



**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**FRUKTOZ VE YAĞDAN ZENGİN DİYETİN SIÇAN KARACİĞER,
PANKREAS VE KAS DOKULARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN IŞIK
MİKROSKOP DÜZEYİNDE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nebihat KAPLAN SEFİL
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet NACAR**

HATAY – 2013

**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**FRUKTOZ VE YAĞDAN ZENGİN DİYETİN SIÇAN
KARACİĞER, PANKREAS VE KAS DOKULARI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN IŞIK MİKROSKOP DÜZEYİNDE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nebihat KAPLAN SEFİL
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet NACAR**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından
1204 U 0101 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI

T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: FRUKTOZ VE YAĞDAN ZENGİN DİYETİN SIÇAN KARACİĞER,
PANKREAS VE KAS DOKULARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN IŞIK MİKROSKOP
DÜZEYİNDE İNCELENMESİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Nebihat KAPLAN SEFİL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof. Dr. Ali Özcan
Tıp Fakültesi Dekan V.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Doç. Dr Ahmet NACAR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Doç. Dr Ahmet NACAR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
RESİM DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	viii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer:.....	3
2.1.1. Karaciğer Anatomisi	3
2.1.2. Karaciğer Histolojisi	4
2.1.3. Karaciğer Fizyolojisi	12
2.2. Pankreas:	14
2.2.1. Pankreas Anatomisi.....	15
2.2.2. Pankreas Histolojisi.....	15
2.2.3. Pankreas Fizyolojisi	19
2.3. İskelet Kası.....	20
2.3.1. İskelet Kası (Musculus Gastrocnemius) Anatomisi.....	20
2.3.2. İskelet Kası Histolojisi	20
2.3.3. İskelet Kası Fizyolojisi	22
2.4 Karbonhidrat Metabolizması.....	22
2.4.1. Glikoz metabolizması.....	23
2.4.2. Fruktöz metabolizması	26
2.5. Yağ Metabolizması	26
2.6. Diyabetes Mellitus:.....	28
2.6.1. Diyabetes Mellitus Tipleri:.....	29
2.6.2. Diyabetes Mellitus Prevalansı	30
2.6.3. Diyabetes Mellitus Patogenezi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar	37
3.2. Diyet	38
3.3. Cerrahi Uygulama	39
3.4. Histolojik Tekniklerin Uygulanması	39
3.5. Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi	41
3.6. İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR	46

4.1. Kalori Alımı ve Ağırlık Değişimi	46
4.2. Histolojik Bulgular:	47
4.2.1. Karaciğer Dokusu Bulguları:	47
4.2.2. Pankreas Dokusu Bulguları:	56
4.2.3. Kas Dokusu Bulguları:	62
4.3. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi:	68
4.4. Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi	73
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	84
7. KAYNAKLAR	86
8. ÖZGEÇMİŞ.....	93

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Diyabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	29
Tablo 2: Yağlı diyetle kullanılan margarinin içeriği	38
Tablo 3: Histolojik takip aşamaları ve kesit alma	40
Tablo 4: Hematoksilen-Eozin boyama prosedürü	40
Tablo 5: Masson Trichrome boyama prosedürü	41
Tablo 6: Grupların biyokimyasal değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri	73

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Karaciğerin işlevsel birimleri ve hepatik asinüsün detaylı çizimi	5
Şekil 2: Glikozun karaciğerde yıkım aşamaları	24
Şekil 3: Glikozun iskelet kasındaki metabolizması	25
Şekil 4: Ölçüm Programı(Olympus DP2-BSW)	43
Şekil 5: Ölçüm Programı (Olympus DP2-BSW)	44
Şekil 6: Ölçüm Programı(Olympus DP2-BSW)	45
Şekil 7: Havyan başına ortalama günlük kalori alımı (kkal/gün)	46
Şekil 8: Grupların haftalık ağırlık değişimi	47
Şekil 9: Gruplar arası karaciğer hacimlerinin karşılaştırılması	68
Şekil 10: Gruplar arası santral ven alanlarının karşılaştırılması	69
Şekil 11: Gruplar arası karaciğer hasarının karşılaştırılması	69
Şekil 12: Gruplar arası langerhans adacık alanlarının karşılaştırılması	70
Şekil 13: Gruplar arası pankreas hasarının karşılaştırılması	71
Şekil 14: Gruplar arası kas lifi sayılarının karşılaştırması	71
Şekil 15: Gruplar arası kas lifi alanı karşılaştırılması	72
Şekil 16: Gruplar arası kas hasarının karşılaştırılması	72
Şekil 17: Gruplar arası kan glikoz değerlerinin karşılaştırılması	74

RESİM DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1: Karaciğerin ışıık mikroskopik yapısı	8
Resim 2: Karaciğerin elektron mikroskopik görüntüsü.	10
Resim 3: Pankreasın ışıık mikroskopik görüntüsü	16
Resim 4: Pankreasın elektron mikroskopik görüntüsü	18
Resim 5: İskelet kasının ışıık mikroskopik görüntüsü.	21
Resim 6: İskelet kasının elektron mikroskopik görüntüsü	22
Resim 7: Kontrol karaciğer dokusu portal alan ve santral ven genel görüntüsü	48
Resim 8: Kontrol grubu karaciğer dokusu santral ven görüntüsü	48
Resim 9: Kontrol grubu karaciğer dokusu santral ven görüntüsü (Masson)	49
Resim 10: Kontrol grubu karaciğer portal alan görüntüsü (Masson)	49
Resim 11: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü.	51
Resim 12: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü.	51
Resim 13: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü	52
Resim 14: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü.	52
Resim 15: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü.	53
Resim 16: Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü.	54
Resim 17: Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü.	54
Resim 18: Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü.	55
Resim 19: Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü.	55
Resim 20: Kontrol grubu pankreas görüntüsü.	56
Resim 21: Kontrol grubu pankreas görüntüsü.	57
Resim 22: Kontrol grubu pankreas görüntüsü.	57
Resim 23: Yüksek yağlı diyet pankreas görüntüsü.	58
Resim 24: Yüksek yağlı diyet pankreas görüntüsü.	59
Resim 25: Yüksek yağlı diyet pankreas görüntüsü. (Masson)	59
Resim 26: Fruktozlu diyet pankreas görüntüsü.	60
Resim 27: Fruktozlu diyet pankreas görüntüsü.	61
Resim 28: Fruktozlu diyet pankreas görüntüsü.	61
Resim 29: Kontrol grubu kas doku görüntüsü.	62
Resim 30: Kontrol grubu kas doku görüntüsü.	63
Resim 31: Kontrol grubu kas doku görüntüsü	63
Resim 32: Yüksek yağlı diyet kas doku görüntüsü.	64
Resim 33: Yüksek yağlı diyet kas doku görüntüsü.	65
Resim 34: Yüksek yağlı diyet kas doku görüntüsü.	65
Resim 35: Fruktozlu diyet kas doku görüntüsü.	66
Resim 36: Fruktozlu diyet kas doku görüntüsü.	67
Resim 37: Fruktozlu diyet kas doku görüntüsü.	67

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

α	Alfa
β	Beta
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
coA	Koenzim A
ER	Endoplazmik retikulum
GER	Granüllü endoplazmik retikulum
GLUT	Glikoz taşıyıcı protein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
H-E	Hematoksilen Eozin
IDF	Uluslar arası diyabet federasyonu
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
NAYKH	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NEFA	Esterifiye olmamış yağ asidi
PAS	Periyodik asit shift
SYA	Serbest yağ asidi
T2DM	Tip 2 diyabetes mellitus
TG	Trigliserit
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
YFMŞ	Yüksek fruktozlu mısır şurubu

TEŞEKKÜR

Özgün fikirler üretmemizde bize yol gösteren değerli bilim insanı, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini gördüğüm tez danışmanım aynı zamanda Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Doç. Dr. Ahmet NACAR'a, eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ayşe YILDIRIM'a, tez çalışmamda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Süleyman OKTAR'a, Doç. Dr. O. Hasan ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Cumali GÖKÇE'ye ve Yrd. Doç. Dr. Tümay Özgür'e çok teşekkür ediyorum. Ayrıca tezimin deney aşamalarındaki yardımlarından dolayı Öğretim görevlisi H. Malik Okuyan'a teşekkür ederim.

