereksinimi olduğunda, depoladığı glikojeni parçalayarak tekrar kullanabilme özelliğinden dolayı özellikle kan şekerinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.
- Basit karbonhidratların, yağların ve aminoasitlerin glukoneogenez ile glukozu çevrildiği yerdir.
- Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili çok önemli fonksiyonları vardır. Bunlar kısaca yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, kolesterol sentezi ve depolanması, fosfolipid sentezi, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, lipoproteinlerin sentezi olarak sıralanabilir.
- Protein metabolizması açısından büyük öneme sahip olan albümin, protrombin, transferrin, fibrinojen, seruloplazmin, lipoproteinler gibi plazma proteinlerinin sentezlendiği yer karaciğerdir. Ayrıca bu molekülleri direk kana verdiği için dolayı endokrin bez görevi de görür. Aminoasitlerin deaminasyonu da karaciğerde gerçekleşir.
- Transferaz tepkimeleri sonucu oluşan ve dokular için toksik etki gösteren amonyak molekülü karaciğerde üre ve ürik aside dönüştürülerek kan Ph'nın değişmesini önler ve dokular için zararsız hale getirilir.
- Karaciğer A, D, E, K ve B12 (kobalamin) gibi vitaminlerin depo edilmesi ve Fe (demir) moleküllerinin ferritine dönüştürülerek depolanmasında görevlidir.
- Eritrositlerin (alyuvarlar) dalak tarafından parçalanması sonucu ortaya çıkan bilirubin suda çözünmediğinden albumin vasıtasıyla karaciğere taşınır. Buradaki enzimler vasıtasıyla suda çözünür hale getirilir ve tekrar dolaşıma girerek feçes yoluyla vücuttan atılır.

- Vücuda alınan alkol, ilaç vb maddelerin veya metabolik faaliyetler sonucu ortaya çıkan toksik maddelerin büyük çoğunluğunun detoksifikasyonları da yine karaciğerde gerçekleşir.
- Karaciğerin diğer bir önemli fonksiyonu da kanın filtrasyonu ve depolanmasıdır. Normalde içerdiği yaklaşık 450-500 ml'lik kana bunun yaklaşık iki katını daha ekleyebilir.

2.1.3. Karaciğerin embriyonik gelişimi

Karaciğer, embriyonik gelişim basamaklarından gastrulasyon evresinde gelişen üç katmandan biri olan endoderm tabakasından köken almaktadır [16]. Karaciğerin embriyonik gelişimini uyarıcı sinyaller, ön bağırsağa yapışık bir mezoderm olan kardiyak mezoderm ve STM'den (Septum Transversum Mezenşimden) salgılanmaktadır. Embriyonik gelişimin 21. gününde hızla çoğalan hücrelerden divertikulum hepaticum (Karaciğer tomurcuğu veya Karaciğer divertikülü) gelişir. 3. haftanın sonunda karaciğer divertikülü üzerinde biri ventralde öteki dorsalde olmak üzere iki taslak belirir. Bu taslaklardan dorsaldeki pankreası, ventraldeki ise karaciğeri oluşturur. Fetusta diğer organlara nazaran çok daha hızlı gelişen karaciğer gebeliğin 10. haftasında toplam vücut ağırlığının yaklaşık 1/10'u kadardır ve karın boşluğunun büyük kısmını kaplar.

Safra kanalı hücrelerinin ve hepatositlerin ortak bir öncü hücre olan hepatoblasttan köken aldığı daha önce yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur [17]. Hepatoblastlar olgunlaşıp çoğaldıktan sonra kolanjiositlere ve hepatositlere farklılaşmaktadır. Gebeliğin 5. haftasından itibaren sinüzoidal farklılaşmalar gerçekleşmeye başlar. Karaciğer divertikülü kendi içinde loblara ayrılır. Umbilikal ven, ductus venosus'a, vitelin ven ise portal vene dönüşür. Bunu hepatoblastların hepatositler ile safra sistemini oluşturacak epitel hücrelere farklılaşması takip eder. Hematopoietik aktiviteler, gebeliğin 7. ayından sonra giderek azalır ve doğumda karaciğerin ağırlığı toplam vücut ağırlığının % 5'i kadardır [18].

2.1.4. Karaciğerin histolojisi

Diğer pek çok organ gibi karaciğerde en dışta visseral periton denilen mezotelium ve hemen altındaki ince bağ dokusundan oluşan, organa iyice yapışan bir tabakayla örtülüdür. Visseral peritonun hemen altında sıkı bağ dokusundan oluşan,

kolajen ve elastik lif bakımından yoğun olan ve Glisson kapsülü adı verilen fibröz bir kapsülle örtülüdür [19, 20]. Karaciğerin en küçük morfolojik yapıları veya fonksiyonel birimleri olarak bilinen klasik karaciğer lobülleri (hepatik lobüller) glisson kapsülünden dallanan ince bağ dokusu uzantılarıyla oluşturulmuştur. Karaciğerin en küçük işlevsel üniteleri olan bu lobüller sayıları bir milyonu bulan, 1-2 mm uzunluğunda ve çapları yaklaşık 0,7-2 mm olan, mikroskobik kesitlerde (hekzagonal) altıgen şeklinde görünen, polihedral (çok yüzlü) yapıdadır [19].

Karaciğer lobüllerinin merkezinde vena sentralis (sentral ven), birleşim noktalarında hepatik arter, portal ven ve safra kanallarını içeren Kiernan aralığı veya Glisson üçgeni adlarıyla bilinen portal alanlar bulunur [20,21]. Portal alanda yer alan hepatik arter, portal ven ve safra kanallarını içeren bölgeye Portal triad adı da verilir. Bu üçlü damar sisteminde portal ven duvarı ince ve çapı en büyük olanıdır. Hepatik arter ise portal ven'e göre daha kalın duvarlı ve nispeten daha küçük çaplıdır. Safra kanalı sahip olduğu tek katlı kübik epiteli ile belirgin şekilde ayırt edilir ve ayrıca portal alanda bu üçüne ilaveten sinir fibrilleri ve lenf damarı da bulunur [22]. Fonksiyonel olarak karaciğer lobülleri klasik karaciğer lobülü, portal lobül ve karaciğer asinüsü olmak üzere 3 kısımda incelenir.

2.1.4.1. Klasik karaciğer lobülü

Mikroskobik incelemelerde kolayca görülebilen düzgün altıgen şeklide (heksagonal) komşu lobüllerle sınırları belirgin şekilde ayrılan yapılardır. Ortasında (vena sentralis) sentral ven belirgindir ve köşelerde gevşek bağ dokusu yapısında olan ve sayıları lobül başına 5-6 adet olan portal alanlar kolayca görülebilir. Klasik karaciğer lobüllerinin çapları yaklaşık 0,7 X 2,0 mm olduğundan histolojik açıdan incelenmesi oldukça kolaydır. Klasik karaciğer lobülünde, kan akımı yönü portal alandan sinüzoidler vasıtasıyla ortadaki santral vene doğru iken, safra akımı ise sentralden perifere doğrudur [23].

2.1.4.2. Portal lobül

Merkezinde bir portal alan bulunan ve komşu olan üç adet klasik karaciğer lobülünün sentral venlerinin birleştirilmesiyle oluşan üçgen şeklindeki karaciğer kısmıdır. Hepatik arter, portal ven ve safra kanalları bakımından zengin, bağ dokusu yapısında olan portal alanlar merkezinde bulunduğu için ve safra salınımının

gerçekleştiği bölge olduğundan dolayı karaciğerin ekzokrin bez olduğunun temel göstergesi bu portal lobüldür. Portal lobüllerde klasik lobülün tersine safra periferden merkeze doğru akar [23].

2.1.4.3. Portal asinüs

Rappaport asinüsü, hepatik asinüs veya karaciğer asinüsü olarak ta isimlendirilen bu bölge komşu iki klasik lobülün sentral venleri ve iki portal alanın birleştirilmesiyle oluşturulan eşkenar dörtgen (baklava dilimi) şeklindeki karaciğer kısmıdır. Portal asinüsün yapısında bulunan hücreler işlevlerine ve portal alana olan yakınlıklarına göre zon 1 (periferik zon) , zon 2 (ara zon) ve zon 3 (sentral zon) olmak üzere 3 bölgeye ayrılırlar. Farklı zonlarda, farklı metabolik işlevler gerçekleştiğinden hücrelerdeki enzim aktivitesi, organel sayısı ve boyutu değişkenlik gösterir [23].

2.1.4.3.1. Periferik zon

Hücreler, kan damarlarına en yakın olanlar olduğundan kan akışındaki değişikliklerinden en çok etkilenen hücrelerdir. Bu sebepten kandaki glukojen, oksijen besinler ve toksinlerle ilk karşılaşan hücrelerdir. Dolayısıyla glukozun en fazla depo edildiği zon olmakla birlikte kana ilk glukozu veren hücrelerin bulunduğu bölgedir. Ayrıca oksijen bakımından en zengin kanın bulunduğu zon olduğundan metabolik faaliyetlerden ilk ve en fazla etkilenen hücreler bu bölgeye bulunurlar. Ayrıca bu zon glikoneogenezde daha aktif olduğundan bu hücreler daha fazla alkalen fosfataz ve transaminaz enzimi içerir [23].

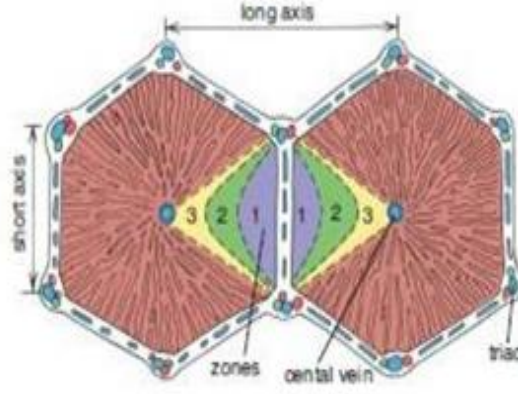
2.1.4.3.2. Ara zon

Sınırları tam olarak belirlenemeyen periferik zon ve sentral zon arasındaki karaciğer kısmıdır. Bu kısımdaki hücreler besin ve oksijen bakımından daha fakirdir ve metabolik faaliyetlerden daha az etkilenirler.

2.1.4.3.3. Sentral zon

Sentral ven'e en yakın bölge olduğundan sentral zon olarak isimlendirilen bu bölgedeki hücreler portal ven kanı ile en son etkileşen hücrelerdir. Detoksifikasyon, glikoliz, lipogenez, glikojen sentezi, ilaçların biyotransformasyonu ve glutamin oluşumu gibi metabolik olaylar bu bölgede yoğun biçimde gerçekleştiğinden bu

hücrelerin enzim aktivitesi de en yüksek seviyededir. Yapılan bilimsel çalışmalar karaciğer yağlanması buradan başladığını ve yağlanmanın sentral zon, ara zon ve periferik zon yönünde ilerlediğini göstermiştir. Yine bu zondaki hücreler safra tıkanmasına ve toksisiteye en son tepki gösterenlerdir [23].



Görsel 2.2. Karaciğer asinüsünün yapısı ve zonlanma bölgeleri [23].

2.1.5. Karaciğerin fizyolojisi

Yaklaşık 240 milyar hücreden oluşan karaciğer insan vücudunun en büyük iç organı fizyolojik açıdan da insan vücudunun en kompleks organlarından biridir ve yokluğunda vücut yaşam fonksiyonlarını maksimum bir gün devam ettirebilir.

2.1.5.1. Karaciğerin karbonhidrat metabolizması

İnsan vücudunda gereksinim duyulan enerjinin yaklaşık % 50-55'i karbohidratlar tarafından sağlanır. Karbohidratların sindirimi ağızda başlar ve gastrointestinal sistemde monosakkaritlere yıkılana kadar devam eder. Glikoliz, sitrik asit döngüsü ve pentoz fosfat yolu ile monosakkaritler enerji gereksinimi olan hücrelere verilir. Enerji gereksinimi olmadığı durumlarda ise kas hücreleri ve karaciğer hepatositlerinin agranüler endoplazmik retikulumunda glikojen şeklinde depo edilirler. Ancak kaslardaki glikojen enerji ihtiyacını karşılamak için sadece kaslarda kullanılır. Fakat karaciğerde depo edilen glikojen glukoz-6-fosfataz enzimi ile fosfat grubu ayrılarak glukozla dönüştürülüp kan vasıtası ile taşınarak glukoz ihtiyacı olan hemen her yerde kullanılır. Galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi ve glukozunda diğer monosakkaridlere ve yağa dönüştürülmesi de yine karaciğerde gerçekleşir.

Karaciğerin karbohidrat metabolizması ile ilgili bir diğer önemli görevi de glukoneogenezdir. Glukoneogenez diyetle alınan karbohidratların yetersiz kaldığı durumlarda gliserol, glikoprotein, glikolipit, propiyonat, laktat gibi karbohidrat olmayan organik bileşiklerden glukoz sentezlemesidir. Kan şekerinin düzenlenmesi de insülin ve glukagon hormonlarının aktivitesine bağlı olarak karaciğerde gerçekleşir [23, 24].

2.1.5.2. Karaciğerin lipid metabolizması

Karaciğer, oldukça kompleks olmasına rağmen muntazam bir biçimde düzenlenmiş biyokimyasal süreçler, sinyal mekanizmaları ve hücresel yollar vasıtasıyla lipid homeostazisini denetleyen merkezi organdır. Karaciğerin lipid metabolizmasındaki temel görevi lipogenezdir. lipogenez temel organik bileşiklerden yağların yapı taşı olan yağ asitlerinin sentezlenmesidir. Bunun yanında önemli bir diğer görevi yağların çözünür hale gelmesini ve kan vasıtasıyla hücrelere kadar taşınmasını sağlayan moleküller olan lipoproteinlerin ve bunların protein kısmı olan apolipoproteinlerin sentezinde yine karaciğerde gerçekleşmesidir. Lipoproteinler yoğunluk farkına göre şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere beş ana sınıfa ayrılırlar. Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili bir diğer görevi de kolesterolün yaklaşık % 80'inin, büyük miktarda fosfolipid ve hepatositlerde trigliserit sentezini gerçekleştirmesidir [25-26].

2.1.5.3. Karaciğerin protein metabolizması

Karaciğer karbonhidrat ve yağ metabolizmasında olduğu gibi protein ve aminoasitlerin sentezinde ve metabolizmasında da merkezi role sahiptir. Karaciğer protein metabolizmasında dört temel görevi yerine getirir: bunlardan ilk ve en önemlisi plazma proteinleri, taşıma proteinleri, bağlanma proteinleri ve homeostaz proteinlerini kapsayan geniş spektrumda protein sentezini gerçekleştirmesidir. Karaciğerde sentezlenen başlıca proteinler albümin, protrombin, antitrombin III, globulin, seruloplazmin, fibrinojen, transferrin ve haptoglobulindir. Karaciğer günde ortalama 30-60 gram hepatik plazma proteini sentezler ve bunların % 80'den fazlasını sistemik dolaşıma aktarır. Karaciğerin bir diğer önemli görevi amino asitlerin sentezi ve birbirine dönüştürülmesidir. Karaciğer esansiyel olmayan bütün amino asitleri sentezleme yeteneğine sahiptir.

Karaciğerin diğer bir görevi amino asitlerin deaminasyonunu gerçekleştirmesidir. Ayrıca transferaz tepkimeleri ve deaminasyon sonucu ortaya çıkan ve canlı için zehirli bir etkiye sahip olan amonyağın üre sentezi yoluyla vücuttan atılmasını sağlayan yine karaciğerdir. Üre sentezinin gerçekleştiği yer karaciğer hepatositleridir [27,28].

2.1.5.4. Karaciğerin diğer metabolik işlevleri

Karaciğerin fizyolojik olarak en önemli işlevlerinden biri lipidlerin emilmesine ve sindirilmesine yardımcı olan bununla birlikte, böbrekler tarafından atılmayan maddelerin feçes yoluyla atılmasını sağlayan safranin karaciğer hepatositlerinde günde 250-1000ml kadar üretilmesidir [29].

Karaciğerin bir diğer metabolik fonksiyonu ortalama ömrü 120 gün olan ve bu sürenin sonunda dalak tarafından parçalanan eritrositlerin içerisindeki hem molekülünün bilirubine dönüşmesi sonucu oluşan ve kısmen toksik olan bilirubinin metabolik faaliyetler sonucu vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Ayrıca alkol, ilaç, hormon ve metabolik fonksiyonlar sonucu oluşan amonyak benzeri toksik maddelerin detoksifikasyonu da yine oksiredüktazlar ve transferazlar gibi enzimler vasıtasıyla karaciğerde gerçekleşmektedir. Demir, bakır, retinol (A vitamini), D, E, K ve B₁₂, vitaminlerinin depo edilip kullanılması da karaciğerin metabolik işlevleri arasındadır. Karaciğerde bulunan doku yerleşik makrofajlar olan Kupffer hücreleri humoral bağışıklık ve antikor oluşumunda görev alırlar.

2.1.6 Karaciğer hastalıkları

Karaciğer hastalıkları başta viral hepatitler olmak üzere alkollü ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalıkları, hepatik siroz, Hepatosellüler Karsinom (karaciğer kanseri), Karaciğer Kistleri, Wilson Hastalığı, Reye Sendromu, Kalıtsal Hemokromatozis gibi geniş bir yelpaze içerisinde yer almaktadır.

Hepatit veya halk arasında bilinen adıyla sarılık hastalığı genellikle idrarda koyulaşma, özellikle ciltte ve gözlerde sararma ile karakteristik viral karaciğer hastalığıdır. Hepatit A,B,C,D ve E olmak üzere 5 tip bilindik hepatit virüsü mevcut olup bunlar her ne kadar benzer hastalık belirtileri gösterebilir bulaşma yolları ve karaciğerde sebep oldukları hasar açısından farklılıklar içerirler. Viral hepatit enfeksiyonları tedavi edilmemesi durumunda çoklu organ yetmezliği ve hatta siroza kadar ilerleyebilir.

Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AYKH) uzun süreli (5 yıldan daha fazla) ve yüksek ölçekli (erkeklerde günlük 30 gramdan, kadınlarda günlük 20 gramdan daha fazla) alkol tüketiminden kaynaklanan ve HCC'ye kadar ilerleyen karaciğer hastalığıdır [30].

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (AOYKH) alkol dışı sebeplerden (ki bunların başında sedenter yaşam tarzı ve aşırı fruktoz şurubu içeren içeceklerin tüketilmesi gelir) karaciğer hepatositlerinde % 5'den daha fazla yağ birikmesiyle karakterize olan karaciğer hastalığıdır [31]. Hepatik siroz karaciğer yağlanmasına ek olarak fibroz oluşumu ve anormal nodüler yapının oluşmasıyla karakteristik karaciğer hastalığıdır. Hepatosellüler karsinoma karaciğer yağlanmasına ek olarak hepatit B, hepatit C, obezite, diabetes mellitus ve metabolik sendromun eşliğinde ortaya çıkan tüm karaciğer kanserlerinin % 90'ını oluşturan oldukça agresif ve kötü huylu bir kanser türüdür. Dünya genelinde yaygınlık bakımından 5. Sırada olup kanser kaynaklı ölümler listesinde 4. sırada yer almaktadır [32].