Tezimin bütün aşamalarında bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan ve benimle birlikte bu heyecanı yaşayan sevgili eşim Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL'e, hayatımı renklendiren kızım Zeynep Ahsen ve oğlum Hasan Salih'e ve beni her zaman maddi manevi destekleyen aileme çok teşekkür ediyorum.

Nebihat KAPLAN SEFİL

HATAY/2013

ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus; genç ve yetişkin nüfusun yaklaşık % 8-10'unu etkileyen ve sürekli tıbbi bakım gerektiren bir metabolik hastalıktır. Yapılan çalışmalarda son 30 yıldan beri giderek sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Bu artışın temel nedenlerinin başında da hazır gıdalar suçlanmıştır. Bu çalışmada hazır gıdalarda en çok kullanılan yüksek yağ ve fruktozun karaciğer, pankreas ve kas doku üzerine histopatolojik etkilerini incelemek ve tip II diyabet-diyet ilişkisine farklı bir açıdan bakmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Wistar albino erkek sıçanlar dâhil edildi. Hayvanlar kontrol grubu (normal sıçan yemi), yüksek yağlı grup (% 65'i yağ) ve fruktoz grubu (% 20 fruktozlu su) olmak üzere 3 gruba bölündü. Tüm hayvanların ağırlık takibi ve kan glikoz ölçümü yapıldı. 8. Haftanın sonunda karaciğer, pankreas ve iskelet kas doku örnekleri histopatolojik inceleme için alındı.

Bulgular: Yüksek yağlı grup ve fruktoz grubunda karaciğer hacim artışı tespit edildi (yağlı $p<0,001$, fruktoz $p<0,01$). Karaciğer hasarı en fazla fruktoz grubunda tespit edildi. Pankreas ve kas hasarı ise yüksek yağlı grupta en fazla bulundu. Her iki grupta da glikoz değerlerinde anlamlı artış tespit edildi ($p<0,001$).

Sonuçlar: Bu çalışmada fruktozlu ve yüksek yağlı diyetin kan şekerini yükselttiği ve alınan kaloriden bağımsız olarak karaciğer, pankreas ve iskelet kasında hasar oluşturduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir. Glikoz metabolizmasındaki en önemli üç organın diyetle bu şekilde etkilenmesi diyet-Tip 2 diyabet ilişkisini güçlendiren bir delil olarak düşünülebilir. Son yıllarda gittikçe tüketimi artan hazır gıdalar sayesinde yüksek yağlı ve fruktozlu diyet alımının arttığı göz önüne alınırsa hazır gıdalar, başlangıçta belirgin bir kilo artışına neden olmayıp sinsi bir şekilde diyabete zemin hazırlıyor olabilirler. Öte yandan diyet hazırlanırken içeriğin kalori hesabından daha önemli sonuçlar doğurabileceği de unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Fruktoz, Yağ, Karaciğer yağlanması, Kas, Pankreas

ABSTRACT

LIGHT MICROSCOPIC EXAMINATION OF THE EFFECTS OF HIGH-FRUCTOSE AND HIGH-FAT DIETS ON LIVER, PANCREAS, AND MUSCLE TISSUES IN RATS

Objective: Diabetes mellitus is a metabolic disorder that affects approximately 8% of young and adult population and requires constant medical care. According to recent findings the frequency of this disorder has been found to be increased in last 30 years. Prepared foods have been blamed as the main reason for this increase. Therefore the present study is designed to investigate the histopathological effects of high-fat and high-fructose diets —most common nutrient in prepared foods— on liver, pancreas and muscle tissue and look at the relationship between type II diabetes and the diet from a different point of view.

Methods: Wistar albino male rats were included in the study. Animals were divided into 3 groups: control group (normal rat chow), high-fat group (oil ratio: 65%) and fructose group (fructose 20% water). Weight monitoring and blood glucose measurement of rats was performed. At the end of the 8th week liver, pancreas and skeletal muscle tissue samples were collected for histological examination.

Results: In the high-fat group and high- fructose groups the liver volume increased (respectively, $p < 0.001$, $p < 0.01$). The most severe liver damage was determined in fructose group. However, the pancreas and muscle damage were found higher in high-fat group. Glucose levels were significantly increased in both groups ($p < 0.001$).

Conclusion: In the present study, it was shown that high fat and fructose diets caused degeneration in liver, pancreas and muscle tissues and increase in blood sugar independent from caloric intake. The degeneration in central organs of glucose metabolism with diet could support the relation between type II diabetes and diet. Recently high fat and fructose intake increased because of increased prepared (fast) food consumption. Therefore these nutrients could constitute a prediabetic environment in human body without causing a significant weight gain. In addition,

when preparing diets, its components could be more important than its total calorie amount.

Keywords: Diabetes Mellitus, fructose, fat, fatty liver, muscle, pancreas

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite; vücuda besinlerle alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması ve buna bağlı olarak da vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranının artmasıyla oluşan kronik bir hastalıktır. Diyet bileşenlerinin dâhil olduğu birçok etken, obezitenin dünya çapında salgın boyutlarına ulaşmasına neden olmaktadır. Son 2-3 dekatta ucuz, lezzetli ve yüksek yağlı gıdalar nedeniyle diyetle alınan yağ miktarı hızlı bir şekilde artmış ve artan yağlı gıda kalori alımını arttırmıştır. Obezitenin salgın haline gelmesinde, yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimindeki artışın da etkisi vardır. Fruktoz, yiyecek ve içecekleri tatlandırmak için kullanılan bir monosakkarittir. Bunun çay şekerine (Sukroz) göre; daha tatlı, daha ucuz olması ve tokluk hissi oluşturmaması (ikinci acıkma hissini öne çekip, daha fazla tüketilme) gibi avantajlarından dolayı son yıllarda gıdalarda kullanımı giderek artmıştır (1, 2).

Yüksek fruktozlu yemle beslenen sıçanların karaciğerlerinde mikro-makroveziküler yağlanma histopatolojik olarak gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı yemle beslenen sıçanların karaciğerindeki yağlı alanın, yüksek fruktozlu yemle beslenen sıçanlarınkinden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sukroz (fruktoz + glikoz), sadece obezitede rol oynayan basit bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda fazla enerji alımından bağımsız olarak insulin rezistansı ve yağ depolanması gibi direkt metabolik etkileri olan bir gıda maddesidir. Bu tür diyet kaynaklı ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması; obezite, dislipidemi ve diabetes mellitus gibi çeşitli metabolik hastalıklara neden olmaktadır (1, 3, 4).

Tip 2 diyabet, uzun süreli insulin direnci üzerine eklenen ilerleyici beta hücre yetmezliği sonucunda gelişir. Tip 2 diyabet tanısı, açlık kan şekerinin 125 mg/dl' nin üzerinde ya da herhangi bir zamanda ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde

bulunması ile kesinleşir. Tip 2 diyabette hiperglisemi iki bozukluğa bağlı olarak gelişir: 1- Karaciğer ve kas dokusunda oluşan insulin direnci, 2- Pankreas'ta insulin üretiminin gittikçe azalması (5). Son yıllarda metabolik hastalıkların (insulin direnci, obezite ve metabolik sendrom gibi) sıklığı giderek artmaktadır. Bu metabolik hastalıklar içerisinde yer alan diyabet; ölümcül olabilen veya sakat bırakan birçok komplikasyona neden olmaktadır. Yeterince kontrol altına alınamayan hiperglisemi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatiyi içerir. Diyabetik retinopati görme kaybına neden olur. Diyabetik nefropati böbrek yetmezliğine neden olur. Nöropatiye bağlı özellikle ellerde ve ayaklarda his kaybı, uyuşma gibi bozukluklar oluşur. Makrovasküler komplikasyonlar ise kalp ve beyini besleyen damarlarda oluşan bozukluklardır. Bu bozukluklar da inme ve kalp krizine neden olurlar (5).

Diyabet etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Çevresel faktörlerin başında da diyet gelmektedir. Biz de bu çalışmamızda farklı diyet türlerinin glikoz metabolizmasında merkezi rolü üstlenen karaciğer, pankreas ve kas dokuları üzerindeki etkilerini histopatolojik yönden inceleyerek, diyet-Tip 2 diyabet ilişkisine farklı bir açıdan yaklaşmayı planladık. Bu şekilde bu 3 organı birlikte değerlendirerek sade ama bütüncül bir yöntemle karmaşık Tip 2 diyabet patofizyolojisine diyet odaklı bakmaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Karaciğer Anatomisi

En geniş hacimli ve en ağır iç organ olan karaciğer (yetişkindeki ortalama ağırlığı, yaklaşık olarak 1,5 kg.dır.), hayati önem taşır ve yaygın bir damar ağına sahiptir. Karın boşluğunun sağ üst kısmında, diyafragmanın altında yerleşmiştir. Kaburga kemikleri tarafından korunur (6).

Kırmızı-kahverenginde, elastik kıvamlı ve kolaylıkla parçalanabilen bir yapıya sahiptir. Travmalar sonucu kolaylıkla parçalanır. Organ damardan zengin olduğu için travma sırasında çok kanar (7).

2.1.1.1. Karaciğerin Komşulukları

Üstte ve önde: Diyafragma ve ön karın duvarı

Altta: Mide, safra kanalları, duodenum, kolon hepatik fleksurası, sağ böbrek ve böbrek üstü bezi

Arkada: Özefagus, vena cava inferior, aorta, safra kesesi, vertebra ve diyafragma

Yanlarda: Alt kostalar ve diyafragma ile komşudur (8).

Karaciğer anatomik olarak iki büyük lob (sağ ve sol lob) ve iki küçük loptan (kaudat ve kuadrat) oluşur. Tam olmamakla birlikte en dışta visseral periton karaciğeri sarar. Peritonun iç tarafında organı dıştan saran düzensiz sıkı bağ doku bulunur (9). Karaciğeri dıştan tamamen çevreleyen bu bağ dokusuna glisson kapsülü, tunica fibroza denir. Karaciğer alt yüzü (fasia visseralis) ortalarında kabaca H

harfine benzeyen porta hepatitis bulunur. Porta hepatitis karaciğerin arka bölgesinde birçok yapının girip çıktığı bölgedir. Bu bölgede portal ven, hepatik arter, sempatik - parasempatik sinir lifleri, sağ - sol hepatik kanallar ve lenf damarları bulunur (7)

Hepatositlerde üretilen safranın safra kesesine kadar iletimini sağlayan safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki kısımda incelenir.

2.1.1.2. İntrahepatik Safra Yolları

Karaciğer içindeki safra kanallarına intrahepatik safra yolları denir. Bunlar canalicus biliferiden başlar, sağ ve sol hepatik kanalların karaciğer içerisindeki bölümlerine kadar devam eder.

2.1.1.3. Ekstrahepatik Safra Yolları

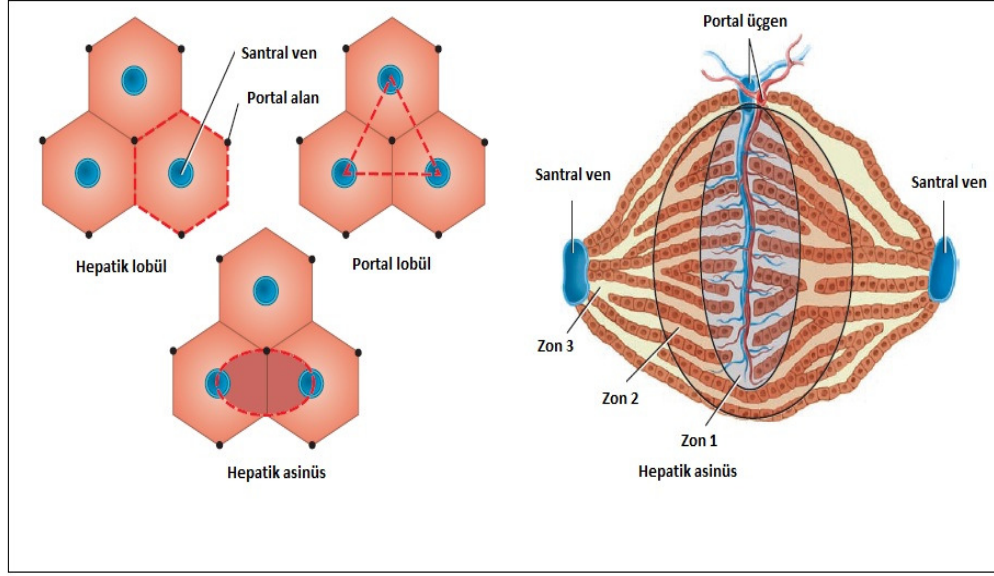
Karaciğer dışındaki safra yollarıdır (7). Ekstrahepatik safra yolları ise sağ ve sol hepatik kanalların porta hepatitis çıktıktan sonraki bölümlerinden ductus choledochus'a kadar olan kanalları içerir (10).

2.1.2. Karaciğer Histolojisi

İnsan vücudundaki en büyük bez olan karaciğer, bağ doku ile zayıfça sınırlanmış dört adet lobdan oluşur (11). Kollajen ve elastik lif içeren glisson kapsülü organı dıştan çevreler (12). Kapsülün devamı, karaciğerin alt bölgesinde bulunan porta hepatitis bölgesinden içeriye girer. Kan damarlarına, lenf damarlarına, safra kanallarına ve sinirlere desteklik sağlar (6). Porta hepatiste, karaciğere portal ven ve hepatik arter girer, sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar. Bu damar ve kanallar, klasik karaciğer lopçuklarının köşesini oluşturan portal alanlara dek bağ dokusu ile çevrilidir. Kapsülden karaciğer parankimasına doğru uzanan dallar organı lob ve lobüllere ayırır (12, 13). Böylece karaciğer, bu incecik bağ doku bölmeleri ile sayıları bir milyonu bulan karaciğer lobüllerine ayrılmış olur. Histolojik kesitlerde lobüller, bal peteği gibi yan yana dizilmiş düzensiz altıgenler şeklinde gözlenir (14).

2.1.2.1. Karaciğerin işlevsel birimleri

Karaciğerin yapısal organizasyonu ve bu yapı elemanlarının birbirleri ile olan ilişkilerini açıklayan üç farklı karaciğer birimi (lobülü) tanımlanmaktadır (şekil 1) (15). Bu lobüller aşağıda özetlenmiştir.



Şekil 1: Karaciğerin işlevsel birimleri ve hepatik asinüsün detaylı çizimi (16)

A. Klasik Karaciğer Lobülü (lopçuğu)

Karaciğerin tüm fonksiyonlarını yansıtan en küçük birimi klasik karaciğer lopçuğudur (17). Karaciğer lopçuğu 0,7 x 2 mm boyutlarında, çevresinde portal alanlar ile merkezinde santral ven bulunan poligonal şekilli yapıdır. Santral venden başlayarak periferi ışınal tarzda birbirleri ile anastomozlaşarak ilerleyen hepatosit kordonları ve aralarında sinüzoid kapillerleri içerir (12).