Doğumdan itibaren kendiliğinden gelişen ya da geçirilen enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan karaciğer kistleri yayılma eğiliminde olmadıkları için genellikle tedavi gerektirmez. Wilson hastalığı 13. Kromozomda yer alan ATP7B adındaki özel bir genin işlevini yerine getirememesinden kaynaklanan ve sonuç olarak karaciğerde aşırı bakır birikmesi sonucu oluşan kalıtsal bir karaciğer hastalığıdır. Bu gen fazla bakırın karaciğerden atılımını kontrol eder [33]. Reye sendromu genellikle 20 yaş altındaki bireylerde nadiren görülen, karaciğer ve beyinde kalıcı hasara neden olan ciddi bir karaciğer hastalığıdır.

2.2. Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)

Sağlıklı normal bir insanın karaciğerinde az miktarda yağ bulunur. Karaciğer hepatosit hücrelerinin sitoplazmasında olması gerekenden daha fazla miktarda lipid damlacıkları birikmesi ve depolanması durumu karaciğer yağlanması olarak adlandırılır. Karaciğer yağlanması basit yağlanma (steatoz) ile başlayan daha sonra Non-Alkolik Steatohepatitis (NASH), Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), siroz ve hepatocellular karsinomada (HCC) denilen karaciğer kanserine kadar ilerleyen ve çoğunlukla ölümle sonuçlanan hastalık sürecinin ilk basamağıdır. Karaciğer yağlanmasından bahsedebilmek için karaciğerde biriken lipid miktarının total karaciğer ağırlığının % 5'inden daha fazla ve trigliserit miktarında % 2'sinden daha fazla olması gerekir [34].

İnsanlarda karaciğer yağlanması genel olarak iki şekilde oluşur. Bunlardan ilki uzun süreli ve düzenli olarak alkol kullanan bireylerde oluşan alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AYKH), ikincisi ise alkolden bağımsız genellikle beslenmede aşırı yağ ve fruktoz tüketimi ve sedanter yaşam tarzına bağlı olarak gelişen alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (AOYKH)'dır. Özellikle karbonhidrat ağırlıklı yüksek kalorili diyetle beslenme, fruktoz içerikli içeceklerin aşırı tüketilmesi ve bununla birlikte yetersiz fiziksel aktivitenin olması dolayısıyla alınan kaloringin harcanamaması gibi sağlıksız bir yaşam tarzı NAFLD'nin oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

NAFLD terimi ilk olarak Jurgen ludwig (1980) tarafından ortaya atılmıştır. Bu terim aslında alkol alımı dışındaki nedenlerden kaynaklanan karaciğer yağlanması ve yağlanmaya ek olarak inflamasyon meydana gelmesi sonucu oluşan NASH'ı içermektedir [35]. Günümüzde yapılan bilimsel çalışmaların bazılarında NAFLD yerine MASLD (Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı) tabiri daha sık kullanılmaya başlanmıştır. MASLD de NAFLD gibi düzenli ve aşırı alkol kullanılması harici karaciğerde aşırı miktarda yağ birikmesi sonucu oluşan multifaktöriyel kronik bir durumdur [36].

NAFLD yağlanma, inflamasyon ve NASH'ı kapsayan genel kavramdır bu sebepten NAFLD oluşumunun ilk basamağı steatoz denilen basit karaciğer yağlanmasıdır. Steatoz karaciğerde yağlanmadan etkilenen hepatositlerin sayısına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Eğer hepatositlerin % 33'ünden daha azı etkilenmişse hafif, % 33'ü ile % 66'sı arası etkilenmişse orta, % 66'sından daha fazlası etkilenmişse şiddetli steatoz söz konusudur [37]. Karaciğerdeki steatoza ek olarak inflamasyon ve balonlaşma gözlemlenirse NASH tanısı konur. Günümüzde NASH'ı tanımlamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiş olsada kesin emin olmak için hala biyopsi yöntemi kullanılmaktadır.

Günümüzde NAFLD için dünya üzerindeki herhangi bir sağlık örgütü tarafından onaylanmış bir ilaç tedavisi hala mevcut değildir. Bununla birlikte NAFLD geri dönüşümü olan bir süreçtir. Düzenli ve dengeli beslenme (bol meyve, sebze tüketimi, yağsız protein bakımından zengin diyet, zeytinyağı, balık yağı gibi sağlıklı yağların kullanılması, tam tahıl tüketimi) buna ek olarak fiziksel aktivitelerin artırılmasına bağlı olarak vücut ağırlığının % 5'i ile % 10'u kadar kilo kaybı sonucunda NAFLD gerileyebilir [38].

2.2.1 NAFLD etiyolojisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hepatositlerde anormal derecede lipid birikimi ile karakterize edilen, alkol tüketimine bağlı olmayan en yaygın karaciğer hastalıklarından biridir. NAFLD; basit steatozdan (non-alkoholic fatty liver, NAFL) non-alkolik steatohepatit'e (non-alkoholic steatohepatitis, NASH), fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi daha ileri evrelere kadar uzanan geniş bir histopatolojik spektrumda incelenmektedir. Hastalığın prevalansı özellikle obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun artışı ile birlikte küresel ölçekte ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir [39].

NAFLD'nin etiyolojisi multifaktöriyel bir yapıya sahiptir ve genetik, çevresel, hormonal ve metabolik faktörlerin etkileşimi ile şekillenir. Etiyopatogeneizde en sık kabul gören model, “çok vuruş hipotezi (multiple-hit hypothesis)” olarak bilinir [40]. Bu modele göre ilk “vuruş” hepatik lipid birikimidir (steatoz) ve bu birikim sıklıkla insülin direnci, artmış serbest yağ asidi akışı, aşırı kalori alımı ve adipoz dokunun disfonksiyonu ile ilişkilidir. Lipid birikimi, hepatositleri oksidatif strese ve mitokondriyal disfonksiyona karşı daha hassas hale getirerek inflamasyon, apoptoz ve fibrojeniz gibi ikinci vuruşların zeminini hazırlar [39, 41].

İnsülin direnci, NAFLD etiyolojisinin merkezinde yer alır. Kas, karaciğer ve adipoz dokularda insülinin etkisiz hale gelmesi sonucu artan lipoliz, serbest yağ asidi (FFA) düzeylerini yükselterek hepatik trigliserid birikimini artırır. Aynı zamanda hepatik de novo lipogenez de hızlanır. Bu durum, hepatosit içi lipid yükünü artırarak lipotoksiteye neden olur. Lipotoksik lipid türleri (örn. seramidler, diasilgliseroller), hücrel stres yanıtlarını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımına ve hücre ölümüne yol açar [41, 42].

İkinci vuruşlar arasında; oksidatif stres, sitokin/kemokin salınımı, mitokondriyal hasar, endoplazmik retikulum stresi ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis yer almaktadır. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesi sonucu hücre içi lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hepatosit hasarına neden olur. Mitokondriyal disfonksiyon ise hem enerji üretiminde bozulmaya hem de ROS üretiminin artmasına yol açar.

NAFLD gelişiminde genetik yatkınlık da önemlidir. PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing 3) ve TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) gibi genlerdeki polimorfizmler, hepatik yağ birikimi ve fibroz gelişiminde

rol oynamaktadır [41, 42]. Ayrıca diyetle aşırı fruktoz alımı gibi çevresel faktörlerin de hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerinde belirgin etkileri bulunmaktadır [43].

Sonuç olarak, NAFLD gelişimi tek bir nedene indirgenemeyecek kadar karmaşık bir süreçtir. İnsülin direnci, genetik faktörler, lipid metabolizması bozuklukları ve inflamatuvar süreçler bu hastalığın temel patofizyolojik mekanizmalarını oluşturmaktadır. Bu sebeple tedavi stratejileri de genellikle çok bileşenli yaklaşımlar üzerine kurulmakta; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik ajanlar ve bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşikler gibi farklı müdahale yolları araştırılmaktadır.

2.2.2 NAFLD epidemiyolojisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde alkol kullanımına bağlı olmaksızın gelişen steatoz (yağlanma) ile karakterize edilen, dünya genelinde en yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir [44]. NAFLD, yalnızca karaciğer sağlığı açısından değil, kardiyometabolik hastalıklar ve malignitelerle olan ilişkisi nedeniyle de küresel halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır [44].

Son yirmi yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, NAFLD'nin görülme sıklığında belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Küresel düzeyde NAFLD prevalansı yetişkinlerde yaklaşık %25 olarak bildirilmektedir; ancak bu oran coğrafi bölgelere, yaşam tarzı farklılıklarına ve etnik kökene bağlı olarak % 13 ila % 42 arasında değişmektedir [45]. En yüksek prevalans Güney Amerika (% 31) ve Orta Doğu (% 32) gibi bölgelerde gözlemlenirken, en düşük oranlar Afrika kıtasında (% 13) rapor edilmiştir [45, 46].

NAFLD özellikle obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendrom ile güçlü ilişkilidir. Bu nedenle, bu hastalık gruplarında NAFLD görülme oranı genel popülasyona göre daha yüksektir. Tip 2 diyabetli bireylerde NAFLD prevalansı % 55–70 arasında, morbid obez bireylerde ise % 90'a kadar çıkabilmektedir [47]. Ayrıca, NAFLD'nin daha ileri formu olan non-alkolik steatohepatit (NASH) ise genel popülasyonda yaklaşık % 1.5–6.5 oranında görülmekte olup, bu alt grup hastalar ilerleyici fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) açısından daha yüksek risk taşımaktadır [48].

Cinsiyet açısından bakıldığında, premenopozal dönemde kadınlarda NAFLD prevalansı erkeklere göre daha düşüktür; ancak menopoza sonrası dönemde bu fark azalarak eşitlenmekte veya kadın lehine değişmektedir. Yaş faktörü de belirleyici olup,

40 yaş üzeri bireylerde hastalık sıklığı anlamlı biçimde artmaktadır. Çocukluk çağında da NAFLD giderek daha sık rapor edilmekte olup, özellikle obez çocuklarda % 10–20’yi bulan prevalans oranları bildirilmektedir[49].

Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise NAFLD sıklığı giderek artmakta olup, bazı şehir temelli taramalarda erişkinlerde % 30’un üzerine çıkan oranlar bildirilmiştir [49]. Özellikle Batı tipi diyetin yaygınlaşması, hareketsiz yaşam tarzı ve şekerli içecek tüketiminin artışı, ülkemizde de bu hastalığın halk sağlığı açısından önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak, NAFLD günümüzde sadece gelişmiş ülkeleri değil, gelişmekte olan ülkeleri de etkileyen, yaygınlığı giderek artan ve ciddi sonuçlar doğurabilecek sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bu durum, hem koruyucu sağlık stratejilerinin geliştirilmesini hem de farmakolojik olmayan alternatif tedavi yaklaşımlarının araştırılmasını önemli kılmaktadır.

2.2.3 NAFLD prevalansı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya genelinde artan bir sıklıkla karşımıza çıkan, en yaygın karaciğer hastalığıdır. Giderek artan obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet prevalansı ile doğrudan ilişkilidir. Güncel epidemiyolojik veriler, dünya genelinde yetişkin popülasyonda NAFLD prevalansının yaklaşık % 25 civarında olduğunu ortaya koymaktadır [50]. Bu oran, bazı coğrafi bölgelerde daha da yüksektir; Güney Amerika (% 30–35) ve Orta Doğu (% 32–40) gibi bölgeler en yüksek oranlara sahiptir. Buna karşılık Afrika’da prevalans % 13 civarındadır [51].

NAFLD prevalansı, yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerden de etkilenmektedir. Hastalık erkeklerde daha sık görülse de, postmenopozal dönemdeki kadınlarda oran erkeklerle benzer seviyelere ulaşmaktadır. Ayrıca 50 yaş üzerindeki bireylerde, daha genç yaş gruplarına kıyasla NAFLD gelişme riski belirgin ölçüde artmaktadır [50].

Özellikle tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklara sahip bireylerde NAFLD riski daha yüksektir. Tip 2 diyabet hastalarında NAFLD prevalansı % 60–70’e kadar çıkabilmektedir. Aynı şekilde, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 olan obez bireylerde bu oran % 75–90 arasında değişmektedir [52]. Bu durum, NAFLD’nin yalnızca bir karaciğer hastalığı değil, sistemik bir metabolik sendromun parçası olduğunu göstermektedir.

Türkiye’de yapılan sınırlı sayıda çalışmada da NAFLD prevalansının önemli boyutlara ulaştığı görülmektedir. Sağlıklı bireylerde yapılan taramalarda karaciğer yağlanması oranı % 30’un üzerinde bildirilmiştir. Bu durum, ülkemizde Batı tipi beslenme alışkanlıklarının artması, fiziksel aktivite düzeyinin azalması ve fruktoz içeren gıdaların yaygınlaşmasıyla ilişkilidir. NAFLD'nin artan prevalansı, halk sağlığı politikalarında daha güçlü önlemler alınmasını gerekli kılmaktadır.

2.2.4 NAFLD patogenezi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) gelişim süreci oldukça karmaşıktır ve birden fazla hücresel, moleküler ve çevresel etmenin etkileşimi ile şekillenir. Başlangıçta “çift vuruş hipotezi (two-hit hypothesis)”, NAFLD’nin patogenezi için öne sürülmüş; ilk vuruşun hepatik yağlanma, ikinci vuruşun ise oksidatif stres, inflamasyon ve hücre hasarı olduğu kabul edilmiştir. Ancak bu model zamanla yetersiz bulunmuş ve yerini daha güncel olan “çoklu vuruş hipotezi (multiple-hit hypothesis)” almıştır [53].

Çoklu vuruş hipotezine göre, NAFLD’nin gelişiminde birden fazla faktör aynı anda etki göstermektedir. İnsülin direnci, bu patofizyolojik süreçte merkezi bir rol oynar. Direnç geliştiğinde, adipoz dokudan artan miktarda serbest yağ asidi (FFA) salınımı hepatositlere taşınır. Aynı zamanda de novo lipogenez artar ve hepatik trigliserid birikimi meydana gelir. Artan lipid yükü hepatositlerde lipotoksite oluşturarak endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar sinyalleri tetikler [54].

Oksidatif stres, NAFLD patogenezinde anahtar bir rol üstlenmektedir. Serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu sırasında reaktif oksijen türleri (ROS) artar ve lipid peroksidasyonu ile hücre zarlarında hasara neden olur. Ayrıca, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6) ve kemokinlerin salınımı, lokal ve sistemik inflamatuvar süreci yoğunlaştırır. Bu inflamasyon ilerleyici fibrozis, non-alkolik steatohepatit (NASH) ve nihayetinde siroz gelişimini kolaylaştırır [55].

Ayrıca, son yıllarda bağırsak-liver aksı, intestinal mikrobiyota değişiklikleri ve metabolitlerinin (örn. lipopolisakkaritler) karaciğer üzerindeki etkileri de patogeneзде önemli birer faktör olarak tanımlanmıştır. Disbiyoz, barsak geçirgenliğini artırarak endotoksinlerin portal dolaşıma geçişine neden olur ve bu durum karaciğerde toll-like reseptör (TLR) aktivasyonları yoluyla inflamasyonu şiddetlendirir.

NAFLD patogenezi, birbiriyle etkileşimli çok sayıda sürecin eş zamanlı işlediği çok faktörlü bir dinamiğe sahiptir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi ve tedavisinde tek bir hedef yerine çoklu moleküler yolları hedef alan stratejiler üzerinde durulmaktadır.

2.2.5 NAFLD histopatolojisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), histopatolojik olarak oldukça geniş bir spektrumda değerlendirilir. Bu spektrum, basit steatozdan (yalnızca yağ birikimi), inflamasyon ve hücresel hasarın da eşlik ettiği non-alkolik steatohepatit (NASH)'e kadar uzanır. NAFLD tanısında histopatolojik inceleme, özellikle NASH'ın ayırt edilmesi ve fibrozis evrelemesinin yapılması açısından kritik bir öneme sahiptir.

NAFLD'de gözlenen temel histolojik bulgular; makroveziküler steatoz, hepatoselüler balonlaşma, lobüler inflamasyon, Mallory-Denk cisimcikleri, perisinüzoidal fibrozis, ve ilerleyen olgularda bridging fibrozis ve sirozdur. Steatoz genellikle makroveziküler formdadır ve hepatositlerin % 5'inden fazlasını etkilediğinde patolojik kabul edilir. Mikroskopik olarak, yağ vakuelleri sitoplazmada büyük, yuvarlak boşluklar şeklinde görülür [56].

Balonlaşma dejenerasyonu, NASH'e özgü bir bulgudur ve hücresel hasarın göstergesidir. Bu durum, hepatositlerin şişmesi, sitoplazmalarının açık renkli görünmesi ve çekirdeklerinin perifere itilmesi ile karakterizedir. Balonlaşma, sıklıkla Mallory-Denk cisimcikleri adı verilen eozinofilik agregatlarla birlikte izlenebilir. Lobüler inflamasyon, genellikle lenfosit ağırlıklı olup, portaller arası alanda değil, lobül içinde dağılmış şekilde görülür [57].

Fibrozis, NAFLD'nin ilerleyici karakterini belirleyen en kritik histolojik değişikliklerdir. NASH ile ilişkili fibrozis genellikle perisinüzoidal ve perivenüler bölgelerde başlar. Erken evrelerde Disse aralığında yer alan sinüzoidal fibrozis, ilerleyici olgularda septal ve bridging fibrozis şeklinde karaciğer lobül yapısını bozar ve siroza kadar ilerleyebilir [57].

NAFLD'nin histopatolojik sınıflandırılması için en yaygın kullanılan sistem, Brunt sınıflandırmasıdır. Bu sistemde:

- **Grade** (derece), inflamasyon ve balonlaşmanın şiddetine göre belirlenirken,
- **Stage** (evre), fibrozis yaygınlığına göre 0'dan 4'e kadar derecelendirilir [58].

Basit steatozda fibrozis görülmeyebilir ve klinik olarak benign seyredebilirken, NASH'li olgularda fibrozis ilerleme potansiyeli taşıdığından uzun dönem takibi

gerektirir. Bu nedenle, biyopsi ile yapılan histopatolojik değerlendirme, hem tanı hem de prognoz açısından belirleyicidir.

2.2.6 Fruktoz ile NAFLD oluşturulması

Son yıllarda fruktoz tüketiminin artışı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. Özellikle yüksek fruktoz içeren diyetlerin, deneysel modellerde NAFLD patogenezi taklit eden karaciğer yağlanması, inflamasyon ve oksidatif stres gibi belirtilere yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle fruktoz, hem insanlarda hastalık sürecini açıklamada hem de hayvan modellerinde NAFLD oluşturmak amacıyla sıkça tercih edilmektedir [59].

Fruktoz metabolizması, glukozdan farklı olarak insülin bağımsız bir şekilde gerçekleşir ve karaciğerde hızla trigliserid sentezine yönlendirilir. Karaciğer hücrelerinde fruktozun aşırı metabolizması, de novo lipogenezi (DNL) artırır ve bu da hepatositlerde lipid birikimine neden olur. Aynı zamanda fruktoz, AMP'yi tüketerek ATP seviyelerinde azalmaya yol açar ve bu durum ürik asit üretimini tetikler. Ürik asit, oksidatif stresin artmasına ve mitokondriyal disfonksiyona katkıda bulunur [60].

Deneysel çalışmalarda fruktoz genellikle içme suyuna belirli oranlarda genellikle % 10–30 oranında katılarak hayvanlara verilir. Bu uygulama, birkaç hafta içinde hepatik steatozun gelişmesini sağlar. Ayrıca fruktozla beslenen hayvanlarda insülin direnci, düşük glutatyon düzeyleri, artmış TNF- α salınımı ve lipid peroksidasyonu gibi NAFLD'nin biyokimyasal belirteçlerine rastlanmaktadır [61].