Lobüllerin köşelerinde; portal venin dalı, hepatik arter dalı, safra kanalı, lenf damarı ve sinirleri içeren portal alan bulunur. Bu yapıların tamamı bir bağ dokusu kılıfı içerisinde bulunur (13). Portal alanda bulunan bu yapılara portal triyat denir. Bu üçlü yapıdan venül genellikle duvarı ince, lümeni geniş ve düzensiz olmalıdır. Arter ise venüle göre daha kalın duvarı, küçük ve düzenli lümeni olmalıdır. Safra kanalı ise tek katlı kübik epitel ile döşelidir (14). İnsanda lobülü çevreleyen bağ doku iyi gelişmediğinden sınırları tam ayırt etmek zordur. Ancak portal triadın nelerden

oluştugu biliniyor olması insan karaciğer lobülünün belirlenmesine yardımcı olur (11).

Karaciğer lobüllerini birbirinden ayıran bağ doku insanda iyi gelişmediği için rutin mikroskopik incelemelerde birbirlerinden ayırt edebilmek oldukça zordur. Portal alandan itibaren karaciğer lopçuklarındaki hepatositlere ve sinüzoidal endotel hücrelerine destek sağlayan ince retiküler bir lif ağı bulunur. Gümüşleme yöntemi ile karaciğer stromasındaki lopçukları çevreleyen ince retiküler lifçikler gösterilebilir (13,14).

Bir karaciğer lobülünde hepatosit plakları arasındaki boşlukta karaciğer sinüzoidleri adı verilen kapillerler bulunur. Sinüzoidal kapillerler, kesintili pencereci endotel tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damarlardır. Pencereci endotelin çapı yaklaşık 100 nm'dir ve kümeler halinde gruplaşmıştır. Endotel altında boşluklar ve süreklilik göstermeyen bazal lamina bulunur. Pencereci endotel ve süreklilik göstermeyen bazal lamina birlikte damarların yüksek düzeyde geçirgen olmasını sağlarlar (13).

Kapiller endotel hücrelerinin altındaki boşluğa disse aralığı denir. Bu boşluk endotel hücreleri ile hepatositleri birbirinden ayırır. Endotelin pencereci ve kesintili yapısı plazma sıvısının disse aralığına veya ters yönde hareketine olanak sağlar. Böylece karaciğer hücreleri ile sinüzoid lümeni arası makro moleküller de dâhil birçok maddenin alışverişi sağlanır (13).

B. Portal Lobül

Üç santral ven arasında yerleşen üçgen şekilli yapıdır. Ortada portal alan bulunur ve etrafını kaplayan hepatositlerin oluşturduğu safra merkeze doğru akar. Birbirine komşu lobüllerin aynı safra kanalına safra boşaltan bölgelerinden oluşur (11). Bu model hepatositlerce salgılanan safranın salgılanışı göz önünde bulundurularak tasarlanmıştır.

Safra karaciğer hücrelerince sentezlenir ve birbirine komşu karaciğer hücreleri arasındaki 1-2 mikron çapındaki safra kanaliküline bırakılır. Bu küçük kanalın duvarını hepatositlerin membranları oluşturur. Bu kanaliküller bir lobül içerisindeki hücrelerin arasından kanla temas etmeksizin birbiri ile birleşerek ağ yaparlar. Portal alana girmek üzere iken, herring kanalını (safra kanalcığı) oluştururlar. Herring kanalı da portal alandaki interlobuler safra kanalına boşalır. Safra kanalcıkları intrahepatik (karaciğer içi) safra kanallarında birleşir ve daha sonra ekstrahepatik (karaciğer dışı) safra kanallarını oluştururlar (14).

C. Karaciğer Asinusü

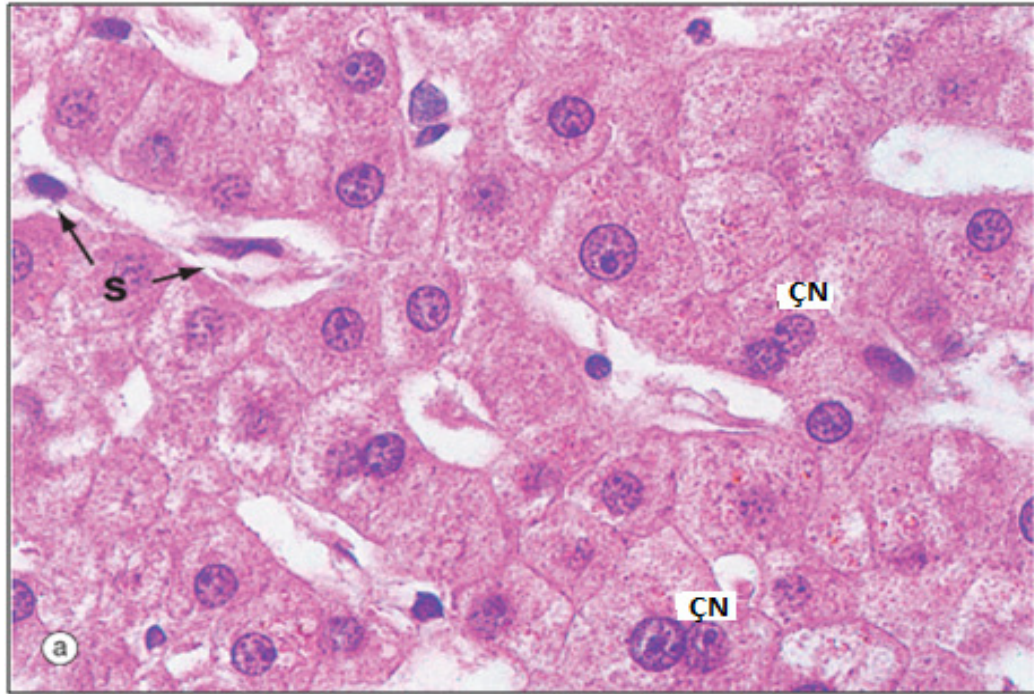
Eşkenar dörtgen şeklinde bir yapıdır. Komşu portal alanlar birbirine yakın köşeleri, komşu santral venler birbirine uzak köşeleri oluşturur. Birbirine komşu lobüllerin venöz sinüzoidleri boyunca oksijenin dağılım derecelendirilmesine dayalı oluşturulmuş bir kavramdır. Bir asinus sınırını, bir hepatik arterin son dalı belirler. Arterden gelen kan venöz sinüzoidler boyunca oksijenlenme ve beslenmede zon 1, zon 2 ve zon 3 olarak derecelendirilir (Şekil 1). Bölge 1 oksijen ve besinden en zengin bölge, bölge 3 ise santral vene en yakın ve oksijenden en fakir olan bölgedir. Bölge 2 oksijen ve besin yönünden ara durumdadır (11).

2.1.2.2. Karaciğer Hücreleri

Karaciğer parankiması farklı hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler (hepatosit, kupfer hücresi, ito hücresi ve endotelyal hücreler) aşağıda özetlenmiştir:

A. Hepatosit

Hepatositler 20-30 μm çapında , poligonal şekilli, büyük hücrelerdir. Karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık % 80'ini oluştururlar (15). Vena santralisten lobülün periferine doğru ışınsal şekilde uzanan tek ya da iki hücre kalınlığındaki hücre kordonlarını yaparlar (14). Hepatosit kordonları yetişkinde tek hücre kalınlığında, 6 yaşına kadar olan çocuklarda ise iki sıra halinde yerleşirler. Fazla miktarda sentez ve metabolik aktiviteye sahip hepatositler, organel yönünden zengindir (18). Hepatosit çekirdeğı büyük, yuvarlak ve hücrenin merkezinde bulunur. Birçok olgun karaciğer hücresi çift çekirdek içerir (Resim 1). İki ya da daha fazla çekirdekçik çekirdek içerisinde görülebilir.



Resim 1: Karaciğerin ışık mikroskopik yapısı (**S:** sinüzoid, **N:** ift nükleuslu hepatosit) (19)

Hepatosit sitoplazması genel olarak asidofilik boyanır. Sitoplazma içerisindeki yapılar rutin teknikler ve özel boyama teknikleri ile gösterilebilirler. Hepatositler, plazma proteinlerinin sentezinde yer alan granüll endoplazmik retikulumu (GER) içerir. GER ve serbest ribozomlar bazofilik bölge olarak

görünürler. Ayrıca glikojen, lipid sentezi ve detoksifikasyon mekanizmaları ile ilişkili olan çok iyi gelişmiş düzgün yüzeyli endoplazmik retikulum içerir.

Hücre başına 800-1000 tane olabilen mitokondri vital veya histokimyasal boyama ile tanınabilir.

Golgi aygıtı salgılanan proteinlerin glikolizasyonu ve lizozomal enzimlerin çeşitlenmeleri işlemine katkıda bulunur. Çok sayıda küçük golgi kompleksleri özel boyamalardan sonra görülebilirler.

Çok sayıda olan peroksizomlar immunhistokimya ile tanınabilirler.

Glikojen depozitleri PAS boyası ile boyanırlar. Ancak iyi korunmuş Hematoksilen-eozin preparatlarında, glikojen genellikle sitoplâzma ince köpüksü görünüm veren aynı zamanda düzensiz alanlar şeklinde görünür. Elektron mikroskopunda, genellikle sitozolde düz endoplazmik retikulum yakınında toplanmış, kaba, elektron-yoğun granüller halinde görülürler.

Lipit damlacıkları uygun tespit sonrası, sudan veya toluidin mavisi boyamaları ile değişik büyüklüklerde görünür. Rutin hazırlanan histolojik kesitlerde, çözünmüş lipit damlacıkları yuvarlak boşluklar olarak görünür. Hepatotoksik madde alımından sonra lipit damlacık sayısı artar.

Lizozomlar, yaşlanmış olan plazma glikoproteinlerini içerisine alarak yıkıma uğrattır. Lizozom içindeki lipofuskin pigmenti rutin H-E boyaları ile değişik büyüklüklerde görünür. PAS metodu ile iyi tanınabilen kahverengi granüller şeklinde görülebilirler (11,13,15).

Daha önce kaydedildiği gibi, hepatosit polihedral (çok fazla yüze sahip) olmasına rağmen; kolaylık sağlamak için en az üç yüze sahip olarak tarif edilir. Bu yüzlerin mikroskobik özellikleri resim 2’de gösterilmiştir.

A. Sinüzoidlere bakan yüz

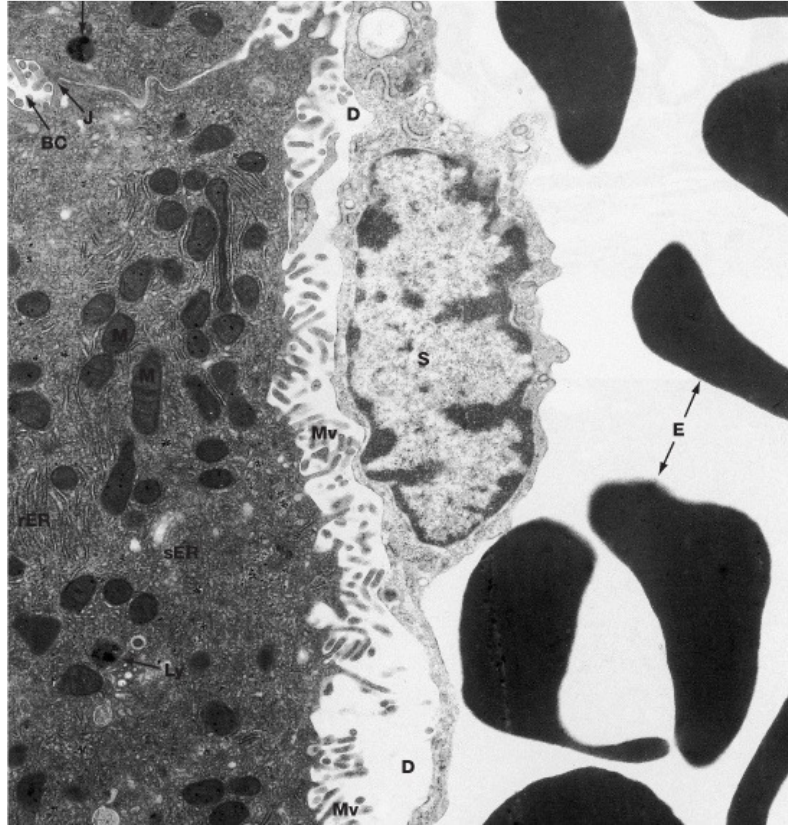
Hepatositlerin sinüzoidlere bakan yüzündeki hücre zarında çok sayıda mikrovillus bulunur. Bu mikrovilluslar hücrenin salgılama ve emilim alanını yaklaşık altı kez artırır.

B. Safra kanaliküline bakan yüz

Safra kanalikülünü oluşturan yüz, safranın ilk salgılandığı yüzün duvarını yapar. Bu bölgedeki hücre zarı ATPaz aktivitesi gösterir ve histokimyasal yöntemlerle ışık mikroskopunda gösterilebilir.

C. Komşu hepatosite temas eden yüz

Komşu hücre ile temas eden yüz, safra kanalikülünün hemen altında ve üstünde kalan bölgedir. Burada hücreler arasında zonula okludens tipi sıkı bağlantı birimleri bulunur. Böylece safranın kanalikül dışına sızması önlenmiş olur (14).



Resim 2: Karaciğerin elektron mikroskobik görüntüsü. **BC:** Safra kanalı, **D:** Disse aralığı, **E:** Eritrosit, **H:** Hepatosit, **J:** Bağlantı kompleksi, **L:** Lipid damlacıkları, **Ly:** Lizozom, **M:** Mitokondri, **Mv:** Mikrovillus, **rER:** Granüllü endoplazmik retikulum, **S:** Sinüzoidi çevreleyen hücre, **sER:** Düz endoplazmik retikulum (19)

Hepatositler; ortalama 5 aylık yaşam süresi olan, sindirim sistemi ile ilişkili uzun ömürlü hücrelerdir. Ek olarak hepatotoksik işlemler, hastalıklar ve cerrahilerden sonra karaciğer hücrelerinin rejenerasyon yeteneği vardır (15).

B. İto Hücreleri (stellat hücreler, liposit, interstisiyel hücre)

Karaciğer yıldızlı hücreleri olarak da isimlendirilen ito hücreleri, karaciğer sinüzoidlerinin yakın konumunda, disse aralığında yer alır. Bu hücreler, mezenşimal kaynaklı olup, yağ içerirler ve vitamin A'nın metabolizmasında ve depolanmasında rol oynamaktadırlar (11). Endotel hücrelerine bitişik veya hepatositlerin mikrovillusları içerisine gömülüdür. Aktin, miyozin ve ara flamanlar içerirler. Kollajen ve proteoglikan sentezleyebilirler. Patolojik koşullarda yağ hücrelerine, aktif kan kök hücrelerine ve fibroblastlara dönüşebilirler.

İto hücrelerini rutin histolojik yöntemlerle tanımlamak kolay değildir. Özel boyama olarak toluidin mavisi, bazik fuksin, oil red o gibi boyalar kullanarak gözlemek mümkündür (14).

C. Kupfer Hücreleri

Mononükleer fagositik sistem üyesi olan hepatik makrofajlardır. Sinüzoidleri döşeyen endotel hücrelerinin arasında ya da lümene bakan yüzünde bu hücreler görülürler. Temel fonksiyonu dolaşımdaki zararlı ajanları ve ömrünü tamamlamış eritrositleri ortadan kaldırmaktır. Çok fazla lizozom içeren, sitoplazmik uzantılara sahip hücrelerdir (14).

D. Endotelial hücreler

Sinüzoid duvarını döşeyen yassı epitelyum (endotel) hücreleridir. Pinositoz aktiviteleri mevcuttur. Bundan dolayı vital boyalarla boyanabilirler. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde pinositotik veziküller gözlenir. Bu hücrelerin bazal lamina içeriği miktar olarak farklılıklar gösterir. Bazı hücreler tamamen birbirinden ayrı, bazıları ise sitoplazmik delikler yardımıyla başka endotel hücrelerine tutunmuş şekilde bulunabilir (20).