Fruktozun NAFLD oluşturmada etkili olmasının bir diğer nedeni de bağırsak geçirgenliğini artırarak endotoksinlerin portal dolaşıma geçişini kolaylaştırmasıdır. Bu durum, Toll-like reseptör (TLR-4) aracılığıyla karaciğer inflamasyonunu tetikleyen bir mekanizmadır. Bu bulgular, fruktozun NAFLD patogeneziindeki çok yönlü etkisini ortaya koymakta ve fruktozla oluşturulmuş deneysel modellerin, insan hastalığına yakın sonuçlar verdiğini desteklemektedir [62].

Fruktoz ile yapılan bir çalışmada % 30'luk fruktozun 4 hafta boyunca erkek sprague dawley sıçanlara verilmesi sonucunda karaciğer zedelenmesi ve steatozis oluşturulmuştur. Karaciğer trigliserit ve kolesterol düzeyinin, karaciğer ağırlığının ve plazma glikoz düzeyinin arttığı saptanmıştır [63].

2.3. *Rheum ribes* L.

Rheum ribes L., Polygonaceae (madımgiller) familyasına ait çok yıllık bir otsu bitkidir. Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi başta olmak üzere İran, Irak ve bazı Orta Asya ülkelerinde doğal olarak yetişmektedir. Halk arasında "ışgın", "uçgun", "revas" "dağ muzı", gibi adlarla bilinmekte ve hem gıda hem de geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır [64].

Botanik olarak 1–2 metreye kadar boylanabilen bu bitkinin kökleri kazık kök yapısındadır. Büyük ve etli yapraklara sahip olan *Rheum ribes*'in sap kısımları özellikle erken ilkbaharda toplanarak çiğ ya da pişirilmiş halde tüketilir. Sapları ekşimsi bir tada sahiptir ve askorbik asit gibi antioksidan bileşenler içerdiği bilinmektedir [65].

Geleneksel kullanım açısından bakıldığında, *Rheum ribes* halk tıbbında iştah açıcı, müshil etkili, sindirim düzenleyici, ateş düşürücü ve kan temizleyici olarak kullanılmaktadır. Ayrıca özellikle karaciğer rahatsızlıklarında, safra söktürücü olarak ve metabolizmayı düzenleyici etkileri nedeniyle tercih edilmektedir [66].

Fitokimyasal analizler, bitkinin başta kök ve sap kısımlarında olmak üzere zengin bir fenolik bileşik yapısına sahip olduğunu göstermektedir. Bu bileşikler arasında antrasen türevleri (rhein, emodin), flavonoidler (quercetin, rutin), tanenler ve stilben türevleri yer almaktadır. Bu fitokimyasallar sayesinde antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, hepatoprotektif ve antikanserojen etkilere sahip olduğu bildirilmiştir [67].

Farmakolojik çalışmalar *Rheum ribes* ekstraktlarının karaciğer koruyucu etkilerini desteklemektedir. Özellikle oksidatif stresin azaltılması, lipid peroksidasyonunun baskılanması ve antioksidan enzim aktivitelerinin artırılması yönünde pozitif etkiler gösterdiği rapor edilmiştir [68]. Bu etkiler, NAFLD gibi oksidatif stres temelli hastalıklarda potansiyel terapötik bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.1 *Rheum ribes* L. sistematığı ve Türkiye'deki dağılımı

Rheum cinsi içinde yer alan türler genel olarak soğuk ve yüksek rakımlı bölgelerde yetişmeye uygundur. *Rheum ribes* de Türkiye'nin özellikle Doğu Anadolu Bölgesi gibi yüksek rakımlı alanlarında doğal olarak yetişen önemli bir temsilcidir.

Bitkinin sistematik sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Alem (Regnum): Plantae (Bitkiler)
Bölüm (Divisio): Tracheophyta (Damarlı bitkiler)
Sınıf (Classis): Magnoliopsida (İki çenekliler)
Takım (Ordo): Caryophyllales
Familiya (Familia): Polygonaceae
Cins (Genus): Rheum
Tür (Species): *Rheum ribes* L.

Bu sınıflandırmada yer alan Polygonaceae familyası, karakteristik olarak eklemli gövdeler, belirgin nodlar, genellikle alternatif yaprak dizilimi ve çoğunlukla periant yerine perigon içeren çiçek yapıları ile tanınır. Rheum cinsi ise, genellikle kalın rizomlara ve geniş yapraklara sahip olmasıyla bilinir. Özellikle kök ve sap yapıları tıbbi amaçlarla kullanılan türler arasında dikkat çekmektedir [69].

Rheum ribes, diğer bazı Rheum türlerinden morfolojik farklılıklar göstermektedir. Örneğin *Rheum palmatum* veya *Rheum officinale* gibi Çin kökenli türler tıbbi revent olarak bilinirken, *Rheum ribes* daha çok Doğu Akdeniz ve Batı Asya kökenlidir ve farklı fitokimyasal profile sahiptir [70].

Türkiye Florasında Doğal Olarak Yetişen Rheum Türleri floristik ve taksonomik araştırmalara göre şu şekildedir:

2.3.1.1. *Rheum ribes* L. Türkiye'deki dağılımı

En yaygın doğal türdür. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde (Malatya, Erzincan, Hakkâri, Van, Bitlis vb.) 1000–2800 metre rakımlarda yayılım gösterir. Halk arasında “ışgın” ya da “uçgun” adıyla bilinir. Gıda ve geleneksel tedavide yoğun kullanımı vardır.

2.3.1.2. *Rheum telianum*

Rheum telianum, 2020 yılında Adıyaman ili Kayatepe köyü civarında keşfedilmiştir [71]. Morfolojik olarak *Rheum ribes*'e benzese de yaprak, gövde ve meyve yapılarıyla ayrılır. Yalnızca Türkiye'ye özgü (endemik) bir türdür. Tür ismi, botanikçi Prof. Dr. Ahmet Zafer Tel'e ithafen verilmiştir.

Bu iki tür dışında Türkiye florasında doğal olarak yetişen başka *Rheum* türü bulunmamaktadır. Diğer türler (*R. officinale*, *R. palmatum*, vb.) ülkemizde ancak süs bitkisi ya da farmakolojik amaçlı kültür bitkisi olarak sınırlı ortamlarda yetiştirilmektedir ve floristik yayılım içinde değerlendirilmezler.

2.3.2 *Rheum ribes*'in geleneksel kullanımı

Rheum ribes L. yüzyıllardır hem beslenme hem de halk hekimliği amaçlı kullanılan önemli bir bitkidir. Özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yaygın olarak bilinen bu tür, yerel halk arasında “ışgın”, “uçgun”, “ışkın” gibi adlarla anılmakta ve bahar aylarında taze sürgünleri toplanarak doğrudan çiğ ya da çeşitli şekillerde pişirilerek tüketilmektedir [72].

Bitkinin sap kısmı limonsu-ekşimsi tada sahip olup, iştah açıcı ve sindirimi düzenleyici etkilerle ilişkilendirilmiştir. Geleneksel tıpta özellikle karaciğer rahatsızlıklarında, bağırsak hareketlerini artırmada, ateş düşürmede ve kan temizleyici olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Bazı kaynaklarda ise soğuk algınlığına karşı koruyucu, bağışıklık sistemini güçlendirici, yorgunluğu giderici ve idrar söktürücü olarak değerlendirildiği ifade edilmektedir.

Halk arasında yaygın bir inanışa göre, *Rheum ribes* saplarının düzenli tüketilmesi karaciğer sağlığını desteklemekte ve vücudu toksinlerden arındırmaktadır. Bu nedenle “karaciğer dostu” bir bitki olarak nitelendirilmektedir. Ayrıca, mide ağrısı, kabızlık ve safra problemlerine karşı da geleneksel kullanım örnekleri mevcuttur [73].

Türkiye dışında, İran, Irak ve Ermenistan gibi yakın coğrafyalarda da benzer amaçlarla kullanılan *Rheum ribes*, özellikle İran geleneksel tıbbında “ribas” adıyla anılmakta ve antienflamatuar, antimikrobiyal ve müshil etkilerinden dolayı tercih edilmektedir [74].

Ancak halk arasında yaygın olan bu kullanımların çoğu bilimsel olarak yeterince doğrulanmamıştır. Son yıllarda yapılan bazı farmakolojik çalışmalar, geleneksel etkilerin bilimsel dayanaklarını ortaya koymaya başlamışsa da bu alandaki araştırmalar henüz başlangıç düzeyindedir.

2.3.3 *Rheum ribes*'in ekolojik özellikleri

2.3.3.1. Habitat ve coğrafi yayılımı

Rheum ribes L. (ışgın), Polygonaceae familyasına ait çok yıllık, otsu bir bitkidir ve İran-Turan fitocoğrafik bölgesinin karakteristik bir elemanıdır. Türkiye'de özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde, 1000–2800 metre rakımlı kuru, taşlık ve kayalık yamaçlarda doğal olarak yetişmektedir. Bu bitki, genellikle *Prangos ferulacea* ve *Cousinia sivasica* gibi türlerle birlikte bulunur ve bu ekosistemlerde baskın floristik öğelerden biridir [75].

Rheum ribes, Türkiye'de başta Van, Hakkâri, Erzurum, Bingöl, Kars, Muş, Elazığ, Malatya, Ağrı ve Siirt olmak üzere birçok ilde doğal yayılım göstermektedir. Özellikle Akdoğan Dağları ve Göztepe Dağı gibi yüksek rakımlı alanlarda yaygın olarak bulunur. Bu bölgelerde *Ferula* türleri, *Gundelia tournefortii*, *Arum maculatum* ve *Paeonia turcica* gibi diğer bitki türleriyle birlikte, zengin bir bitki topluluğu oluşturur [75, 76].

2.3.3.2. Toprak ve iklim tercihleri

Rheum ribes, kireçli, taşlı ve iyi drene olan toprakları tercih eder. Genellikle tam güneş alan açık alanlarda daha iyi gelişmekle birlikte, yarı gölgeli alanlara da uyum sağlayabilir. Kuraklığa karşı yüksek toleransı sayesinde düşük yağışlı ve yüksek rakımlı bölgelerde başarıyla gelişmektedir. Ayrıca, soğuk iklim koşullarına da dirençlidir [77].

2.3.3.3. Fenoloji ve yaşam döngüsü

Çok yıllık bir bitki olan *Rheum ribes*, genellikle Mayıs–Haziran aylarında çiçeklenir. Sarımsı-beyaz renkteki çiçekleri rüzgarla tozlaşır. Tohumlar Temmuz–Ağustos aylarında olgunlaşır. Bitkinin toprak altındaki kalın rizomları, hem su depolamaya hem de ekstrem çevre koşullarına dayanıklılığa katkı sağlar [77].

2.3.3.4. Ekolojik etkileşimler ve biyoçeşitlilik

Rheum ribes, birçok böcek türü ile doğrudan ekolojik ilişki içindedir. *Callophrys mystaphia* kelebek türü, *R. ribes*'i larval besin bitkisi olarak kullanmaktadır. Bu tür, Adıyaman, Hakkâri, Iğdır, Kahramanmaraş, Kars, Siirt ve Van illerinde yayılış

göstermektedir. *Xylena exsoleta* güvesi, bitkinin yapraklarını besin kaynağı olarak kullanmakta, özellikle Van bölgesinde yaygın görülmektedir [78]. *Capnodis marquardti*, Türkiye’de yalnızca sınırlı bölgelerde (Erzurum-Bingöl çevresindeki Cirisli Geçidi) gözlemlenen bir buprestid türü olup, *R. ribes* ile ilişkilidir. *Labidostomis brevipennis* yaprak böceği de, *Rheum ribes* yapraklarına yumurta bırakmakta ve larvaları bu yapraklarla beslenmektedir [78]. Bu etkileşimler, *Rheum ribes*’in bulunduğu ekosistemlerde biyoçeşitlilik açısından ne kadar önemli bir tür olduğunu göstermektedir.

2.3.3.5. Koruma durumu ve tehditler

Rheum ribes, Türkiye’de özellikle erken ilkbaharda halk tarafından yoğun olarak toplanmaktadır. Ancak aşırı ve bilinçsiz toplama, habitat kaybı ve iklim değişikliği gibi çevresel baskılar nedeniyle bu türün doğal popülasyonları tehdit altındadır. Erken dönemde yapılan toplama işlemi, bitkinin çiçeklenmesini ve tohum oluşturmalarını engelleyerek popülasyonların doğal yenilenmesini zayıflatmaktadır [79]. Bu nedenle, türün sürdürülebilir kullanımı ve korunmasına yönelik bilinçlendirme çalışmaları önem arz etmektedir.

2.3.4 *Rheum ribes*’in fitokimyasal içeriği

Rheum ribes L., zengin kimyasal içeriği sayesinde geleneksel kullanımı dışında modern farmakoloji açısından da dikkat çeken bir bitkidir. Bitkinin kök, sap ve yaprak kısımlarından elde edilen ekstraktlar; başta flavonoidler, fenolik bileşikler, antrasen türevleri ve stilbenler olmak üzere çok sayıda biyoaktif madde içermektedir.

2.3.4.1. Fenolik bileşikler ve flavonoidler

Rheum ribes ekstraktlarında en fazla dikkat çeken gruplardan biri flavonoidlerdir. Bu bileşikler arasında quercetin, kaempferol ve rutin gibi maddeler yer almakta olup; antioksidan, antienflamatuar ve damar koruyucu etkileri ile tanınmaktadır [79]. Bunun yanında fenolik asitler (özellikle kafeik asit, ferulik asit gibi) de bitkinin oksidatif stresle savaşta etkili olmasını sağlar [80, 81].

2.3.4.2. Antrasen türevleri

Bitkinin kök kısmında bulunan emodin, rhein, chrysophanol ve aloe-emodin gibi antrasen türevleri, geleneksel müshil etkileri dışında günümüzde antikanser, antimikrobiyal ve hepatoprotektif etkileriyle de değerlendirilmektedir. Özellikle emodin'in hepatik koruma sağladığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir [81].

2.3.4.3. Stilbenler ve tanenler

Rheum ribes'te düşük oranlarda stilben türevleri ve hidrolize olabilen tanenler de tespit edilmiştir. Bu bileşikler, bağışıklık sistemini modüle edici etkileri nedeniyle önem taşır [81].

2.3.4.4. Antioksidan aktivite

Çeşitli ekstraksiyon yöntemleriyle hazırlanan *Rheum ribes* özütleri, DPPH, ABTS, FRAP gibi test sistemlerinde yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. Bu durum, bitkinin özellikle oksidatif stresle ilişkili karaciğer hastalıkları (örneğin NAFLD) ve metabolik sendrom gibi durumlarda terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir.

2.3.5 *Rheum ribes*'in farmakolojik özellikleri ve tıbbi kullanımı

Rheum ribes L., tarihsel olarak halk tıbbında yaygın şekilde kullanılmış olmasına rağmen, günümüzde modern farmakolojik araştırmalar da bu bitkinin biyolojik etkilerini daha ayrıntılı biçimde ortaya koymaktadır. Bitki ekstraktlarının yapılan deneysel çalışmalarda antioksidan, antienflamatuar, antibakteriyel, hepatoprotektif ve antidiyabetik etkiler gösterdiği ortaya konmuştur [81].

2.3.5.1. Antioksidan ve antienflamatuar etkiler

Rheum ribes'in fenolik ve flavonoid içeriği, güçlü serbest radikal temizleyici özelliklere sahiptir. Bu etkiler, özellikle DPPH, FRAP, ABTS gibi testlerde yüksek antioksidan kapasite ile doğrulanmıştır. Ayrıca, sitokin üretimini baskılayarak proinflamatuar süreçlerin azaltılmasında da etkili olduğu gösterilmiştir [81].

2.3.5.2. Hepatoprotektif etkiler

Bitki kök ekstraktlarının karaciğer hasarı modelleri üzerinde koruyucu etkileri olduğu deneysel olarak ispatlanmıştır. Özellikle karbon tetraklorür (CCl₄) ile oluşturulan hepatotoksisite modellerinde, *Rheum ribes* ekstraktı alan gruplarda AST, ALT gibi karaciğer enzimlerinin düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Histopatolojik analizlerde ise hepatositlerde yağ dejenerasyonu, balonlaşma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma saptanmıştır.

2.3.5.3. Antimikrobiyal etkiler

Rheum ribes özütlerinin hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu; özellikle *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojen mikroorganizmalarda büyümeyi baskıladığı belirlenmiştir [82]. Bu etkilerin, yüksek fenolik madde içeriği ve düşük pH nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

2.3.5.4. Antidiyabetik ve metabolik etkiler

Bazı prelinik çalışmalar, *Rheum ribes*'in kan şekeri regülasyonuna olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu etkiler, muhtemelen insülin duyarlılığının artması, glukoz emiliminin azalması ve oksidatif stresin baskılanması yoluyla gerçekleşmektedir [80]. Ayrıca bitkinin obeziteye bağlı adipoz doku iltihabı ve lipid birikimi üzerine de düzenleyici etkileri olduğu bildirilmiştir [83].

2.3.5.5. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp kullanımı

Anadolu'da "ışgın" olarak bilinen *Rheum ribes*, halk arasında bağışıklık güçlendirici, idrar söktürücü, mide rahatlatıcı, ateş düşürücü ve karaciğer temizleyici olarak kullanılmaktadır. İran geleneksel tıbbında da bu bitki "ribas" adıyla anılmakta ve çeşitli sindirim, ateşli hastalıklar ile safra problemlerine karşı kullanılmaktadır.

2.3.6. *Rheum ribes*'in NAFLD ile ilişkisi ve deneysel bulgular

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hepatik yağlanma ile karakterize edilen, obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi faktörlerle ilişkilendirilen yaygın bir karaciğer hastalığıdır. NAFLD'nin patogenezinde oksidatif stres, inflamasyon, insülin sinyal bozukluğu ve lipid metabolizması dengesizlikleri önemli rol

oyunur. Bu mekanizmaların hedeflenmesi, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde fitoterapötik ajanların potansiyelini artırmaktadır.

2.3.6.1. *Rheum ribes* ve oksidatif stresin baskılanması

NAFLD patogeneğinde merkezi rol oynayan oksidatif stresin baskılanması, *Rheum ribes*'in temel etki mekanizmalarından biridir. Bitkinin yüksek fenolik ve flavonoid içeriğı sayesinde, özellikle malondialdehit (MDA) düzeylerinde azalma ve glutatyon (GSH) gibi antioksidan savunma enzimlerinde artış sağladığı deneysel olarak gösterilmiştir. Bu etkiler, hepatositlerde lipid peroksidasyonunu baskılayarak hücre hasarını azaltmaktadır.

2.3.6.2. Hepatoprotektif ve histopatolojik bulgular

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, NAFLD oluşturulan sıçanlara *Rheum ribes* ekstraktı uygulandığında; AST, ALT gibi karaciğer hasar göstergelerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Histopatolojik incelemelerde ise *Rheum ribes* verilen gruplarda hepatositlerde yağ dejenerasyonu, lobüler inflamasyon ve balonlaşma gibi NAFLD'nin karakteristik bulgularında azalma gözlenmiştir [83].

2.3.6.3. Anti-inflamatuar ve metabolik düzenleyici etkiler

Rheum ribes, yalnızca oksidatif stres baskılayıcı değil, aynı zamanda proinflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-6) düzeylerini düşürücü etkiler göstermektedir [79]. Ayrıca bitkinin insülin hassasiyetini artırdığı ve glukoz/lipid metabolizmasını düzenleyici etkilere sahip olduğu prekliniğ çalışmalara desteklenmiştir [83].

Bu bulgular, *Rheum ribes*'in NAFLD'ye karşı koruyucu ve potansiyel olarak tedavi edici bir ajan olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bu etkilerin kliniğ düzeyde de doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bitki Materyalinin Temini ve Ekstraksiyonu

Bu çalışmada kullanılan bitki materyali, 26 Mayıs 2023 tarihinde Tunceli ili Ovacık ilçesi sınırları içerisinde yer alan Munzur Dağları mevkiinde doğadan toplanmıştır. Bitki örneklerinin tür teşhisi, Bingöl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden Dr. Öğretim Üyesi Alpaslan KOÇAK tarafından yapılmıştır.



Görsel 3.1. Arazi çalışmasında toplanan bitkilerden bir örnek.

Çalışmanın amacı doğrultusunda, karaciğer yağlanması karşı etkileri incelenecek olan *Rheum ribes* bitkisinin yalnızca gövde kısmı kullanılmıştır. Bu kısım, halk arasında tüketildiği biçime uygun olarak, çiğ halde soyulmuş ve yaklaşık 2 cm uzunluğunda parçalar hâline getirilmiştir. Parçalanan materyal, deney başlangıcına kadar -20 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Deney protokolü başlatıldığında, haftalık olarak çözündürülen örnekler Tefal Smart Color 400W tipi bir blender yardımıyla homojenize edilmiştir. Elde edilen karışım, 0,01 mm göz açıklığına sahip elek yardımıyla süzülerek öz suyu ayrılmıştır. İnsanların doğrudan tüketim şekline benzerliğin korunması amacıyla, elde edilen öz suya herhangi bir kimyasal madde ya da çözücü ilave edilmemiştir. Bu öz su, deney hayvanlarına benzer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde oral gavaj yöntemi ile günlük ve gınaşırı periyotlarla uygulanmıştır.



Görsel 3.2. *R. ribes* bitkisinin ekstraksiyonu.

3.2 Deney Hayvanlarının Temini

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.03.2023 tarihli ve 15365 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (FÜDAM) yürütülmüştür. Deneysel uygulamalar, uluslararası kabul görmüş standart hayvan deneyleri etik kurallarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında 8 haftalık, 180–220 gram ağırlığında, Sprague Dawley cinsi 35 adet erkek rat kullanılmıştır. Ratların beslenmesinde, "Rat (Sıçan) Tam Yemi" kullanılmıştır.

Deney protokolü sırasında, 09.09.2023 tarihinde Fruktöz + *Rheum ribes* her gün (FRH) grubundan bir adet rat ve 08.10.2023 tarihinde Fruktöz grubundan bir adet rat, nedeni belirlenemeyen şekilde ölmüş; deney 12.10.2023 tarihinde, bir gecelik açlık sonrası tüm hayvanların dekapitasyonu ile tamamlanmıştır. Bu kapsamda deney protokolü toplam 33 rat ile sonlandırılmıştır.

3.2.1 Beslenmede kullanılan yem içeriği

Deney süresince ratların beslenmesinde, "Rat (Sıçan) Tam Yemi" kullanılmıştır. Yemin bileşimi yaklaşık olarak % 60 oranında hammadde ve % 40 oranında temel besin maddelerinden oluşmaktadır. Kullanılan yemin hammadde ve temel besin içeriği tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. *Deneyisel çalışmada kullanılan Rat tam yeminin içeriği*

Kullanılan Hammaddeler (% 60)	
Genetiği değiştirilmiş soyadan elde edilen soya küspesi	
Mısır	
Arpa	
Buğday kepeği	
Pelet bağlayıcı (dcp)	
Bypass yağ	
Toksin bağlayıcı	
Kanatlı minerali	
DL-Methionine	
L-Lysine minerali	
Kolin klorür	
Temel Besin İçerikleri (% 40)	Miktar (%)
Ham yağ	3,15
Ham selüloz	4,96
Ham protein	24
Ham kül	4,91
Methionine	0,43
Lysine	1,3
Kalsiyum	0,62
Fosfor	0,74
Sodyum	0,04

3.3 Deney Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmada, ağırlıkları 180–220 gram arasında değişen toplam 35 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanılmıştır. Ratlar, 01.08.2023 tarihinde Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edilmiş, bir haftalık oryantasyon süreci sonunda ortalama 200 ± 20 gram olacak şekilde rastgele gruplara ayrılmış ve 08.08.2023 tarihinde deney protokolü başlatılmıştır.

Ratlar her biri 7 bireyden oluşan 5 farklı gruba ayrılmıştır. Deney süresi 8 hafta olarak planlanmış ve bu süreçte hayvanların beslenmesinde standart pellet yem, fruktoz

çözeltilisi ve *Rheum ribes* özütü kullanılmıştır. Fruktoz çözeltilisi musluk suyu ile hazırlanmış ve paslanmaz çelik bilyeli biberonlarla verilmiştir. Biberonlar, mikrobiyal kontaminasyonu önlemek amacıyla üç günde bir yıkanarak çözelti tazelenmiştir.

Rheum ribes özütü haftalık olarak hazırlanmış, uygulanacağı gruplarda belirtilen doz ve sıklıkta oral gavaj yöntemi ile uygulanmıştır. Deney gruplarının yapısı ve yapılan uygulamalar tablo 3.2 de verilmiştir.

Deneyin 8. haftasının sonunda, hayvanlar bir gecelik açlık sonrasında dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edilmiştir. Dekapitasyon edilirken kan ve karaciğer dokularının parametrelerinin değişmemesi amacıyla hiçbir anestezi ajan kullanılmamıştır. Kan ve karaciğer örnekleri alınıp analiz edilinceye kadar -80 °C’de saklanmıştır. Kan örnekleri 5000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiş ve analiz edilinceye kadar -80 °C’de saklanmıştır. Karaciğerler bütünlük korunarak çıkarılmış, tartılmış ve örnekleri % 10’luk formalin solüsyonu içinde histopatolojik değerlendirme için sabitlenmiştir.

Tablo 3.2. Deney gruplarının yapısı ve uygulamalar

Grup Adı	Uygulama Detayı	Hayvan Sayısı
Kontrol	Standart diyet + %0,9 serum fizyolojik	7
<i>Rheum ribes</i>	Standart diyet + <i>Rheum ribes</i> özütü, 4 mL/kg, hergün oral gavaj	7
Fruktoz	Standart diyet + % 20 fruktoz içme suyu	7
<i>Rheum ribes</i> + Fruktoz (her gün)	Standart diyet + % 20 fruktoz içme suyu + <i>Rheum ribes</i> özütü, 4 mL/kg, her gün oral gavaj	7
<i>Rheum ribes</i> + Fruktoz (günaşırı)	Standart diyet + % 20 fruktoz içme suyu + <i>Rheum ribes</i> özütü, 4 mL/kg, günaşırı oral gavaj	7

3.4. Deney protokolü

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM) laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Deney süresince hayvanların tüm bakımı ve işlemleri, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu’ndan alınan onay doğrultusunda, hayvan refahı ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Tüm deney süresi boyunca hayvanlar, bireysel olarak polikarbon kafeslerde barındırılmıştır. Kafesler günde iki kez kontrol edilmiş, altlıklar haftada en az iki kez değiştirilmiştir. Ortam sıcaklığı 22 ± 1 °C, bağıl nem oranı ise % 60–65 arasında sabit tutulmuştur. Hayvanlar 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık olacak şekilde otomatik bir ışık döngüsüne maruz bırakılmıştır. Oda, doğal havalandırma sistemi ile donatılmış olup, ortam havası filtrelenmiş ve gün içerisinde yeterli sirkülasyon sağlanmıştır.

Hayvanların beslenmesinde standart laboratuvar yemi (pellet formunda) kullanılmıştır. İçme suyu olarak şebeke suyu sağlanmış, su ve yem hayvanlara ad libitum (sınırsız erişim) olacak şekilde verilmiştir. Deney gruplarına göre bazı hayvanların içme sularına belirlenen oranlarda fruktoz eklenmiş, bazı gruplara ise oral gavaj yoluyla *Rheum ribes* L. bitki özütü uygulanmıştır. Bu çalışmada, sıçanlara uygulanan oral gavaj sıvı hacmi 4 mL/kg olarak belirlenmiştir. Bu dozaj, mevcut literatürler ve laboratuvar uygulama protokolleri doğrultusunda, etkili ancak fizyolojik olarak güvenli bir aralık içinde yer almaktadır. Oral gavajda uygulanabilecek maksimum sıvı hacmi, hayvanın türüne, yaşına, boyutuna, verilen maddenin viskozitesine ve uygulama sıklığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir [84]. Bu çalışmada kullanılan 4 mL/kg'lık sıvı hacmi, hem literatür destekli hem de etik kurul onayı doğrultusunda belirlenmiş olup, deney hayvanlarının sağlığını riske atmadan madde alımını sağlamak amacıyla uygulanmıştır. Uygulama protokolleri grup planlamasına uygun şekilde günlük olarak sürdürülmüştür.

Deney ortamının hijyen koşulları düzenli olarak izlenmiş, kullanılan tüm araç-gereçler steril koşullarda muhafaza edilmiştir. Deney süresince hayvanların genel sağlık durumları, davranışları ve vücut ağırlıkları düzenli olarak kayıt altına alınmıştır.

Tablo 3.3. *Deney süresince hayvan gruplarının gram cinsinden ortalama ağırlıkları.*

Grup	Başlangıç	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	9. hafta
Kontrol	203	214	250	265	294	298	311	332	349	354
Rheum	211	233	258	278	300	306	317	329	347	350
Fruktoz	184	195	208	218	234	243	251	264	279	283
F+R+H	206	222	236	254	268	284	294	301	316	319
F+R+G	197	210	229	245	263	268	280	292	308	308



Görsel 3.3. *Dekapitasyon sonrası hayvanlardan alınan karaciğer örneği.*

Tablo 3.4. Dekapitasyon sonrası hayvanların gram cinsinden karaciğer ağırlıkları.

Hayvan	Kontrol G	Rheum G	Fruktoz G	F+R+H G	F+R+G G
1	10,593	10,126	11,93	11,945	11,504
2	9,97	8,004	18,642	15,468	10,52
3	8,57	11,0	13,091	8,887	7,974
4	9,951	7,757	12,913		9,0
5	9,389	7,761		8,888	15,861
6	6,948	11,971	11,029	8,118	13,794
7	10,332	8,208	9,514	7,852	8,753

3.5. Yöntemler

3.5.1. Kolesterol tayini

Serum toplam kolesterol düzeyleri, ticari olarak temin edilen enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışan kitler kullanılarak tayin edilmiştir. Bu yöntemde, kolesterol esterleri kolesterol esteraz enzimi ile serbest kolesterole hidrolize edilmiş. Ardından serbest kolesterol, kolesterol oksidaz enzimi ile oksitlenerek kolestenon ve hidrojen peroksit dönüştürülmüştür. Oluşan hidrojen peroksit ise, peroksidaz enzimi aracılığıyla kromojenik substratla reaksiyona girerek renkli bir kompleks oluşturmuştur. Bu kompleksin absorbansı, 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür [85, 86].

Analizler, üretici firma talimatlarına uygun olarak gerçekleştirilmiş ve ölçümler Mindray BS-200 (Shenzhen, Çin) tam otomatik biyokimya analiz cihazında yapılmıştır. Ölçümler çift örnek halinde çalışılmış, sonuçlar mg/dl cinsinden kaydedilmiştir. Analiz öncesi ve sonrası kalite kontrol örnekleri ile cihazın güvenilirliği kontrol edilmiştir. Elde edilen değerler istatistiksel değerlendirme için kayıt altına alınmıştır.

3.5.2. Yağ asidi analizi

Serum örneklerinden yağ asidi profili elde etmek amacıyla gaz kromatografi (GC) yöntemi uygulanmıştır. Yağ asitlerinin analize uygun forma dönüştürülebilmesi için öncelikle total lipid ekstraksiyonu yapılmış, ardından yağ asitleri metil ester türevlerine (FAME – fatty acid methyl esters) dönüştürülmüştür. Bu işlem, metanol-sülfürik asit (% 2, v/v) karışımı ile 90°C’de 90 dakika inkübasyon yoluyla gerçekleştirilmiştir [87].

Metilasyon işleminin ardından örnekler soğutularak üzerine hekzan ve doymuş NaCl çözeltisi eklenmiş, üst fazdan alınan 1 µL örnek GC cihazına enjekte edilmiştir. Analizler Agilent 7890A GC sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiş, cihazda flame ionization dedektörü (FID) ve HP-88 kapiler kolon (60 m × 0,25 mm × 0,20 µm) kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak helyum tercih edilmiştir. Fırın sıcaklık programı: 120°C'den başlatılarak 220°C'ye kadar 5°C/dakika hızla yükseltilmiş ve 10 dakika sabit tutulmuştur.

Yağ asitleri, ticari FAME standartları ile retansiyon zamanları karşılaştırılarak tanımlanmıştır. Sonuçlar yüzdelik alan olarak ifade edilmiştir. Her örnek için çift ölçüm yapılmış, veriler istatistiksel analiz amacıyla kaydedilmiştir [88, 89].

3.5.3. Lipofilik (A, E, K₂) vitaminlerin analizi

Çalışmada lipofilik vitaminler olan A, E ve K₂ vitaminlerinin düzeyleri, sıçanlara ait serum örneklerinde belirlenmiştir. Vitaminlerin yağda çözünür ve oksidasyona karşı hassas yapıda olmaları nedeniyle analiz işlemleri boyunca örnekler karanlıkta ve düşük sıcaklıkta korunmuş; oksijenle temas minimuma indirilmiştir.

Analiz öncesinde, serum örneklerinden 500 µL alınarak üzerine eşit hacimde etanol ve ardından hekzan ilave edilmiştir. Karışım 3 dakika vortexlenmiş, ardından 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edilerek üstte kalan organik faz ayrılmıştır. Ekstraksiyon işlemi iki kez tekrarlanarak hekzan fazları birleştirilmiş ve azot gazı altında hafifçe buharlaştırılarak kurutulmuştur.

Elde edilen kuru ekstrakt, mobil fazda (metanol:asetonitril) çözülmüş ve filtre edilerek HPLC analizine tabi tutulmuştur. Analizler, C18 ters faz kolona (250 mm × 4,6 mm, 5 µm) sahip bir yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) cihazında gerçekleştirilmiştir. Vitaminlerin tespiti için UV dedektör kullanılmış; vitamin A için 325 nm, E için 292 nm ve K₂ için 248 nm dalga boyları esas alınmıştır [90].

Mobil faz, genellikle metanol, asetonitril ve saf sudan oluşan bir sistem olarak hazırlanmış ve analizler izokratik koşullarda, 1 mL/dk akış hızı ile yürütülmüştür. Enjeksiyon hacmi 20 µL olup her vitamin için ticari standart solüsyonlardan elde edilen kalibrasyon eğrileri kullanılmıştır. Örneklerin pik alanları bu eğrilerle karşılaştırılarak, serumdaki vitamin konsantrasyonları µg/mL biriminde hesaplanmıştır. Tüm ölçümler üçlü tekrar halinde yapılmış ve ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur [91].

Bu analiz yöntemi, kan serumunda bulunan lipofilik vitaminlerin hassasiyetle belirlenmesine olanak sağlamakta; aynı zamanda antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinde önemli bir biyokimyasal parametre olarak değerlendirilmektedir.

3.5.4. Serum AST ve ALT analizi

Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri, ticari olarak temin edilen biyokimyasal analiz kitleri ile kolorimetrik yöntem kullanılarak belirlenmiştir. Bu enzimlerin serumdaki aktiviteleri, genellikle karaciğer hücre membran bütünlüğünün bozulması sonucu kana salınan miktarları üzerinden yorumlanmaktadır.

Analizler, üretici firma talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiş olup, örnekler işlem öncesinde 4°C’de saklanmış ve analizden hemen önce oda sıcaklığına getirilerek kullanılmıştır. Her bir sıçan örneğinden elde edilen serumdan, kit protokolüne göre gerekli miktarda (genellikle 100–200 µL) alınarak analiz karışımına ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, belirli süre ve sıcaklıkta inkübasyona bırakıldıktan sonra spektrofotometre Mindray BA-88A cihazında 505 nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır.

ALT ve AST aktiviteleri, enzimatik reaksiyon sonucu oluşan renk değişiminin absorbans değerine göre hesaplanmış ve sonuçlar birim hacimdeki enzim aktivitesi (U/L) olarak ifade edilmiştir. Her örnek üçlü tekrarlarla analiz edilmiş, elde edilen değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak raporlanmıştır [92].

Bu analiz, deneysel modelde karaciğer hasarının biyokimyasal göstergeleri olarak AST ve ALT düzeylerinin güvenilir şekilde izlenmesine olanak sağlamıştır. Özellikle toksik veya metabolik etkilerin değerlendirilmesinde bu parametreler önemli tanısal bilgi sunmaktadır [93].

3.5.5. Malondialdehit (MDA) düzeylerinin analizi

Malondialdehit (MDA), hücresel lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak oksidatif stresin belirlenmesinde yaygın biçimde kullanılan bir biyobelirteçtir. Bu çalışmada sıçanlara ait serum ve karaciğer doku örneklerinde MDA düzeylerinin tayini, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.5.5.1. Numune hazırlığı

Serum örneklerinden 200 µL ve % 1,15 KCl içinde homojenize edilen karaciğer dokusundan da 200 µL alındıktan sonra, her birine 400 µL % 0,44'lük fosforik asit ve 400 µL % 0,42'lik tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi eklenmiştir. Karışımlar, 95°C sıcaklıkta 60 dakika boyunca su banyosunda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası numuneler soğutulmuş ve 1 mL n-bütanol eklenerek ekstraksiyon yapılmıştır. Santrifüjleme sonrası elde edilen organik faz, HPLC analize tabi tutulmuştur [94].

3.5.5.2. HPLC koşulları

Analizler, Agilent 1100 Series HPLC sistemi kullanılarak, Zorbax Eclipse Plus C18 kolonu (4,6 × 150 mm, 5 µm) ile gerçekleştirilmiştir. Mobil faz olarak metanol ve potasyum fosfat tamponu (50 mM, pH 6.8) % 40:60 oranında izokratik akışla uygulanmıştır. Akış hızı 1 mL/dk, enjeksiyon hacmi ise 20 µL olarak belirlenmiştir. Dedeksiyon, 532 nm dalga boyunda UV-VIS detektör ile yapılmıştır.

MDA-TBA kompleksinin nicel tayininde, 1,1,3,3-tetrametoksiopropan (TMP) standartları kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi temel alınmıştır. Sonuçlar serum için nmol/mL, doku için ise nmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir. Her ölçüm üçlü tekrarlarla gerçekleştirilmiş ve veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur [95].

HPLC yöntemi, klasik spektrofotometrik yöntemlere kıyasla daha yüksek özgüllük ve hassasiyet sağladığından, özellikle düşük yoğunluktaki biyobelirteçlerin güvenilir tayininde tercih edilmektedir [96].