2.1.3. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğerin çok sayıda ve önemli fonksiyonları vardır. Yokluğunda hayatı devam ettirebilmemiz imkânsızdır. Karaciğerin major fonksiyonları aşağıda özetlenmiştir (21):

2.1.3.1. Karbonhidrat Metabolizması

Karaciğer normal kan glikoz değerinin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Kan glikozu düştüğünde depoladığı glikojeni parçalar ve kana glikoz olarak salgılar. Karaciğer belli aminoasitleri, laktik asidi ve fruktoz, galaktoz gibi diğer şekerleri glikoza çevirebilir. Kan glikoz seviyesi yükseldiğinde ise karaciğer; glikozu, glikojen ve trigliserit olarak depolar (16).

2.1.3.2. Lipit metabolizması

Yağ metabolizması kısmen vücuttaki bütün hücrelerde yürütülse de, bu metabolizmanın bazı işlemleri başlıca karaciğerde yapılmaktadır. Hepatositler kolesterol sentezlerler ve kolesterolün yüzde 80'ini safra tuzlarının yapımında kullanılır. Ayrıca kolesterol taşıyan lipoprotein sentez ederler. Geri kalan kolesterol ve fosfolipidler ise kanla vücudun tüm hücrelerine taşınırlar. Hücrelerde membranların, hücre içi yapıların oluşumunda ve hücre fonksiyonlarında gerekli kimyasal maddelerin yapımında kullanılırlar.

Karaciğer yağ asiti ve trigliserit sentezi yapar. Diğer vücut fonksiyonları için gerekli enerjiyi sağlamak üzere yağ asitlerinin okside edilmesinde rol oynar. Yağ asitlerinin okside edilmesi vücutta bütün hücrelerde yapılırsa da karaciğer hücrelerinde bu olay özellikle hızlıdır.

Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerde sentez edildikten sonra yağ dokusu içine taşınarak depo edilir (16, 22).

2.1.3.3. Protein metabolizması

Hepatositler aminoasitlerin deamine (amino grubunun kaldırılması) edilmesini sağlar. Böylece aminoasitler yağ veya karbonhidrata çevrilmede ya da ATP üretiminde kullanılabilir hale gelirler (16). Böbrekte de karaciğerdekine kıyasla çok az miktarda deaminasyon gerçekleşir (22).

Toksik olan amonyak (NH_3) daha az toksik olan üreye çevrilir. Üre de ter bezleri ya da böbrekler vasıtasıyla vücuttan dışarı atılır (16,21).

Gama globülinler dışındaki yaklaşık bütün plazma proteinleri, karaciğer hücrelerinde yapılırlar. Bu da plazma proteinlerinin yüzde doksanına karşılık gelmektedir (22). Karaciğer bir antikoagülan olan heparini ve aynı zamanda pıhtılaşmada rol alan protrombini ve trombini sentezler (21).

Karaciğerin önemli işlevlerinden biri de, vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümlerini sağlamaktır. Örneğin esansiyel olmayan amino asitlerin tamamı karaciğerde sentez edilebilir (22).

2.1.3.4. İlaçların ve Hormonların işlenmesi

Karaciğer toksinleri parçalayan ya da daha az zararlı hale getiren birçok enzim içerir. Eğer vücut belli toksinleri parçalayamaz ya da atamazsa, bu toksinler birikir. Karaciğer alkol gibi maddeleri ve penisilin, eritromisin ve sulfonamid gibi ilaçları zehirsizleştirerek safra içine atar. Östrojen, aldosteron gibi steroid hormonları kimyasal olarak değiştirir ve vücuttan atılmasını sağlar. Ayrıca, kalsiyum da önce karaciğerden safraya salgılanır ve oradan da feçesle dışarı atılır (16,21,22).

2.1.3.5. Diğer görevleri

Karaciğere gelen kandaki yaşlı eritrositler burada parçalanır ve heme ortaya çıkar. Bu hemedan bilirubin üretilir ve safraya salınır. Safra içerisindeki bilirubin ince barsakta birçok bakteri tarafından metabolize edilir (16).

Hepatositler; günlük 800-1000 ml sarı, kahverengi ya da zeytin yeşili renkteki safrayı salgırlar. pH değeri 7,6 - 8,6 olan safra su, safra tuzları, lesitin, kolesterol, safra pigmentleri ve iyonlardan oluşur. Safra, karaciğerin boşaltım ürünü olması yanında sindirimde de görev alır. Safra asitleri (kolik asit, kenodeoksikolik asit) büyük lipidlerin parçalanmasında rol oynarlar. Küçük lipid parçacıklarına geniş bir yüzey alanı sağlar. Bu da pankreatik lipazın hızlı bir şekilde trigliseritleri sindirmesine olanak sağlar. Safra tuzları ince bağırsakta lipidlerin parçalanması ve emilmesinde görev alırlar (16).

Glikojene ek olarak, bazı vitaminler (A, B12, D, E ve K) ve mineraller (demir ve bakır) vücutta ihtiyaç olduğunda salınmak üzere karaciğerde depo edilir.

Karaciğerdeki Kupfer hücresi (retikülo endotelyal hücre); yaşlı eritrositleri, beyaz kan hücrelerini ve bazı bakterileri fagosit eder.

Cilt, karaciğer ve böbrekler D vitaminin aktif hale getirilmesinde görev alırlar (16).

2.2. Pankreas

Pankreas, endokrin ve ekzokrin fonksiyonları olan en büyük sindirim bezidir. Karbonhidrat, yağ ve proteinleri sindiren enzimleri sentezleyen ekzokrin bezler organın büyük kısmını oluşturur. Endokrin salgı yapan hücreler ise bezlerin arasına dağılmış şekilde bulunur. Bu hücreler glikoz dengesi başta olmak üzere üst sindirim sistemi motilite ve fonksiyon kontrolüne katılırlar (23).

2.2.1 Pankreas Anatomisi

Pankreas, yaklaşık 60 gr. ağırlığında soluk gri renkli bir bezdir. 12- 15 cm. uzunluğunda, duodenum kıvrımı içerisinde dalağa kadar uzanır. Epigastriyum ve

hipokondriyum bölgesinde, bursa omentalisin arkasında bulunur. Geniş bir baş bölgesi, boyun, gövde ve dar bir kuyruk bölgesinden oluşur (8,24).

Sarımtırak hafif pembe renkte ve dış yüzü hafif lobüllenme gösteren bir yapıya sahiptir. Pankreas anatomik olarak dört ana parçadan ve bir aksesuar loptan (uncinat parça) oluşur. Pankreasın parçalara bölünmesi, aralarındaki çok küçük anatomik ve fonksiyonel farklılıklar ve anatomik ilişki temeline göre yapılmıştır. Uncinat parça anatomik ve embriyolojik olarak pankreastan ayrılır (23).