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda One-way ANOVA testi uygulanmış, sonuçlar $\bar{X} \pm SH$ olarak verilmiş ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Serum Toplam Kolesterol Düzeyleri

Çalışmada farklı gruplara ait serum toplam kolesterol düzeyleri ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde hesaplanmıştır. Kontrol grubunda $929,33 \pm 63,66$ mg/dL, *Rheum ribes* grubunda $1088,94 \pm 47,00$ mg/dL, fruktoz grubunda $1082,50 \pm 67,34$ mg/dL, fruktoz + *Rheum ribes* her gün uygulanan grupta $962,35 \pm 51,53$ mg/dL ve fruktoz + *Rheum ribes* gūnaşırı uygulanan grupta $1568,59 \pm 736,99$ mg/dL değerleri elde edilmiştir.

FRG grubunda yüksek ortalama görülmesine rağmen, standart sapma değerinin geniş olması nedeniyle bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, fruktoz uygulaması kolesterol düzeylerinde artış eğilimi göstermiş, ancak *Rheum ribes* uygulamasının tek başına ya da kombinasyon halinde bu değişim üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Tablo 4.1. Deney gruplarına ait ortalama kolesterol değerleri.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	$929,33 \pm 63,66$	ns
<i>Rheum ribes</i> Grubu	$1088,94 \pm 47,00$	ns
Fruktoz Grubu	$1082,50 \pm 67,34$	ns
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> (Her Gün) Grubu	$962,35 \pm 51,53$	ns
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> + Gūnaşırı Grubu	$1568,59 \pm 736,99$	ns

4.2 Karaciğer Dokusunda Yağ Asidi Düzeyleri

Tablo 4.2 Kontrol grubuna ait yağ asidi değerleri.

Hayvan No	Palmitik Asit (16:0)	Stearik Asit (18:0)	Oleik Asit (18:1)	Linoleik Asit (18:2)	α -Linolenik Asit (18:3)
K1	23,4	12,1	30,2	15,3	3,2
K2	24,1	13,2	29,5	14,8	3,1
K3	25,0	11,9	31,0	15,1	3,4
K4	22,9	12,4	30,8	14,9	3,3
K5	23,7	13,0	29,9	15,2	3,0
K6	24,6	12,6	30,5	14,7	3,2

Tablo 4.3. Kontrol grubuna ait ortalama değerler.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Palmitik Asit (16:0)	23,95 $\pm$ 0,32	c
Stearik Asit (18:0)	12,53 $\pm$ 0,21	c
Oleik Asit (18:1)	30,32 $\pm$ 0,23	ab
Linoleik Asit (18:2)	15,00 $\pm$ 0,10	ab
α -Linolenik Asit (18:3)	3,20 $\pm$ 0,06	ab

Kontrol grubunda yağ asidi analizi sonucunda palmitik asit düzeyi 23,95 $\pm$ 0,32 μ g/g (c), stearik asit düzeyi 12,53 $\pm$ 0,21 μ g/g (c), oleik asit düzeyi 30,32 $\pm$ 0,23 μ g/g (ab), linoleik asit düzeyi 15,00 $\pm$ 0,10 μ g/g (ab) ve linolenik asit düzeyi 3,20 $\pm$ 0,06 μ g/g (ab) olarak bulunmuştur.

Bu değerler, kontrol grubundaki hayvanlarda temel doymuş ve doymamış yağ asitlerinin normal fizyolojik dağılımını yansıtmaktadır. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,0001).

Tablo 4.4. *Rheum ribes* grubuna ait yağ asidi değerleri.

Hayvan No	Palmitik Asit (16:0)	Stearik Asit (18:0)	Oleik Asit (18:1)	Linoleik Asit (18:2)	α -Linolenik Asit (18:3)
R1	24,0	12,5	30,5	15,0	3,2
R2	23,6	12,8	30,2	15,3	3,3
R3	24,2	13,1	30,7	14,9	3,4
R4	23,5	12,7	30,4	15,1	3,1
R5	23,8	13,0	30,6	15,2	3,3
R6	24,1	12,6	30,3	15,0	3,2

Tablo 4.5. *Rheum ribes* grubuna ait ortalama değerler.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Palmitik Asit (16:0)	23,87 $\pm$ 0,11	c
Stearik Asit (18:0)	12,78 $\pm$ 0,09	cb
Oleik Asit (18:1)	30,45 $\pm$ 0,08	a
Linoleik Asit (18:2)	15,08 $\pm$ 0,06	a
α -Linolenik Asit (18:3)	3,25 $\pm$ 0,04	a

Rheum ribes grubunda yağ asidi analizi sonucunda palmitik asit düzeyi 23,87 $\pm$ 0,11 μ g/g (c), stearik asit düzeyi 12,78 $\pm$ 0,09 μ g/g (cb), oleik asit düzeyi 30,45 $\pm$ 0,08 μ g/g (a), linoleik asit düzeyi 15,08 $\pm$ 0,06 μ g/g (a) ve linolenik asit düzeyi 3,25 $\pm$ 0,04 μ g/g (a) olarak bulunmuştur.

Bu değerler, *Rheum ribes* uygulamasının özellikle doymamış yağ asitleri üzerinde belirgin bir düzenleyici etki gösterebileceğini işaret etmektedir. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,0001).

Tablo 4.6 *Fruktoz grubuna ait yağ asidi değerleri.*

Hayvan No	Palmitik Asit (16:0)	Stearik Asit (18:0)	Oleik Asit (18:1)	Linoleik Asit (18:2)	α -Linolenik Asit (18:3)
F1	25,2	13,5	28,5	14,3	2,8
F2	24,8	13,2	28,7	14,4	2,9
F3	25,1	13,3	28,6	14,2	2,7
F4	25,0	13,4	28,4	14,5	2,6
F5	24,9	13,6	28,8	14,6	2,9
F6	25,3	13,1	28,9	14,4	2,8

Tablo 4.7. *Fruktoz grubuna ait ortalama değerler.*

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Palmitik Asit (16:0)	25,05 $\pm$ 0,08	a
Stearik Asit (18:0)	13,35 $\pm$ 0,08	a
Oleik Asit (18:1)	28,65 $\pm$ 0,08	d
Linoleik Asit (18:2)	14,40 $\pm$ 0,06	c
α -Linolenik Asit (18:3)	2,78 $\pm$ 0,05	c

Fruktoz grubunda yağ asidi analizi sonucunda palmitik asit düzeyi 25,05 $\pm$ 0,08 μ g/g (a), stearik asit düzeyi 13,35 $\pm$ 0,08 μ g/g (a), oleik asit düzeyi 28,65 $\pm$ 0,08 μ g/g (d), linoleik asit düzeyi 14,40 $\pm$ 0,06 μ g/g (c) ve linolenik asit düzeyi 2,78 $\pm$ 0,05 μ g/g (c) olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlar, fruktoz uygulamasının özellikle doymuş yağ asitlerinde artışa, bazı çoklu doymamış yağ asitlerinde ise azalmaya yol açtığını göstermektedir. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir (p=0,0001).

Tablo 4.8. *Fruktoz + Rheum ribes* hergün grubuna ait yağ asidi değerleri.

Hayvan No	Palmitik Asit (16:0)	Stearik Asit (18:0)	Oleik Asit (18:1)	Linoleik Asit (18:2)	α -Linolenik Asit (18:3)
FRH1	24,7	13,2	29,8	14,8	3,0
FRH2	24,5	13,0	29,9	14,7	2,9
FRH3	24,9	13,1	30,0	14,9	3,1
FRH4	25,0	13,3	29,7	15,0	3,0
FRH5	24,6	13,2	30,1	14,6	3,2
FRH6	24,8	13,1	30,0	14,8	3,1

Tablo 4.9. *Fruktoz + Rheum ribes* hergün grubuna ait ortalama değerler.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Palmitik Asit (16:0)	24,75 $\pm$ 0,08	ab
Stearik Asit (18:0)	13,15 $\pm$ 0,04	ab
Oleik Asit (18:1)	29,92 $\pm$ 0,06	bc
Linoleik Asit (18:2)	14,80 $\pm$ 0,06	b
α -Linolenik Asit (18:3)	3,05 $\pm$ 0,04	b

Fruktoz + *Rheum ribes* her gün uygulanan grupta yağ asidi analizi sonucunda palmitik asit düzeyi 24,75 $\pm$ 0,08 μ g/g (ab), stearik asit düzeyi 13,15 $\pm$ 0,04 μ g/g (ab), oleik asit düzeyi 29,92 $\pm$ 0,06 μ g/g (bc), linoleik asit düzeyi 14,80 $\pm$ 0,06 μ g/g (b) ve linolenik asit düzeyi 3,05 $\pm$ 0,04 μ g/g (b) olarak bulunmuştur.

Bu değerler, fruktozun tek başına oluşturduğu değişikliklerin *Rheum ribes* uygulamasıyla kısmen dengelendiğini göstermektedir. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,0001).

Tablo 4.10. *Fruktoz + Rheum ribes* günaşırı grubuna ait yağ asidi değerleri.

Hayvan No	Palmitik Asit (16:0)	Stearik Asit (18:0)	Oleik Asit (18:1)	Linoleik Asit (18:2)	α -Linolenik Asit (18:3)
FRG1	24,3	12,9	29,5	14,4	3,1
FRG2	24,0	13,0	29,7	14,3	3,0
FRG3	24,2	12,8	29,6	14,5	3,2
FRG4	24,1	13,1	29,8	14,2	3,1
FRG5	24,4	12,9	29,4	14,6	2,9
FRG6	24,3	13,0	29,6	14,4	3,0

Tablo 4.11. *Fruktoz + Rheum ribes* günaşırı grubuna ait ortalama değerler.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Palmitik Asit (16:0)	24,22 $\pm$ 0,06	bc
Stearik Asit (18:0)	12,95 $\pm$ 0,04	abc
Oleik Asit (18:1)	29,60 $\pm$ 0,06	c
Linoleik Asit (18:2)	14,40 $\pm$ 0,06	c
α -Linolenik Asit (18:3)	3,05 $\pm$ 0,04	b

Fruktoz + *Rheum ribes* günaşırı uygulanan grupta yağ asidi analizi sonucunda palmitik asit düzeyi 24,22 $\pm$ 0,06 μ g/g (bc), stearik asit düzeyi 12,95 $\pm$ 0,04 μ g/g (abc), oleik asit düzeyi 29,60 $\pm$ 0,06 μ g/g (c), linoleik asit düzeyi 14,40 $\pm$ 0,06 μ g/g (c) ve linolenik asit düzeyi 3,05 $\pm$ 0,04 μ g/g (b) olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlar, *Rheum ribes*'in günaşırı uygulamasının fruktozun etkilerini kısmen hafiflettiğini göstermektedir. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir (p=0,0001).

Yapılan deney kapsamında bütün deney gruplarından elde edilen yağ asidi profilleri yukarıdaki tablolarda sunulmuştur. Özellikle Oleik Asit (18:1) oranı en baskın yağ asidi olarak tespit edilmiştir. Doymuş yağ asitleri (palmitik ve stearik asit) genel olarak benzer düzeylerde bulunurken, çoklu doymamış yağ asitlerinin oranı daha düşük seviyelerdedir.

Bu dağılımlar, grupların lipid metabolizması ve olası antioksidan etkileri hakkında fikir vermektedir.

4.3 Lipofilik (A, E, K₂) Vitaminlerin Analizi

Lipofilik (A, E, K₂) vitaminlerin analizi Spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiş, sonuçlar µg/gr olarak hesaplanmıştır.

4.3.1 A Vitamini (Retinol) düzeyleri

Deney gruplarına ait A vitamini (retinol) düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiş olup sonuçlar µg/gr cinsinden hesaplanmıştır. Ölçüm sonuçları Tablo 4.12 ve 4.13'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Deney gruplarına ait A vitamini (retinol) düzeyleri (µg/gr).

Hayvan No	Kont Gr	Rhe. Gr	Fruk. Gr	F.R.H Gr	F.R.G Gr
1	314,8	167,26	24,33	54	42,2
2	—	137,46	32,46	117,4	28
3	186,26	300,33	76,53	20,26	323,26
4	227,6	221,33	58,4	—	9,66
5	242,4	119,86	—	53	22,86
6	110,8	217,93	32,06	49,86	31,13
7	115,26	197,26	—	39,33	14,2
Ortalama	199,52	194,49	44,76	55,64	67,33

Not: "—" işareti, ilgili hayvanda ölçüm yapılmadığını belirtmektedir.

Tablo 4.13. Deney gruplarına ait ortalama A vitamini değerleri.

Grup	Ortalama ± SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	199,52 ± 32,18	a
Rheum ribes Grubu	194,49 ± 22,91	a
Fruktoz Grubu	44,76 ± 9,81	b
Fruktoz + Rheum ribes (Her Gün) Grubu	55,64 ± 13,39	b
Fruktoz + Rheum ribes + Günaşırı Grubu	67,33 ± 42,85	b

Çalışmada, farklı gruplara ait Vitamin A düzeyleri incelenmiştir. Kontrol ve Rheum ribes gruplarında benzer şekilde yüksek değerler gözlenmiş olup, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşın, fruktoz verilen

grup ile fruktoz + Rheum ribes uygulanan (günlük ve gūnaşırı) gruplarda Vitamin A düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Elde edilen bulgular, fruktoz uygulamasının serum Vitamin A düzeylerini belirgin şekilde düşürdüğünü, ancak *Rheum ribes* takviyesinin bu düşüşü kısmen engellediğini göstermektedir. Bununla birlikte, *Rheum ribes* uygulaması Vitamin A düzeylerini tamamen kontrol grubu seviyesine çıkaramamıştır. Bu durum, fruktozun lipofilik vitamin metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini işaret ederken, *Rheum ribes*'in hepatoprotektif etkilerinin sınırlı düzeyde kalabileceğini düşündürmektedir.

4.3.2 E Vitamini (α -tokoferol) düzeyleri

Deney gruplarına ait E vitamini (α -tokoferol) düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiş olup sonuçlar $\mu\text{g/gr}$ cinsinden hesaplanmıştır. Ölçüm sonuçları Tablo 4.14 ve 415'de sunulmuştur.

Tablo 4.14. Deney gruplarına ait E vitamini (α -tokoferol) düzeyleri ($\mu\text{g/gr}$).

Hayvan No	Kont Gr	Rhe. Gr	Fruk. Gr	F.R.H Gr	F.R.G Gr
1	73,40	88,33	88,60	49,26	38,06
2	–	75,73	77,26	72,86	36,26
3	63,33	107,13	103,73	27,00	211,00
4	49,93	104,26	82,06	–	60,66
5	42,80	97,86	–	40,26	38,66
6	102,20	37,13	79,00	52,73	40,00
7	80,93	81,46	–	33,53	21,73
Ortalama	68,77	84,56	86,13	45,94	63,77

Tablo 4.15. Deney gruplarına ait ortalama E vitamini (α -tokoferol) değerleri.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	68,77 $\pm$ 8,84	ns
<i>Rheum ribes</i> Grubu	84,56 $\pm$ 9,03	ns
Fruktoz Grubu	86,13 $\pm$ 4,81	ns
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> (Her Gün) Grubu	45,94 $\pm$ 6,65	ns
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> + Gūnaşırı Grubu	63,77 $\pm$ 24,91	ns

Çalışmada kapsamında serum Vitamin E düzeyleri incelenmiştir. Gruplar arasında belirgin bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$). Kontrol ve *Rheum ribes* gruplarında Vitamin E düzeyleri benzer düzeyde bulunmuş, fruktoz grubunda ise değerler istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Fruktoz + *Rheum ribes* uygulanan gruplarda da Vitamin E düzeyleri kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir.

Bu sonuçlar, fruktozun Vitamin E düzeyleri üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığını, *Rheum ribes* takviyesinin de Vitamin E düzeylerini kayda değer şekilde değiştirmedğini göstermektedir. Dolayısıyla, fruktozun olumsuz metabolik etkilerinin Vitamin E metabolizmasına doğrudan yansımadığı söylenebilir.

4.3.3. K₂ (Menakinon) Vitamini düzeyleri

Deney gruplarına ait K₂ vitamini (Menakinon) düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiş olup sonuçlar $\mu\text{g/gr}$ cinsinden hesaplanmıştır. Ölçüm sonuçları Tablo 4.16 ve 4.17’de sunulmuştur.

Tablo 4.16. Deney gruplarına ait K₂ vitamini (Menakinon) düzeyleri ($\mu\text{g/gr}$).

Hayvan No	Kont Gr	Rhe. Gr	Fruk. Gr	F.R.H Gr	F.R.G Gr
1	2,40	1,60	2,73	2,40	0,86
2	–	1,40	1,80	1,86	0,53
3	1,26	1,60	3,26	1,20	4,06
4	1,33	1,53	2,26	–	0,46
5	1,00	2,26	–	1,73	0,53
6	1,26	1,13	1,13	0,53	0,73
7	1,26	1,46	–	0,73	0,40
Ortalama	1,42	1,57	2,24	1,41	1,08

Tablo 4.17. Deney gruplarına ait ortalama K₂ vitamini (Menakinon) değerleri.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	1,42 $\pm$ 0,20	ns

Tablo 4.17. (Devamı) Deney gruplarına ait ortalama K₂ vitamini (Menakinon) değerleri.

<i>Rheum ribes</i> Grubu	1,57 ± 0,13	ns
Fruktoz Grubu	2,24 ± 0,37	ns
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> (Her Gün) Grubu	1,41 ± 0,29	ns
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> + Günaşırı Grubu	1,08 ± 0,50	ns

Çalışmada, serum Vitamin K₂ düzeyleri incelenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Kontrol ve *Rheum ribes* gruplarında Vitamin K düzeyleri benzer bulunmuş, fruktoz grubunda ise nispeten daha yüksek değerler elde edilmiştir. Bununla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fruktoz + *Rheum ribes* uygulanan gruplarda Vitamin K düzeyleri kontrol grubuna yakın değerler göstermiştir.

Bu bulgular, fruktoz uygulamasının Vitamin K metabolizması üzerinde belirgin bir etkiye yol açmadığını, *Rheum ribes* takviyesinin de Vitamin K düzeylerini anlamlı şekilde değiştirmedığını göstermektedir.

4.4 Serum AST Düzeyleri

Tablo 4.18. Deney gruplarına ait serum AST değerleri.

Grup	Ortalama ± SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	149,4 ± 14,22	b
<i>Rheum ribes</i> Grubu	122 ± 20,71	b
Fruktoz Grubu	257,6 ± 24,06	a
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> (Her Gün) Grubu	155 ± 7,42	b
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> Günaşırı Grubu	152 ± 8,26	b

Çalışmada, serum AST düzeyleri değerlendirilmiştir. Fruktoz grubunda AST düzeyleri kontrol ve *Rheum ribes* gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). Bu durum fruktozun hepatosellüler hasara yol açtığını

göstermektedir. Kontrol, *Rheum ribes* ve fruktoz + *Rheum ribes* gruplarında AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fruktoz ile birlikte *Rheum ribes* uygulanan gruplarda (her gün ve gūnaşırı) AST düzeyleri, fruktoz grubuna göre daha düşük bulunmuş ve kontrol grubuna yakın değerler göstermiştir.

Bu sonuçlar, *Rheum ribes*'in fruktozun indüklediği karaciğer hasarını kısmen azalttığını, hepatoprotektif etki oluşturduğunu desteklemektedir.

4.5. Serum ALT Düzeyleri

Tablo 4.19. Deney gruplarına ait serum ALT değerleri.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	139,6 $\pm$ 11,72	b
<i>Rheum ribes</i> Grubu	128,2 $\pm$ 16,38	b
Fruktoz Grubu	289 $\pm$ 35,51	a
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> (Her Gün) Grubu	190,4 $\pm$ 13,21	b
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> Gūnaşırı Grubu	208 $\pm$ 7,36	ab

Çalışmada, serum ALT düzeyleri değerlendirilmiştir. Fruktoz grubunda ALT düzeyleri kontrol ve *Rheum ribes* gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu sonuç, fruktozun hepatosellüler hasarı artırdığını göstermektedir. Kontrol ve *Rheum ribes* grupları arasında ALT düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fruktoz + *Rheum ribes* uygulanan gruplarda ise (her gün ve gūnaşırı) ALT düzeyleri fruktoz grubuna göre daha düşük bulunmuş, özellikle gūnaşırı uygulamada değerler fruktoz grubuna göre anlamlı derecede azalmış olsa da tamamen kontrol seviyesine gerilememiştir.

Bu bulgular, *Rheum ribes*'in fruktozun neden olduğu karaciğer enzim artışını kısmen baskıladığını, hepatoprotektif etkisinin ALT düzeyleri üzerinde de gözlemlendiğini göstermektedir.

4.6. MDA (Malondialdehit) Düzeyleri

MDA (Malondialdehit), lipid peroksidasyonunun bir ürünü olup, oksidatif stres düzeyinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, deney

hayvanlarından elde edilen serum ve karaciğer doku örneklerinde MDA düzeyleri spektrofotometrik yöntemle belirlenmiş ve aşağıda sunulmuştur.

4.6.1. Serum MDA düzeyleri

Tablo 4.20. Deney gruplarına ait serum MDA değerleri.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (nmol/mL)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	0,69 $\pm$ 0,07	c
<i>Rheum ribes</i> Grubu	0,59 $\pm$ 0,05	c
Fruktoz Grubu	1,91 $\pm$ 0,08	a
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> (Her Gün) Grubu	1,23 $\pm$ 0,04	b
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> Günaşırı Grubu	1,44 $\pm$ 0,09	b

Serum MDA düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubunda ortalama değer 0,69 nmol/mL olarak ölçülmüştür. Fruktoz grubunda bu değer 1,91 nmol/mL'ye yükselmiş olup, oksidatif stresin belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Fruktoz grubunda kontrol ve *Rheum ribes* gruplarına kıyasla anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). *Rheum ribes* uygulamasının, fruktoz ile birlikte gerek günlük gerekse gün aşırı kullanımında MDA düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı, ancak yine de kontrol düzeyine ulaşmadığı belirlenmiştir.

4.6.2 Doku MDA düzeyleri

Tablo 4.21. Deney gruplarına ait karaciğer dokusu MDA değerleri.

Grup	Ortalama $\pm$ SS (nmol/g)	İstatistiksel Durum
Kontrol Grubu	1,09 $\pm$ 0,08	c
<i>Rheum ribes</i> Grubu	0,92 $\pm$ 0,07	c
Fruktoz Grubu	4,48 $\pm$ 0,16	a
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> (Her Gün) Grubu	2,94 $\pm$ 0,18	b
Fruktoz + <i>Rheum ribes</i> Günaşırı Grubu	3,29 $\pm$ 0,16	b

Doku MDA düzeyleri açısından da benzer bir eğilim gözlenmiştir. Kontrol grubunda ortalama değer 1,09 nmol/g iken, fruktoz grubunda bu değer 4,48 nmol/g olarak ölçülmüştür. Fruktoz grubunda anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,001$). *Rheum ribes* uygulaması, fruktozun neden olduğu oksidatif stresin azalmasına katkı sağlamış, özellikle her gün uygulanan grubun gün aşırı gruba kıyasla daha düşük MDA düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bitkinin olası antioksidan etkisini desteklemektedir.



5. TARTIŞMA

Çalışmada serum toplam kolesterol düzeylerine dair bulgular incelendiğinde, fruktoz grubunda anlamlı bir artış ($p < 0,05$) gözlenmiş, *Rheum ribes* uygulamasında bu artışın anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Kombinasyon grubunda, fruktoz grubuna göre kolesterol düzeylerinde düşüş mevcutsa da, kontrol düzeyine ulaşamamıştır.

Bu sonuçlar, fruktozun karaciğer lipogenezini ve insülin direncini artırarak lipit metabolizmasını bozan etkisiyle uyumludur. Fruktozun, hepatik *de novo* lipogenez yolunu aktive ederek LDL ve total kolesterol yükselmesine yol açtığı literatürde yaygın şekilde raporlanmıştır [97].

Rheum ribes'in hipolipidemik etkileri, fenolik bileşik içeriği ve antioksidan kapasitesi ile ilişkilendirilmektedir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada, *R. ribes* özütünün diyabetik ratlarda kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir [98]. Benzer şekilde, 2023 yılında yapılan bir çalışmada antidiabetik ve lipit düzenleyici etki gösterdiğini rapor etmiştir [99].

Bu bağlamda, kombinasyon grubundan elde edilen bulgular; *Rheum ribes*'in fruktozun yol açtığı lipit profil bozukluklarını kısmen düzeltebildiğini göstermektedir. Ancak kontrol düzeyine ulaşamaması, fruktozun oluşturduğu metabolik stresin tamamen geri döndürülemediğini işaret etmektedir.

Ayrıca *Rheum* cinsine ait türler üzerine yapılan çalışmalar, özellikle yüksek dozlarda kolesterol düşürücü etki gösteren fenolik bileşikler aracılığı ile HMG-CoA redüktazı inhibe edebildiğini vurgulamaktadır [100].

Palmitik asit (C16:0), memeli dokularında en yaygın bulunan doymuş yağ asitlerinden biridir ve karaciğer metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla fruktoz grubunda palmitik asit düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu, fruktozun lipogenez süreçlerini uyararak endojen doymuş yağ asidi sentezini artırdığına işaret etmektedir. Literatürde de belirtildiği üzere, aşırı fruktoz alımı, SREBP-1c gibi lipogenezle ilişkili transkripsiyon faktörlerini aktive ederek palmitik asit üretimini artırmaktadır [101].

Rheum ribes uygulanan grupta palmitik asit düzeylerinin kontrol grubuna daha yakın olduğu ve fruktoz grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu durum, bitkinin içerdiği fenolik bileşikler ve antioksidanların lipogenez üzerinde inhibe edici bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. *Rheum ribes* özütünün hepatik lipit

birikimini ve doymuş yağ asidi sentezini baskıladığı daha önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir [98].

Fruktoz ve *Rheum ribes* kombinasyon gruplarında ise palmitik asit düzeyleri fruktoz grubuna göre azalmış, ancak kontrol grubuna ulaşamamıştır. Bu durum, *Rheum ribes*'in fruktoz kaynaklı lipogenik etkiyi kısmen baskılayabildiğini göstermektedir. Ancak tam bir metabolik denge sağlanamadığı için palmitik asit düzeyleri yüksek kalmıştır. Dolayısıyla, *Rheum ribes*'in tek başına kullanımında daha etkin bir yağ asidi profili oluşturduğu söylenebilir.

Doymuş yağ asitlerinden özellikle palmitik asidin yüksek düzeyleri, insülin direnci, inflamasyon ve hepatik steatoz ile ilişkilendirilmektedir [102]. Bu bağlamda, çalışmamızda elde edilen bulgular, fruktozun olumsuz etkilerini teyit ederken, *Rheum ribes*'in bu etkileri azaltıcı potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Stearik asit (C18:0), uzun zincirli bir doymuş yağ asidi olup hayvansal yağlarda doğal olarak bulunur ve enerji metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Çalışmamızda, fruktoz grubunda stearik asit düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu bulgu, fruktozun lipogenez üzerindeki uyarıcı etkisinin sadece palmitik asit ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda daha uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin oluşumunu da artırdığını göstermektedir. Fruktozun lipid metabolizmasını bozarak hepatik yağlanmaya neden olduğu literatürde de sıkça vurgulanmaktadır [103].

Rheum ribes uygulanan grupta stearik asit düzeylerinin kontrol grubuna yakın seyrettiği ve fruktoz grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, bitkinin lipid sentez yollarını baskılayarak doymuş yağ asitlerinin oluşumunu sınırladığını göstermektedir. *Rheum ribes*'in antioksidan içeriği sayesinde karaciğerde yağ birikimini azalttığı ve yağ asidi kompozisyonunu düzenleyebildiği önceki çalışmalarla da desteklenmektedir [104].

Fruktoz + *Rheum ribes* kombinasyon gruplarında stearik asit düzeyleri, fruktoz grubuna göre düşerken, kontrol seviyesine tam olarak erişememiştir. Bu bulgu, bitkinin fruktozun neden olduğu yağ asidi dengesizliklerini kısmen düzeltebildiğini göstermektedir. Ancak, fruktozun yoğun lipogenez etkisinin tamamen baskılanamadığı da anlaşılmaktadır.

Stearik asidin, palmitik asite kıyasla metabolik açıdan daha nötr olduğu bildirilse de [105], karaciğer yağlanması ve insülin direnci üzerindeki etkileri halen araştırılmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda stearik asit düzeylerinin fruktoz grubunda

artmış olması, metabolik stres göstergesi olarak yorumlanabilirken; *Rheum ribes*'in bu artışı baskılaması, hepatik lipid dengesine olan koruyucu etkisini ortaya koymaktadır.

Oleik asit (C18:1), tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) grubuna ait olup zeytinyağı ve çeşitli bitkisel yağlarda bol miktarda bulunur. Aynı zamanda endojen sentezle de oluşabilen bu yağ asidi, kardiyovasküler sağlık ve insülin hassasiyeti üzerinde olumlu etkileriyle bilinmektedir. Çalışmamızda, fruktoz grubunda oleik asit düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu durum, fruktozun lipogenez üzerindeki uyarıcı etkisiyle endojen MUFA sentezinin artmış olabileceğini göstermektedir [106].

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında *Rheum ribes* verilen grupta oleik asit düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu bulgu, bitkinin lipid metabolizması üzerinde dengeleyici bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. *Rheum ribes*'in antioksidan içeriği, serbest yağ asitlerinin birikimini azaltarak hücre içi lipid profilini düzenleyebilir [107].

Fruktoz + *Rheum ribes* kombinasyon gruplarında ise oleik asit düzeylerinin, fruktoz grubuna göre düşüş gösterdiği ancak kontrol grubunun üzerine çıktığı belirlenmiştir. Bu bulgu, *Rheum ribes*'in lipogenik etkileri kısmen dengelediğini ancak fruktozun etkisinin tamamen baskılanamadığını göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında, tek başına *Rheum ribes* uygulaması daha etkin bir düzenleme sağlamaktadır.

Literatürde oleik asidin karaciğer yağlanması üzerindeki etkileri tartışmalı olmakla birlikte, bazı çalışmalar oleik asidin hepatik lipotoksisteyi azaltabileceğini öne sürmektedir [108]. Ancak, oleik asidin yüksek düzeyleri, artan lipogenez sonucu birikim göstergesi de olabilir. Bu nedenle çalışmamızda oleik asit artışı, fruktozun lipid metabolizması üzerindeki bozulmalarına işaret ederken, *Rheum ribes*'in düzenleyici etkisi de belirgin şekilde gözlenmiştir.

Linoleik asit (C18:2), esansiyel bir omega-6 çoklu doymamış yağ asididir ve diyetle alınması gerekmektedir. Bu yağ asidi hücre zarlarının yapısında yer almakta ve eikosanoid sentezinde öncül madde olarak görev almaktadır. Çalışmamızda fruktoz grubunda linoleik asit düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu durum, fruktozun lipid metabolizması üzerindeki bozucu etkisinin, çoklu doymamış yağ asitlerinin birikimiyle de kendini gösterdiğini ortaya koymaktadır. Fruktozun lipogenez yanında oksidatif stresi de artırarak lipid peroksidasyonuna zemin hazırladığı bilinmektedir [109].

Rheum ribes uygulanan grupta linoleik asit düzeylerinin kontrol grubuna oldukça yakın olduğu, fruktoz grubuna göre ise anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir.

Bitkinin antioksidan kapasitesi sayesinde lipid birikimini ve peroksidasyonunu azalttığı düşünülmektedir. *Rheum ribes*'in özellikle karaciğer dokusunda yağ asidi profilini düzenleyerek lipid birikimini engellediği hayvan modellerinde gösterilmiştir [110].

Fruktoz + *Rheum ribes* kombinasyon gruplarında linoleik asit düzeyleri fruktoz grubuna göre azalmakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek kalmıştır. Bu durum, bitkinin lipid regülasyonuna katkı sağladığını, ancak fruktozun neden olduğu metabolik bozulmayı tamamen baskılayamadığını göstermektedir. Bu bulgu, *Rheum ribes*'in destekleyici bir tedavi olabileceğini ancak tek başına yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Linoleik asidin yüksek düzeyleri bazı durumlarda inflamatuvar metabolitlerin üretimini artırarak karaciğer hasarına neden olabilir [111]. Dolayısıyla çalışmamızda linoleik asidin fruktoz grubunda artmış olması, potansiyel hepatotoksik etkileri işaret etmektedir. *Rheum ribes* uygulaması ile bu artışın baskılanması ise bitkinin hepatoprotektif etkisini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Linolenik asit (C18:3), esansiyel bir omega-3 çoklu doymamış yağ asididir ve özellikle bitkisel kaynaklı yağlarda bulunur. Anti-inflamatuvar etkileri, kardiyovasküler koruyuculuğu ve hücre zarlarının bütünlüğünü sağlaması nedeniyle önemli fizyolojik roller üstlenmektedir. Çalışmamızda fruktoz grubunda linolenik asit düzeylerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Bu durum, fruktozun pro-inflamatuvar metabolik etkilerinin omega-3 yağ asitlerini baskılayarak karaciğer lipid dengesini olumsuz etkilediğini göstermektedir [112].

Rheum ribes uygulanan grupta linolenik asit düzeylerinin, kontrol grubuna yakın ve fruktoz grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, bitkinin antioksidan yapısı ile omega-3 yağ asitlerinin korunmasına yardımcı olduğunu ve lipid kompozisyonunun dengelenmesinde rol aldığını göstermektedir [113].

Fruktoz + *Rheum ribes* kombinasyon grubunda ise linolenik asit düzeylerinin, fruktoz grubuna göre artmış ancak kontrol seviyesinin altında kaldığı belirlenmiştir. Bu durum, bitkinin fruktozun neden olduğu yağ asidi dengesizliklerini kısmen önlediğini ancak tam bir koruma sağlamadığını göstermektedir. Yine de, bu düzeyler fruktozun tek başına kullanımına göre daha olumlu bir profil ortaya koymaktadır.

Linolenik asidin düşük düzeyleri, inflamasyon, insülin direnci ve karaciğer hasarı riskini artırabilir. Bu nedenle, çalışmamızda linolenik asit düzeylerinin fruktoz grubunda azalması metabolik stresle ilişkili olabilirken; *Rheum ribes*'in bu etkiyi

baskılaması, hepatik lipid koruyuculuğu açısından olumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir [114].

Vitamin A (retinol), lipofilik bir vitamin olup görme, hücre büyümesi, bağışıklık sistemi regülasyonu ve antioksidan savunma mekanizmalarında kritik roller üstlenmektedir. Karaciğer, bu vitaminin primer depolama organıdır ve plazma düzeyleri çoğunlukla karaciğer rezervlerini yansıtır. Çalışmamızda fruktoz grubunda serum vitamin A düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu durum, fruktozun neden olduğu oksidatif stres ve karaciğer yağlanması gibi metabolik bozuklukların, retinol metabolizması üzerinde baskılayıcı etki oluşturduğunu düşündürmektedir [115].

Rheum ribes uygulanan grupta vitamin A düzeylerinin, kontrol grubuna yakın değerlere ulaştığı ve fruktoz grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, *Rheum ribes*'in antioksidan kapasitesinin karaciğer fonksiyonlarını destekleyerek retinol biyoyararlanımını koruyabileceğini göstermektedir. Bitkinin içerdiği fenolik bileşenlerin serbest radikalleri temizleyerek vitamin kaybını engellediği literatürde de belirtilmiştir [116].

Fruktoz + *Rheum ribes* kombinasyon grubunda ise vitamin A düzeylerinin, fruktoz grubuna kıyasla artış gösterdiği, ancak kontrol ve *Rheum ribes* gruplarının altında kaldığı görülmüştür. Bu bulgu, *Rheum ribes*'in fruktozun neden olduğu vitamin A kaybını kısmen telafi ettiğini ancak tek başına uygulandığı kadar etkin olamayabileceğini ortaya koymaktadır.

Literatürde, vitamin A eksikliğinin karaciğer steatozu ve insülin direnci gibi metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir [117]. Bu bağlamda çalışmamız, hem fruktozun retinol düzeylerini düşürücü etkisini hem de *Rheum ribes*'in düzenleyici etkisini ortaya koyarak lipofilik vitamin dengesi açısından önemli katkılar sunmaktadır.

Vitamin E, özellikle alfa-tokoferol formuyla bilinen, lipofilik bir antioksidan olarak hücre membranlarını oksidatif hasara karşı koruyan önemli bir bileşendir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları ve oksidatif stres durumlarında vitamin E düzeylerinde azalma gözlenebilir. Çalışmamızda fruktoz uygulanan grupta serum vitamin E düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Bu bulgu, fruktozun lipid peroksidasyonunu artırarak tokoferol depolarını tükettiğini ve antioksidan savunma sistemini zayıflatıldığını göstermektedir [118].

Rheum ribes uygulanan grupta ise vitamin E düzeylerinin kontrol grubuna yakın olduğu ve fruktoz grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu görülmüştür. Bu

sonuç, *Rheum ribes* bitkisinin içerdği fenolik bileşiklerin serbest radikalleri nötralize ederek tokoferol tüketimini engellediğini ve dolayısıyla vitamin E düzeylerini koruyucu etki gösterdiğini desteklemektedir [119].

Fruktoz + *Rheum ribes* grubunda da vitamin E düzeylerinin fruktoz grubuna göre belirgin şekilde arttığı, ancak yalnızca *Rheum ribes* uygulanan grubun altında kaldığı belirlenmiştir. Bu sonuç, *Rheum ribes*'in fruktoz kaynaklı oksidatif stres üzerinde kısmi bir iyileştirici etki gösterdiğini, ancak fruktozun toksik etkilerinin tamamen ortadan kaldırılamadığını göstermektedir.

Literatürde, vitamin E düzeylerinin NAFLD (alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması) ile ters orantılı olduğu ve düşük vitamin E düzeylerinin karaciğer hasarının ilerlemesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir [120]. Çalışmamız, bu bulguları destekler nitelikte olup, *Rheum ribes*'in tokoferol düzeylerini koruma kapasitesini göstermektedir.

Vitamin K₂, özellikle menakinon formunda, karaciğerin sentezlediği pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda rol alan lipofilik bir vitamindir. Ayrıca kemik metabolizmasında osteokalsin aktivasyonu ve vasküler sistemin korunması açısından da önemli biyolojik işlevlere sahiptir. Çalışmamızda, fruktoz grubunda serum vitamin K₂ düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalma, fruktozun karaciğerdeki oksidatif stresi artırarak vitamin K₂ metabolizmasını bozduğu ve biyoyararlanımını düşürdüğünü düşündürmektedir [121].

Rheum ribes uygulanan grupta vitamin K₂ düzeylerinin kontrol grubuna benzer şekilde seyrettiği görülmüştür. Bitkinin fenolik bileşiklerce zengin içeriği sayesinde, endojen antioksidan savunma sistemini desteklediği ve böylece vitamin K₂ düzeylerinin stabil kaldığı öne sürülebilir [122].