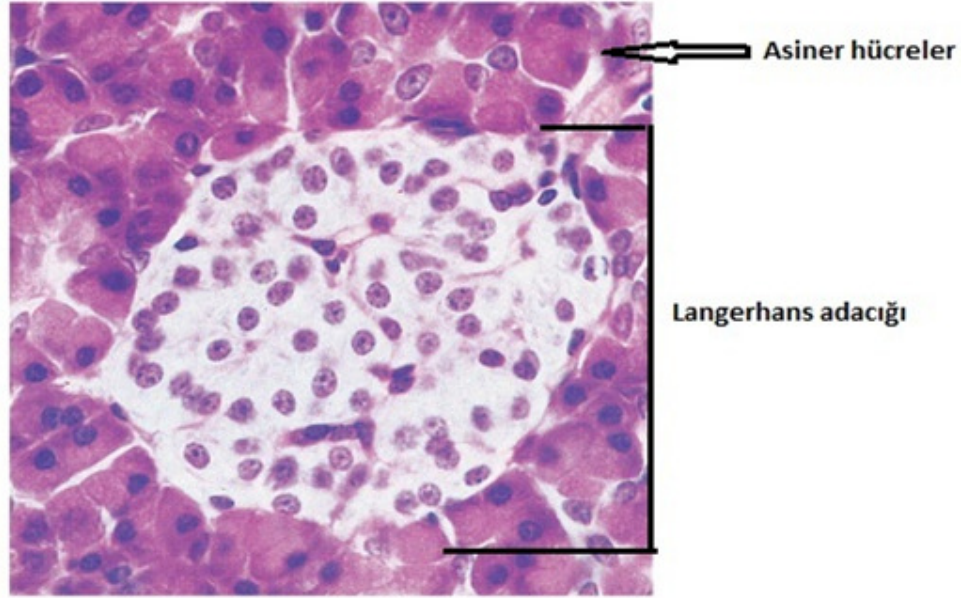
Pankreasa kan splenik ve mezenterik arter ile gelir. Portal vene boşalan splenik ve mezenterik venler de venöz kanı bezden uzaklaştırır (8).

Pankreasa, sempatik sinirler torakal 5-9. segmentlerden N. Splanchnicus major yoluyla gelir. Parasempatik innervasyon ise vagal sinir yoluyla olmaktadır (24).

2.2.2. Pankreas Histolojisi

Pankreas en dıştan ince bir bağ doku ile çevrilidir. Bu bağ dokudan içeri giren lifler organı lop ve lobüllere böler. Bu bağ doku bölmeleri içerisinde organın stromasını oluşturan damarlar, sinirler ve interlobüler kanallar bulunur.

Pankreasın parankimasını oluşturan hücreler ise ekzokrin ve endokrin salgı yapabilen olmak üzere iki yönde farklılaşmıştır. Ekzokrin bölümü çeşitli sindirim enzimleri salgılayan, saf seröz bileşik alveolar bezdir. Endokrin bölümü hormon salgılayan Langerhans hücre adacıklarıdır. Organın büyük bölümünü (% 98) seröz asinüslerin yaptığı ekzokrin bölüm oluşturur. Langerhans adacıklarının oluşturduğu endokrin bölüm ise, organın % 2'lik kısmını oluşturur (Resim 3) (12,14).



Young et al. Wheater's Functional Histology 5e

Resim 3: Pankreasın ışık mikroskopik görüntüsü (19).

2.2.2.1 Ekzokrin Pankreas

Salgıladığı çeşitli enzimleri duktus pankreatikus aracılığıyla duodenuma boşaltan saf seröz bir bezdir (14). Bir bazal membran üzerine oturmuş, 5-8 adet piramidal şekilli asiner hücrenin yer aldığı asiner bezlerden oluşmuştur. Asiner hücrelerin lümene bakan sitoplazmalarında organeller dışında zimojen salgı granülleri bulunur. Bu granüller; pankreatik lipaz, pankreatik amilaz, elastaz, tripsinojen, ribo-deoksiribonukleaz v.b sindirim proenzimlerini içerir. Hücrelerin bazal membranlarında kolesistokinin hormonu ve asetilkolin transmitteri için reseptörler bulunmaktadır (17).

Pankreasın ekzokrin bölgeleri H&E boyaları ile koyu boyanır, endokrin bölgeler ise soluk boyanırlar. Asiner hücreler çok sayıda protein sentezlerler. Dolayısıyla pankreas kesitlerinde hücrelerin bazal yarımında çok sayıda, iyi gelişmiş GER bulunur. Bu da bazal sitoplâzmanın H&E ile bazofilik boyanmasına neden olur. Yuvarlak çekirdek bazal bölgede, asidofilik zimojen granüller ise apikal sitoplazmada bulunur. Ayrıca, tüm sitoplazmaya dağılmış olarak çok sayıda serbest

ribozomlar yer alır. Golgi kompleksi iyi gelişmiş ve genellikle çekirdek üstü bölgede yerleşmiştir. Çok sayıda, uzun mitokondri içerir (14,25).

Pankreas asinüslerinin ortasında birkaç tane soluk boyalı hücreler ayırt edilebilir. Bu hücreler; kanal hücrelerinin uç kısmını oluşturan, asinüsler içerisine girinti yapmış sentroasiner hücrelerdir. Bu özellik pankreası diğer salgı bezlerinden ayırır çünkü onlarda asinüsler içerisine sokulan hücreler bulunmaz. Asinüsten uzanan küçük boşaltma kanalları interlobuler kanallara açılırlar (25).

2.2.2.2 Endokrin Pankreas (Langerhans Adacıkları)

Tüm organa dağılmış olmasına rağmen bezin kuyruk kısmında daha çoktur. Sayıları yaklaşık 1-2 milyon kadardır. Her adacık yaklaşık 0,1-0,2 mm çapındadır.

Sferik şekilde düzenlenmiş epitelyal hücre kordonlarından oluşur. Hücre kordonlarının arasında pencereci kapiller damarlar bulunur. Hücreler ve kapiller damarlar otonomik sinir ağı ile çevrelenmiştir. Adacık en dıştan retiküler liflerle çevrilidir.

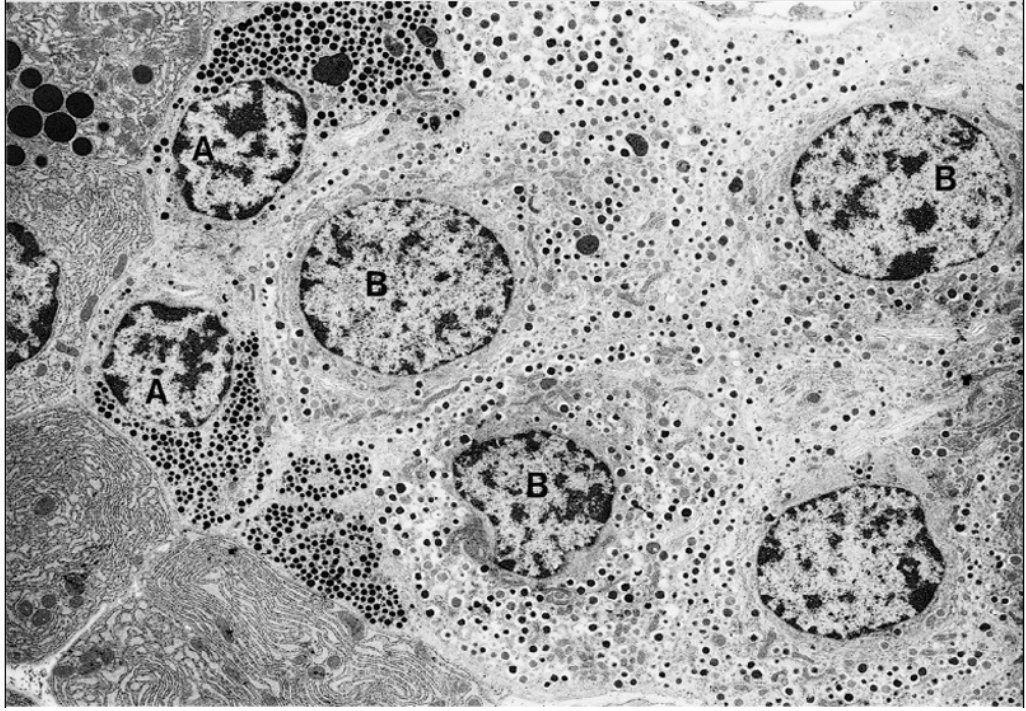
Langerhans adacıkları 6 tip hücre içerir. Bu hücreler rutin histolojik tekniklerle ayırt edilemezler. Bu hücrelerin özellikleri aşağıda özetlenmiştir:

A. A Hücreleri

Hücrelerin yaklaşık % 15'ini oluştururlar. Adacığın daha çok periferinde yerleşiktir. Glukagon salgılar. Salgı granüllerinin ortası elektron yoğun izlenir (Resim 4.).