Fruktoz + *Rheum ribes* grubunda ise, vitamin K₂ düzeylerinde fruktoz grubuna kıyasla anlamlı bir artış gözlenmiş ancak bu artış kontrol düzeylerinin altında kalmıştır. Bu durum, *Rheum ribes*'in fruktoz kaynaklı olumsuz etkileri kısmen baskıladığını, ancak tam bir restorasyon sağlamadığını göstermektedir. Bu bulgular literatürde K₂ vitamini eksikliğinin NAFLD patogenezeine katkıda bulunduğunu ve oksidatif stresin bu eksiklikle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarla da örtüşmektedir [123].

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), karaciğer fonksiyon testleri içerisinde en sık kullanılan parametrelerdir. Bu enzimler hücre içi lokalizasyonları nedeniyle karaciğer hücrelerinin zedelenmesi durumunda kana salınmakta ve plazmada ölçülebilir hale gelmektedir. ALT karaciğer dokusuna özgü

iken, AST aynı zamanda kalp, kas ve böbrek gibi ekstrahepatik dokularda da bulunur. Bu nedenle ALT, karaciğer hasarının daha spesifik bir göstergesidir [124]. ALT'nin hepatoselüler hasarda artışı, en erken ve en güvenilir biyokimyasal bulgulardan biridir. AST ise sıklıkla akut hasarlarda, özellikle hücre membran bütünlüğünün ciddi bozulduğu durumlarda artış göstermektedir.

Çalışmamızda fruktoz verilen grupta her iki enzimde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Fruktozun metabolizması, karaciğerde ATP tüketimi ve ürik asit üretimini artırarak oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır. Bu süreç lipid peroksidasyonunu tetiklemekte ve hepatosit hasarını şiddetlendirmektedir. Literatürde fruktozun aşırı tüketiminin non-alkolik karaciğer yağlanmasına (NAFLD) ve bunun ilerleyen formlarına neden olabileceği bildirilmektedir. Bu patofizyolojik süreç AST ve ALT enzim düzeylerinde anlamlı artışa neden olmaktadır [125, 126, 127].

Rheum ribes verilen grupta, AST ve ALT düzeylerinin kontrol grubuna yakın seyrettiği ve fruktoz grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. *Rheum ribes*, içerdiği fenolik bileşikler ve flavonoidler sayesinde güçlü bir antioksidan kapasiteye sahiptir. Bu özellikleriyle hepatositlerde oluşan oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar. Çeşitli deneysel çalışmalarda, *Rheum ribes* ekstraktının CCl₄, parasetamol gibi hepatotoksik ajanlara karşı karaciğeri koruduğu gösterilmiştir [127,128,129]. Çalışmamızda da benzer şekilde, fruktozun neden olduğu enzim artışını baskılayarak karaciğer dokusunun biyokimyasal stabilitesini koruduğu görülmüştür.

Fruktoz + *Rheum ribes* grubunda ise AST ve ALT düzeyleri, fruktoz grubuna göre belirgin şekilde azalmış fakat kontrol grubuna göre hâlâ yüksek seyretmiştir. Bu durum, *Rheum ribes*'in hepatoprotektif etkisinin tam bir restorasyondan ziyade koruyucu veya kısmen düzeltici etkiler sağladığını göstermektedir. Bu grup için literatürde bitkisel antioksidanların koruyucu etkinliği daha fazla vurgulanmakta, oluşmuş karaciğer hasarını tamamen tersine çevirmedikleri bildirilmektedir [130,131]. Bununla birlikte, bu bitkinin düzenli kullanımıyla serbest radikallerin baskılanması, enzim seviyelerinin kontrol altında tutulmasına katkı sağlayabilir.

AST/ALT oranı, hepatik hastalıkların karakterizasyonunda kullanılan önemli biyokimyasal bir parametredir. Bu oranın 1'in altında olması genellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları (steatohepatit) ile ilişkilendirilirken, 2'nin üzerinde olması alkolik karaciğer hastalığını düşündürmektedir. Çalışmamızda fruktoz grubunda AST/ALT oranı anlamlı şekilde artmış ve karaciğer enzim paterninde bozulmaya yol

açmıştır. Bu artış, fruktozun sadece bir lipotoksik ajan olmakla kalmayıp, aynı zamanda hepatik fonksiyonların bozulmasına neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Rheum ribes grubunda ise bu oran kontrol grubuna benzer kalmıştır. Bu bulgu, karaciğer dokusunda herhangi bir hücresel yıkım ya da fonksiyon kaybının gözlenmediğine işaret etmektedir. Fruktoz + *Rheum ribes* grubunda da AST/ALT oranı fruktoz grubuna göre belirgin düzeyde düşüş göstermiştir. Bu da *Rheum ribes*'in fruktozun neden olduğu enzim dengesizliğini düzelttiğini ve karaciğer fonksiyonlarının regülasyonuna katkı sunduğunu düşündürmektedir.

AST, ALT ve AST/ALT oranının birlikte değerlendirilmesi, karaciğer dokusunun fonksiyonel sağlığı hakkında değerli biyokimyasal bilgiler sağlamaktadır. Elde edilen bulgular, fruktozun karaciğerde hasara neden olduğunu açıkça göstermektedir. Buna karşılık, *Rheum ribes*'in özellikle antioksidan içeriğiyle bu hasarı baskılayabildiği ve karaciğerin biyokimyasal bütünlüğünü koruyabildiği görülmüştür. Bu sonuçlar, *Rheum ribes*'in fonksiyonel gıda veya bitkisel destek ürünü olarak NAFLD gibi karaciğer hastalıklarının önlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir [132, 133].

Malondialdehit (MDA), biyolojik sistemlerde lipid peroksidasyonunun önemli bir son ürünü olup, oksidatif stres düzeyinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. Serbest radikallerin hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur ve artan düzeyleri, hücresel hasar ve inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilir. Bu nedenle, MDA düzeylerinin ölçülmesi, özellikle fruktoz gibi metabolik stres oluşturan ajanların neden olduğu oksidatif hasarın değerlendirilmesinde kritik bir parametredir [134].

Çalışmamızda kontrol grubunda ölçülen serum MDA düzeyleri, normal fizyolojik sınırlar içinde kalmıştır. Bu durum, hayvanların sağlıklı karaciğer fonksiyonlarına sahip olduğunu ve oksidatif stres maruziyetlerinin olmadığını göstermektedir. Buna karşılık, fruktoz verilen grupta serum MDA düzeyleri anlamlı şekilde artmıştır. Bu artış, fruktozun aşırı metabolize olması sonucu oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) hepatositlerde lipid peroksidasyonunu tetiklediğini ve oksidatif stres yükünü artırdığını göstermektedir. Literatürde de fruktozun yüksek dozda verilmesinin karaciğer başta olmak üzere birçok dokuda oksidatif stres parametrelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir [135, 136].

Rheum ribes verilen grupta ise serum MDA düzeylerinin kontrol grubuna oldukça yakın olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, bitkinin güçlü antioksidan içeriği

sayesinde endojen antioksidan sistemleri desteklediğini ve serbest radikallerin neden olduğu hasarı baskıladığını göstermektedir. *Rheum ribes*, özellikle antrasen türevleri, flavonoidler ve fenolik bileşikler içermesiyle bilinir ve bu bileşiklerin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir [137]. *Rheum ribes*'in bu etkisi, deneysel karaciğer hasarı modellerinde de benzer şekilde rapor edilmiştir [138].

Fruktoz + *Rheum ribes* grubunda ise serum MDA düzeylerinin, yalnızca fruktoz verilen gruba kıyasla belirgin şekilde azaldığı, ancak kontrol grubuna göre hâlen yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Bu sonuç, *Rheum ribes*'in fruktozun indüklediği oksidatif stresi tam olarak baskılayamadığını, ancak kısmen azaltabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, serum MDA düzeylerindeki düşüş, bitkinin terapötik potansiyelini açıkça ortaya koymaktadır. Bu etki, antioksidan sistemin düzenlenmesi ve ROS üretiminin kontrol altına alınması ile açıklanabilir [139, 140].

Genel olarak değerlendirildiğinde, fruktozun neden olduğu serum MDA artışı, oksidatif stres yükünün önemli bir göstergesidir. *Rheum ribes* ekstraktı, bu artışı baskılayarak antioksidan savunma sistemini desteklemiş ve lipid peroksidasyonunu anlamlı ölçüde azaltmıştır. Bu bulgular, *Rheum ribes*'in oksidatif hasarı önlemede etkili bir biyolojik ajan olarak kullanılabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır.

Doku düzeyinde malondialdehit (MDA) ölçümü, hücresel membranlarda meydana gelen lipid peroksidasyonunun derecesini doğrudan yansıttığı için oksidatif stres değerlendirmelerinde önemli bir parametredir. MDA'nın doku konsantrasyonu, özellikle karaciğer gibi metabolik olarak aktif organlarda oksidatif hasarın varlığını ve şiddetini göstermek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır [141].

Bu çalışmada kontrol grubunda belirlenen doku MDA düzeyleri, fizyolojik sınırlar içerisinde bulunmuş ve oksidatif stresin minimal düzeyde olduğunu göstermiştir. Fruktoz uygulanan grupta ise doku MDA seviyelerinde belirgin bir artış saptanmıştır. Bu durum, fruktozun metabolizasyonu sonucu açığa çıkan serbest radikallerin dokuda lipid peroksidasyonunu artırarak hücresel bütünlüğü bozduğunu göstermektedir. Daha önceki çalışmalar da yüksek fruktoz alımının doku düzeyinde oksidatif stresi tetiklediğini ve karaciğerde MDA artışına neden olduğunu ortaya koymuştur [142, 143].

Rheum ribes verilen grupta doku MDA düzeylerinin düşük seyretmesi, bitkinin güçlü antioksidan etkisinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu sonuç, *Rheum ribes*'in fenolik içerik açısından zengin olması ve bu bileşenlerin reaktif oksijen türlerini

(ROS) temizlemede etkili rol oynaması ile ilişkilendirilebilir [144]. *Rheum ribes*, içerdiği antrasen türevleri, flavonoidler ve diğer fenolik bileşiklerle oksidatif stresin baskılanmasında önemli bir ajandır [145].

Fruktoz + *Rheum ribes* grubunda ise doku MDA düzeyleri fruktoz grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, *Rheum ribes*'in fruktozun neden olduğu oksidatif hasarı kısmen önlediğini ve dokusal seviyede serbest radikallerin zararlı etkilerini azalttığını göstermektedir. Ancak bu değerlerin kontrol grubuna göre hâlâ yüksek olması, bitkinin antioksidan etkisinin tam koruyucu olmadığını, ancak iyileştirici bir etkisinin bulunduğunu ortaya koymaktadır [146, 147].

Genel olarak değerlendirildiğinde, doku MDA düzeyleri çalışmamızda oksidatif stresin önemli bir göstergesi olarak görev yapmış ve özellikle fruktozun neden olduğu hasarın *Rheum ribes* ile kısmen azaltılabildiği kanıtlanmıştır. Bu durum, geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan *Rheum ribes*'in oksidatif stres kaynaklı dokusal hasarların önlenmesinde potansiyel bir doğal ajan olabileceğine işaret etmektedir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, yüksek fruktoz alımı ile oluşturulan non-alkolik karaciğer yağlanması (NAFLD) modelinde, *Rheum ribes* L. bitkisinin serum ve doku düzeylerinde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler üzerindeki etkileri detaylı olarak incelenmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, fruktozun sistemik düzeyde oksidatif stres ve metabolik bozulmalara neden olduğu, ancak *Rheum ribes* uygulamasının bu etkiler üzerinde düzeltici ve dengeleyici bir rol üstlendiği ortaya konulmuştur.

Serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri incelendiğinde, fruktoz grubunda anlamlı artışlar gözlemlenmiş, bu değişiklikler metabolik sendrom benzeri bir tabloyu işaret etmiştir. *Rheum ribes* uygulamasının ise bu parametreleri kontrol grubuna yakın değerlere çektiği görülmüştür. Bu durum, bitkinin lipid metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisini göstermektedir. Ayrıca AST, ALT ve AST/ALT oranlarındaki artış, fruktozun hepatotoksik etkisini destekler nitelikte bulunmuş, *Rheum ribes* ile bu değerlerin normalize edilmesi ise karaciğer koruyuculuğu açısından önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Serum ve doku düzeyindeki MDA analizleri, fruktozun belirgin oksidatif stres oluşturduğunu, *Rheum ribes*'in ise bu etkiyi azaltabildiğini göstermiştir. Fruktoz grubunda yüksek MDA düzeyleri, lipid peroksidasyonunun arttığını gösterirken, *Rheum ribes* takviyesi ile bu düzeylerde düşüş sağlanmıştır. Bu sonuç, bitkinin antioksidan kapasitesinin hem sistemik hem de dokusal düzeyde etkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Yağ asitleri kompozisyonu açısından değerlendirildiğinde, fruktoz grubunda doymuş yağ asitlerinde artış, doymamış yağ asitlerinde ise azalma saptanmıştır. Özellikle oleik, linoleik ve linolenik asit gibi faydalı yağ asitlerinin oranları azalmış, buna karşın palmitik ve stearik asit gibi doymuş yağların oranları yükselmiştir. *Rheum ribes* grubunda ise bu eğilimin tersine döndüğü ve doymamış yağ asitlerinin oranının arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, bitkinin yağ asidi dengesini koruyucu bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Lipofilik vitamin analizleri sonucunda, A vitamini düzeylerinin fruktoz grubunda anlamlı biçimde azaldığı, *Rheum ribes* uygulamasının ise bu düşüşü kısmen dengelediği saptanmıştır ($p<0,01$). Buna karşılık, E ve K2 vitaminlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar, *Rheum*

ribes'in özellikle A vitamini düzeylerinin korunmasında destekleyici rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Genel değerlendirmede, *Rheum ribes* L. bitkisi, yüksek fruktoz ile oluşturulan metabolik ve oksidatif değişiklikler üzerinde anlamlı düzeyde dñzeltici etkilere sahiptir. Serum lipit profili, karaciğer enzimleri, oksidatif stres gñstergeleri ve yağ asidi profili üzerinde olumlu etkiler oluşturmuştur. Bu etkiler hem koruyucu hem de kısmen tedavi edici yönñyle önem arz etmektedir. Ancak bu çalışmanın hayvan modeli ile sınırlı olduğu ve insanlara uygulanabilirliğinin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, *Rheum ribes* L. bitkisi, geleneksel kullanımıyla paralel olarak bilimsel olarak da değerlendirildiğinde, oksidatif stres ve lipid metabolizması üzerine olumlu etkileri ile dikkat çekmektedir. Bu bağlamda, gelecekte yapılacak olan insan bazlı klinik araştırmalar ile birlikte bu bitkinin fonksiyonel gıda veya farmasötik bir ürün olarak kullanılabilirliği daha net bir şekilde ortaya konabilecektir.

KAYNAKÇA

- [1] Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). "The liver." *Current Biology*, 27(21), 1147–1151.
- [2] Tapper, E. B., & Parikh, N. D. (2018). Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: Observational study. *BMJ*, 362, k2817.
- [3] Si-Tayeb, K., Lemaigre, F. P., & Duncan, S. A. (2010). "Organogenesis and development of the liver." *Developmental Cell*, 18(2), 175–189.
- [4] Kierszenbaum, A.L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Ankara: Palme Yayınevi.
- [5] Hightower, N. C. (2025). Karaciğerin ön ve arka görünümü [İllüstrasyon, Türkçe açıklamalar eklenmiştir]. *Encyclopaedia Britannica*.
- [6] Ramachandran, P., Matchett, K.P. & Dobie, R. (2020). "Single-cell technologies in hepatology: new insights into liver biology and disease pathogenesis." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 17, 457–472.
- [7] Yağmurca, M. (2003). *Histoloji*. Dilek O.N. (Ed.), *Karaciğer (Cilt I)*. Ankara: Ankara Basın Yayın.
- [8] Sadler, T.W. (1996). *Medikal Embriyoloji*. Başaklar C. (Ed.), 7. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık.
- [9] Cattley, R.C. & Cullen, J.M. (2018). Liver and Gall Bladder (Chapter 8). In: Wallig M.A., Haschek W.M., Rousseaux C.G., Bolon B. (Eds.), *Fundamentals of Toxicologic Pathology* (3rd ed.), 125–151.
- [10] Bouwens, L., Baekeland, M., De Zanger, R. & Wisse, E. (1986). "Quantitation, tissue distribution and proliferation kinetics of Kupffer cells in normal rat liver." *Hepatology*, 6,718–722.
- [11] Aktan, T.M., Canbilen, A. & Kekillioğlu N. (2003). "Kupffer cells." *Cerrahpaşa J. Med.* 31,110–113.
- [12] Kan, Z., Ivancev, K., Lunderquist, A., McCuskey, P.A., McCuskey, R.S. & Wallace S. (1995). "In vivo microscopy of hepatic metastases: dynamic observation of tumor cell invasion and interaction with Kupffer cells." *Hepatology*, 21, 487–494.
- [13] Temel, S. & Gökçimen, A. (2002). "The Hepatic Stellate Cells (Ito cells)." *T Klin Tıp Bilimleri*, 22,342–348.
- [14] Geerts, A. (2001). "History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells." *Semin Liver Dis*, 21,311–335.

- [15] Gressner, A.M., Weiskirchen, R., Breitkopf, K. & Dooley, S. (2002). "Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis." *Front Biosci*, 7,793–d807.
- [16] Zaret, K.S., Jung, J., Zheng, M. & Goldfarb, M. (1999). "Initiation of mammalian liver development from endoderm by fibroblast growth factors." *Science*, 284(5422): 1998–2003.
- [17] Gordillo, M., Evans, T. & Gouon-Evans, V. (2002). "Orchestrating liver development: a review of the signaling pathways and transcriptional networks." *Development*. 2015,142(18),3192–3205.
- [18] Kaşah, H., Satıroğlu, G. & Taşerik, M. (1992). İnsan Embriyolojisi (7. baskı). İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım.
- [19] Junquera, L.C., Carneiro, J.B. & Kelley R.O. (1995). "Basic Histology (8th ed.)." Appleton and Lange, USA, 306–319.
- [20] Kalaycı, Ş. (1986). Histoloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa:Basımevi.
- [21] Cormack, D.H. (1993). "Essential Histology (2nd ed.)." New York: Lippincott-Raven Publishers, 293–299.
- [22] Ijaz, S., Yang, W., Winslet, M.C. & Seifalian, A.M. (2003). "Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver." *Microcirculation*, 10, 447–456.
- [23] Ross, M.H. & Pawlina, W. (2013). Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Ankara: Palme Yayınevi.
- [24] Dashty, M. (2013). "A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism." *Clinical Biochemistry*, 46,1339–1352.
- [25] Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. & Rodwell, V. (1993). Harper'in Biyokimyası. Çev: Menteş G., Ersöz B. İstanbul: Barış Kitabevi.
- [26] Laker, M.F. (1997). Clinical Chemistry for Medical Students. Çev: Ulukaya E. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- [27] Vasconcellos, R., Alvarenga, E.C., Parreira, R.C., Lima, S.S. & Resende, R.R. (2016). "Hepatosit farklılaşmasında hücre sinyalinin araştırılması." *Hücre Sinyali*, 28,1773–1788.
- [28] Charlton, M.R. (1996). "Protein metabolism and liver disease." *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 10(4),617–635.
- [29] Sun, Y., Demagny, H. & Schoonjans, K. (2021). "Emerging functions of the nuclear receptor LRH-1 in liver physiology and pathology." *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1867(8).

- [30] Laitakari, A., Ollonen, T. & Kietzmann, T. (2019). "Systemic inactivation of hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase 2 in mice protects from alcohol-induced fatty liver disease." *Redox Biol*, 22, Article 101145.
- [31] Sharma, N. Singh, L., Sharma, A., Kumar, A. & Mahajan, D. (2024). "NAFLD-associated hepatocellular carcinoma (HCC) – A compelling case for repositioning of existing mTORc1 inhibitors." *Pharmacological Research*, 208,107375.
- [32] Giraud, J., Chalopin, D., Blanc, J.F. & Saleh, M. (2021). "Hepatocellular carcinoma immune landscape and the potential of immunotherapies." *Front Immunol*, 12,655697.
- [33] Mulligan, C. & Bronstein, J.M. (2020). "Wilson Disease: An overview and approach to management." *Neurol Clin*, 38(2),417–432.
- [34] Adams, L.A., Angulo, P. & Lindor, K.D. (2005). "Nonalcoholic fatty liver disease." *CMAJ*, 172(7),899–905.
- [35] 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),434–438.
- [36] Li, Y., Pan, T., Wang, Y., Wang, G. & Wang F. (2025). "The predictive value of triglyceride-glucose-high density lipoprotein-body mass index (TGH-BMI) for different degrees of hepatic steatosis and liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)." *Clinical Nutrition ESPEN*, 66,290–301.
- [37] Brunt, E.M., Janney, C.G., Di Bisceglie, A.M., Neuschwander-Tetri, B.A. & Bacon, B.R. (1999). "Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions." *Am J Gastroenterol*, 94,2467–2474.
- [38] Hamurcu, V. P., Kaya, E., Alphan, E. & Yılmaz, Y. (2020). "Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients." *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 32,1352–1357.
- [39] Younossi, Z. M. (2016). "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes." *Hepatology*, 64(1), 73–84.
- [40] Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). "The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)." *Metabolism*, 65(8), 1038–1048.
- [41] Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). "Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies." *Nature Medicine*, 24(7), 908–922.

- [42] Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). "Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis." *Hepatology*, 52(5), 1836–1846.
- [43] Marchesini, G. (2003). "Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome." *Hepatology*, 37(4), 917–923.
- [44] Chalasani, N. (2018). "The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases". *Hepatology*, 67 (1), 328–357.
- [45] Rinella, M. E. (2015). "Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review". *JAMA*, 313 (22), 2263–2273.
- [46] Estes, C. (2018). "Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030". *Journal of Hepatology*, 69 (4), 896–904.
- [47] Leite, N. C. (2009). "Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus". *Liver International*, 29 (1), 113–119.
- [48] Younossi, Z. (2019). "Nonalcoholic steatohepatitis: assessment of current and emerging diagnostic and therapeutic approaches". *Hepatology*, 70 (1), 370–386.
- [49] Demir, M. (2015). "The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in healthy young persons". *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 26 (5), 386–391.
- [50] Younossi, Z.M. (2019). "Global burden of NAFLD and NASH: trends, forecasts, and implications." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(1), 11–20.
- [51] Li, J., Zou, B., Yeo, Y.H., Feng, Y., Xie, X. & Lee, D.H. (2022). "Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis." *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 7(4), 297–318.
- [52] Leite, N.C., Salles, G.F., Araujo, A.L.E., Villela-Nogueira, C.A. & Cardoso, C.R.L. (2009). "Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus." *Liver International*, 29(1), 113–119.
- [53] Buzzetti, E., Pinzani, M. & Tsochatzis, E.A. (2016). "The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)." *Metabolism*, 65(8), 1038–1048.
- [54] Sanyal, A.J. (2019). "Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(6), 377–386.

- [55] Machado, M.V. & Diehl, A.M. (2016). "Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis." *Gastroenterology*, 150(8), 1769–1777.
- [56] Kleiner, D.E. (2005). "Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology*, 41(6), 1313–1321.
- [57] Brunt, E.M. (2015). "Nonalcoholic fatty liver disease: histologic features and diagnostic evaluation." *Clin Liver Dis*, 19(2), 147–161.
- [58] Brunt, E.M., Janney, C.G., Di Bisceglie, A.M., Neuschwander-Tetri, B.A. & Bacon B.R. (1998). "Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions." *Am J Gastroenterol*, 94(9), 2467–2474.
- [59] Vos, M.B. & Lavine, J.E. (2013). "Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology*, 57(6), 2525–2531.
- [60] Softic, S., Cohen, D.E. & Kahn, C.R. (2016). "Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease." *Dig Dis Sci*, 61(5), 1282–1293.
- [61] Roglans, N., Vilà, L., Farré, M., Alegret, M., Sánchez, R.M., Vázquez-Carrera, M. & Laguna J.C. (2007). "Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats." *Hepatology*, 45(3), 778–788.
- [62] Spruss, A., Kanuri, G. & Bergheim, I. (2009). "Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of NAFLD and NASH." *Arch Toxicol*, 84(11), 755–764.
- [63] Song, M., Schuschke, D.A., Zhou, Z., Chen, T., Pierce, W.M. & Wang, R. (2012). "High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague-Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver." *J Hepatol*, 56, 433–440.
- [64] Davis, P. H. (1967). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol. 2. Edinburgh University Press.
- [65] Ceylan, A., & Karakaş, A. (2010). "Rheum ribes L. üzerine botanik ve fitokimyasal incelemeler." *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 11(1), 25–32.
- [66] Mozaffarian, V. (2004). *A Dictionary of Iranian Plant Names*. Farhang Mo'aser.
- [67] Mavi, A., Yıldırım, A., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2004). "Antioxidant and antimicrobial activities of Rheum ribes." *Pharmaceutical Biology*, 42(4–5), 292–297.
- [68] Yildiz, A., Erdal, S., & Uğraş, S. (2013). "The hepatoprotective effects of Rheum ribes root extract in CCl₄-induced liver injury in rats." *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43(4), 570–577.
- [69] Cullen, J., Davis, P. H., & Coode, M. J. E. (1965). *Polygonaceae in: Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh University Press.

- [70] Nasrabadi, N. S. (2014). "Comparative study of *Rheum ribes* and *Rheum officinale*: Morphology and phytochemistry." *Iranian Journal of Botany*, 20(2), 45–52
- [71] İlçim, A., Karahan, F., & Tel, A. Z. (2020). "*Rheum telianum* (Polygonaceae), a new species from southeastern Turkey." *Phytotaxa*, 477(1), 53–60.
- [72] Mavi, A., & Yıldırım, A. (2004). "Antioxidant activities of *Rheum ribes* and its traditional uses in Eastern Anatolia." *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2–3), 267–273.
- [73] Yüceer, Ç. (2010). "Işgın (*Rheum ribes* L.) Bitkisinin Yöresel Kullanımı ve Ekonomik Potansiyeli." *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 20(2), 45–50.
- [74] Zargari, A. (1991). *Medicinal Plants* (Vol. 4). Tehran University Press.
- [75] Tozlu, G., & Tatar, M. (2019). A potential pest of rhubarb (*Rheum ribes* L.) in Turkey: *Capnodis marquardti* Reitter, 1913 (Coleoptera: Buprestidae). *Proceedings of the 2nd International Conference on Food, Agriculture and Animal Sciences*, Antalya, Turkey.
- [76] Pieroni, A. (2017). "The spring has arrived: Traditional wild vegetables gathered by Yarsanis (Ahl-e Haqq) and Sunni Muslims in Western Hawraman, SE Kurdistan (Iraq)." *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 13(1), 1–13.
- [77] Özdemir, H., & Yılmaz, A. (2024). "The Effect of *Rheum ribes* Extract Origin of Elazig Province on Bacterial Isolates Obtained from VAP Patients." *Turkish Journal of Agriculture Research*, 9(1), 45–52.
- [78] Kemal, M., Özkol, H., & Kaycı, L. (2008). "Xylena Ochsenheimer in East Turkey with new provincial records and larval food-plants (Noctuidae, Lepidoptera)." *Miscellaneous Papers, Centre for Entomological Studies Ankara*, (139–140), 1–6.
- [79] Kaya, H., Tokgöz, H. B., Ünal, R., & Altan, F. (2023). "The effects of the *Rheum ribes* plant extract on inflammation, extracellular matrix remodeling, and obesity suggest a therapeutic potential." *Molecular Biology Reports*, 50(6), 5223–5232.
- [80] Mohammadi, M., Asadi-Samani, M., & Bahmani, M. (2022). "Phytochemical composition and pharmacological activities of *Rheum* species: A review." *Journal of Herbmed Pharmacology*, 11(1), 18–25.
- [81] Karimi, A., Oskoueian, E., Hendra, R., & Niazmand, R. (2020). "Phytochemistry and medicinal properties of *Rheum* species: A review." *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(3), 327–337.

- [82] Mahmoudi, R. (2018). "Antibacterial activity of Rheum ribes extract against selected foodborne pathogens." *Journal of Applied Microbiology*, 125(2), 414–422.
- [83] Taghizadeh, M. (2021). "Rheum ribes extract improves adipose tissue inflammation and metabolic parameters in obese rats." *Phytomedicine*, 81, 153420.
- [84] Turner, P.V., Brabb, T., Pekow, C., & Vasbinder, M.A. (2011). "Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider." *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(5), 600–613.
- [85] Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S.G., Richmond, W., & Fu, P.C. (1974). "Enzymatic determination of total serum cholesterol." *Clinical Chemistry*, 20(4), 470–475.
- [86] Rifai, N., Horvath, A.R., & Wittwer, C.T. (2018). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (6th ed.). Elsevier.
- [87] Zhang, Y., Vuckovic, D., & Pawliszyn, J. (2010). "Solid-phase microextraction for bioanalysis: new developments and applications." *Chemical Society Reviews*, 39(7), 2584–2595.
- [88] Castro-Gómez, P., Rodríguez-Alcalá, L. M., Calvo, M. V., Romero, M. P., & Fontecha, J. (2016). "A quantitative HPLC–MS/MS method for conjugated linoleic acid and polyunsaturated fatty acids in human plasma." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(5), 1313–1324.
- [89] Yang, K., Han, X., & Gross, R. W. (2014). "Multi-dimensional mass spectrometry-based shotgun lipidomics and novel strategies for lipidomic analyses." *Mass Spectrometry Reviews*, 33(6), 523–543.
- [90] Özen, T., & Yılmaz, Ö. (2017). "Determination of Fat-Soluble Vitamins in Biological Samples Using HPLC." *Journal of Food Composition and Analysis*, 62, 38–45.
- [91] Deyhim, F. (2019). "Simultaneous determination of fat-soluble vitamins using HPLC: Sample preparation and quantification." *Food Analytical Methods*, 12(3), 799–806.
- [92] Yılmaz, Ö., & Gül, M. (2018). "Assessment of hepatic enzyme activities in rat models using spectrophotometric kits." *Biochemical Research Journal*, 14(2), 115–122.
- [93] Gatsing, D. (2010). "Toxicological evaluation of the aqueous extract of *Acanthus montanus* root in rats." *Journal of Ethnopharmacology*, 128(3), 641–646.

- [94] Gül, M., Yılmaz, Ö., & Aslan, A. (2021). "Determination of oxidative stress markers in experimental hepatotoxicity using HPLC." *Biomedical Chromatography*, 35(12), e5221.
- [95] Atalay, A., & Yılmaz, Ö. (2022). "Quantitative determination of lipid peroxidation product MDA in rat serum by HPLC." *Journal of Chromatographic Science*, 60(5), 459–465.
- [96] Türkyılmaz, S., & Yılmaz, Ö. (2023). "HPLC-based evaluation of oxidative damage in tissue and serum samples." *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 37(1), e23256.
- [97] Sharma, B. R. (2020). "A comprehensive review on chemical profile and pharmacological activities of Rheum species." *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 26(1), 63–72.
- [98] Hamzeh, M. (2014). "Effects of Rheum ribes extract on glucose, lipids and renal function in streptozotocin-induced diabetic rats." *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(2), 111–118.
- [99] Ghafouri, M. (2023). "The potential therapeutic role of Rheum ribes in type 2 diabetes and dyslipidemia: a randomized clinical trial." *Journal of Herbal Medicine*, 41, 100634.
- [100] Liudvytska, O. (2022). "Phytochemicals of rhubarb (*Rheum* spp.) and their potential hypolipidemic mechanisms: A review." *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, 19363.
- [101] Stanhope, K. L. (2016). "Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy." *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 53(1), 52–67.
- [102] Ma, W. (2020). "High palmitic acid intake is associated with increased risk of NAFLD and metabolic disturbances: a cross-sectional study." *Journal of Clinical Lipidology*, 14(3), 392–400.
- [103] Tappy, L., & Lê, K. A. (2010). "Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity." *Physiological Reviews*, 90(1), 23–46.
- [104] Zarei, A., Changizi-Ashtiyani, S., & Taheri, S. (2020). "Protective effects of Rheum ribes against lipid profile changes in diabetic rats." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 19(1), 56–64.
- [105] Hunter, J. E., Zhang, J., & Kris-Etherton, P. M. (2010). "Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: A systematic review." *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), 46–63.

- [106] Fabbrini, E. (2009). "Increased de novo lipogenesis in fructose-induced insulin resistance in humans." *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4), 1137–1144.
- [107] Ghiasi, R. (2022). "The protective effect of *Rheum ribes* extract on lipid profiles and oxidative stress in diabetic rats." *Journal of Ethnopharmacology*, 281, 114523.
- [108] Listenberger, L. L. (2003). "Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(6), 3077–3082.
- [109] Schwarz, J. M. (2015). "Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(6), 2434–2442.
- [110] Ebrahimzadeh, M. A. (2011). "Antioxidant and hepatoprotective activities of *Rheum ribes* L. extract in rats." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(5), 385–390.
- [111] Araya, J. (2004). "Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease." *Clinical Science*, 106(6), 635–643.
- [112] Simopoulos, A. P. (2002). "Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases." *Journal of the American College of Nutrition*, 21(6), 495–505.
- [113] Ahmad, R. (2017). "Antioxidant and lipid-lowering effects of *Rheum ribes* in hyperlipidemic models." *Phytotherapy Research*, 31(5), 792–799.
- [114] Arterburn, L. M. (2006). "n-3 fatty acids and the risk for cardiovascular disease." *Nutrition in Clinical Practice*, 21(3), 225–235.
- [115] Wang, Y. (2010). "High-fructose diet-induced metabolic syndrome: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications." *Nutrients*, 2(8), 834–846.
- [116] Gülçin, İ. (2006). "Antioxidant activity of the methanol extract of *Rheum ribes* roots." *Pharmacological Research*, 53(3), 255–262.
- [117] Trasino, S. E. (2017). "Vitamin A deficiency, retinoic acid signaling, and obesity." *Nutrients*, 9(8), 932.
- [118] Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). "Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective." *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 1000–1013.

- [119] Erkan, N., Ayranci, G., & Ayranci, E. (2008). "Antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract, blackseed (*Nigella sativa* L.) essential oil, carnosic acid, rosmarinic acid and sesamol." *Food Chemistry*, 110(1), 76–82.
- [120] Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., & Gluud, C. (2007). "Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD007176.
- [121] Beulens, J. W. J., Booth, S. L., van den Heuvel, E. G. H. M., Stoecklin, E., Baka, A., & Vermeer, C. (2013). "The role of menaquinones (vitamin K2) in human health." *British Journal of Nutrition*, 110(8), 1357–1368.
- [122] Akbulut, A., & Çelik, S. (2016). "Antioxidant activity and phenolic content of selected Turkish medicinal plants." *Pharmacognosy Journal*, 8(6), 420–424.
- [123] Rombouts, K., & Piguët, A. C. (2022). "Vitamin K2 and its emerging role in liver health." *Liver Research*, 6(1), 1–9.
- [124] Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). "Liver enzyme alteration: a guide for clinicians." *CMAJ*, 172(3), 367–379.
- [125] Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., & Havel, P. J. (2013). "Adverse metabolic effects of dietary fructose: results from recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies." *Curr Opin Lipidol*, 24(3), 198–206.
- [126] Abdelmalek, M. F. (2012). "Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9(6), 312–314.
- [127] Gülçin, İ. (2010). "Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of *Rheum ribes* L." *Iran J Pharm Res*, 9(4), 429–436.
- [128] Whitehead, T. P. (1996). "The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men." *Ann Clin Biochem*, 33(6), 530–535.
- [129] Lim, J. S., Mietus-Snyder, M., Valente, A., Schwarz, J. M., & Lustig, R. H. (2010). "The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7(5), 251–264.
- [130] Ghorbani, A. (2017). "Rheum ribes ameliorates hepatotoxicity induced by CCl4 in rats." *Pharm Biol*, 55(1), 863–867.
- [131] Seo, Y. S. (2013). "Effect of natural antioxidants in the prevention of nonalcoholic fatty liver disease." *J Clin Biochem Nutr*, 52(2), 100–106.
- [132] Mahdi, A. A. (2014). "Evaluation of hepatoprotective potential of herbal extracts in experimental models." *Saudi J Biol Sci*, 21(6), 625–631.

- [133] El-Beshbishy, H. A. (2011). "Antioxidant and hepatoprotective potential of Rheum ribes extract in rats." *J Med Food*, 14(4), 371–376.
- [134] Del Rio, D., Stewart, A. J., & Pellegrini, N. (2005). "A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(4), 316–328.
- [135] Crescenzo, R. (2014). "Fructose supplementation induces oxidative stress and lipid peroxidation in rat liver mitochondria." *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2014, 1–7.
- [136] Roglans, N. (2007). "Fructose consumption induces hepatic lipid accumulation and insulin resistance in rats: role of lipogenic pathway." *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(9), 539–547.
- [137] Ghorbani, A. (2018). "Antioxidant activity and total phenolic content of Rheum ribes L. Extract." *Pharmacognosy Journal*, 10(1), 160–164.
- [138] Malekinejad, H. (2011). "Protective effect of Rheum ribes extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats." *Iranian Journal of Veterinary Research*, 12(1), 56–62.
- [139] Aouacheri, W. (2015). "The role of oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: a review." *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 23(2), 87–92.
- [140] Ahmed, O. M. (2014). "Antioxidant and hepatoprotective effects of herbal extracts against oxidative stress." *Journal of Medicinal Plants Research*, 8(15), 582–590.
- [141] Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). "Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014.
- [142] Song, M. (2016). "Long-term effects of high-fructose diet on hepatic lipid metabolism and insulin resistance in rats." *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1–9.
- [143] De Moura, R. F. (2009). "Effects of fructose and stress on hepatic oxidative metabolism in rats." *Nutritional Neuroscience*, 12(6), 288–294.
- [144] Ghorbani, A. (2017). "Rheum ribes and its pharmacological properties: A review." *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 7(2), 142–152.
- [145] Yildirim, A. (2001). "Antioxidant activities of Rheum species growing in Turkey." *Food Chemistry*, 89(3), 403–408.
- [146] Koca, C., & Ustuner, M. C. (2018). "The protective effect of Rheum ribes L. root against oxidative damage induced by carbon tetrachloride in rats." *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 668–674.

- [147] El-Beshbishy, H. A. (2005). "Hepatoprotective effect of green tea (*Camellia sinensis*) against tamoxifen-induced liver injury in rats." *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 19(6), 386–393.