B. B Hücreleri

Hücrelerin yaklaşık % 70'ini oluşturur. Adacığın orta bölgesinde yoğun görülürler. İnsülin salgılar. Salgı granülleri çinko ile birleşmiş insülin kristalleri içerir ve A hücrelerinininkine göre daha düzensiz ve daha büyük çaptadır.



Resim 4: Pankreasın elektron mikroskopik görüntüsü (26). (**A:** A hücreleri, **B:** B hücreleri)

C. D Hücreleri

Somatostatin ve vazointestinal polipeptit salgılar. Yaklaşık % 10 oranında bulunur. Granüllerin çap, şekil ve yoğunluğu oldukça heterojendir.

D. PP, EC ve C Hücreleri

PP hücreleri pankretik polipeptit sentezler. EC hücreleri serotonin salgılar. C hücrelerinin ise fonksiyonu bilinmiyor (14).

2.2.3. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas, iki farklı grup hücre içeren bir organdır. Pankreas asinüslerinden ince bağırsaktaki yiyecekleri sindiren enzimler salgılanır. Langerhans adacıklarındaki alfa ve beta hücrelerinden ise kan glikoz seviyesini düzenleyen glukagon ve insulin hormonu salgılanır (21).

Pankreas asinüsleri; bazı tuzlar, sodyum bikarbonat, çeşitli enzimler ve çoğunluğu sudan oluşan günlük 1200-1500 ml renksiz pankreas salgısı üretir (16). Bu salgı üç ana tip besinin sindirimini gerçekleştiren enzimlerden oluşur. Bu besinler; yağlar, karbonhidratlar ve proteinlerdir. Salgı içerisinde bu enzimlere ek olarak mideden gelen asit yapıdaki kimüsü nötralize eden bikarbonat iyonları bulunmaktadır.

Proteinleri sindiren enzimlerin başında; tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz ve elastaz bulunmaktadır. Tripsin ve kemotripsin kısmen sindirilmiş proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipeptidaz ise peptidleri aminoasitlerine kadar ayırır ve böylece proteinler aminoasitlere kadar sindirilmiş olur.

Karbonhidratların sindiriminde etkili pankreatik enzim pankreatik amilazdır. Karbonhidratları disakkarit ve trisakkarit oluşturmak üzere parçalar.

Pankreatik lipaz ise yağ sindiriminde başlıca enzimdir. Yağları; yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar (22).

Sodyum bikarbonat asidik pH' daki mide sıvısını alkali hale getirir ve böylece ince bağırsaktaki sindirim enzimleri için uygun pH sağlanmış olur.

Pankreas sindirim enzimleri inaktif şekilde üretilir. İnaktif olmalarının sebebi, pankreasın kendi hücrelerini sindirmemek içindir. Tripsin, tripsinojen şeklinde adlandırılan inaktif formda salgılanır. Pankreatik asiner hücreler pankreasta yanlışlıkla oluşabilecek enzimatik aktiviteyi engellemek için tripsin inhibitörü adı verilen bir protein salgırlar. Tripsinojen ince bağırsağa geçtiğinde, tripsinojeni tripsine çeviren enterokinaz ile karşılaşır. Tripsin de kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastazı sırasıyla kimotripsin, karboksipeptidaz ve elastaza çevirir.

Langerhans adacıkları; kana insulin, glukagon, amilin, somatostatin ve pankreatik polipeptid hormonlarını salgılayan pankreasın endokrin bölgeleridir.

Glikoz, protein ve lipid metabolizmalarının düzenlenmesinde rol oynayan insülin ve glukagon dışındaki hormonların fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir (16).

2.3. İskelet Kası

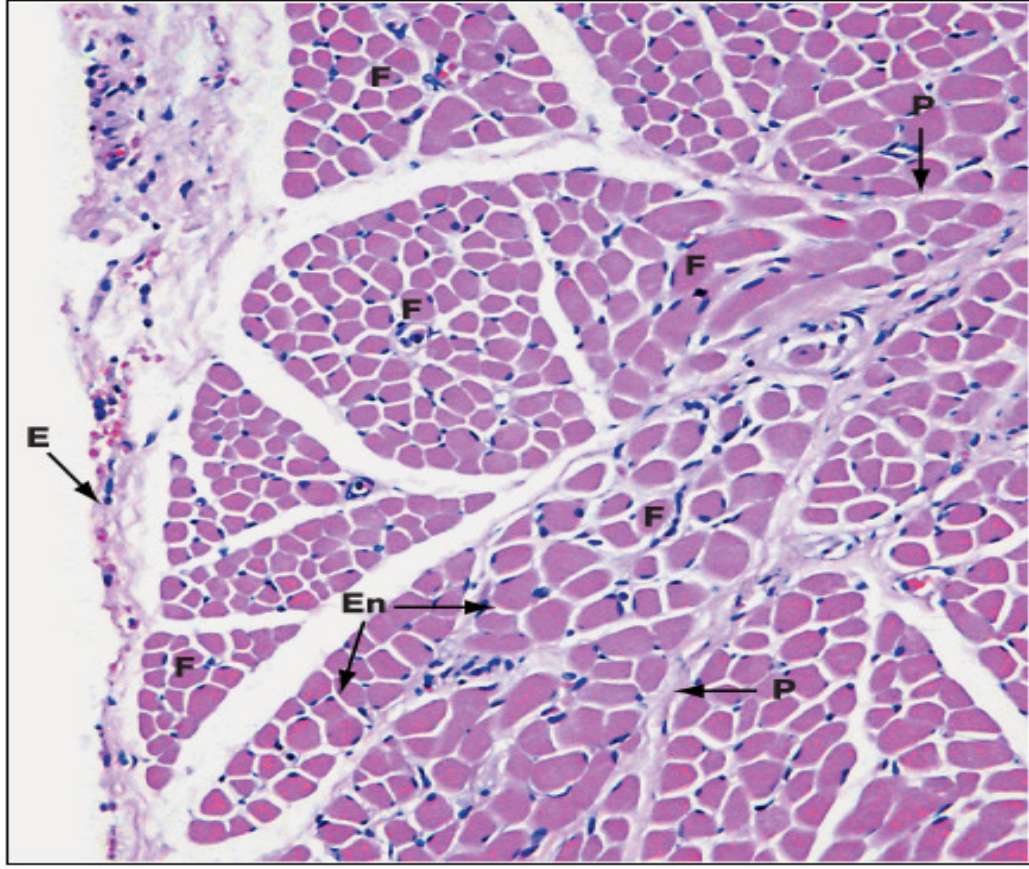
Ergin bir insan vücudunun % 30-40'ını oluşturan kas doku kasılabilir proteinler içerir. Bu proteinlerin biyolojik yapısı belli başlı organlarda ve bir bütün olarak vücutta, hareketi sağlayacak hücresel kasılma için gerekli güçleri oluşturur. Kas doku tiplerinden en fazla miktarda olan iskelet kası organizmanın hareketini kemik iskelet ile birlikte sağlar (13,17).

2.3.1. İskelet Kası (Musculus Gastrocnemius) Anatomisi

İstemli olarak çalışan çizgili iskelet kası organizmanın hareketini sağlar (12). Bacak arka tarafında, yüzeysel bir kastır. Caput mediale ve caput laterale olmak üzere iki başı vardır. Caput mediale epicondylus medialis'ten, caput laterale ise epicondylus laterale femoristen, diz eklemi kapsülünden başlar. Her iki başın lifleri bacağın ortasına yakın geniş bir aponöroz olan tendo musculi gastrocnemii'yi meydana getirir. Bu tendon ise musculus soleus'un tendonu ile birleşerek tendo calcaneus'u (aşıl tendonunu) meydana getirir (7).

2.3.2. İskelet Kası Histolojisi

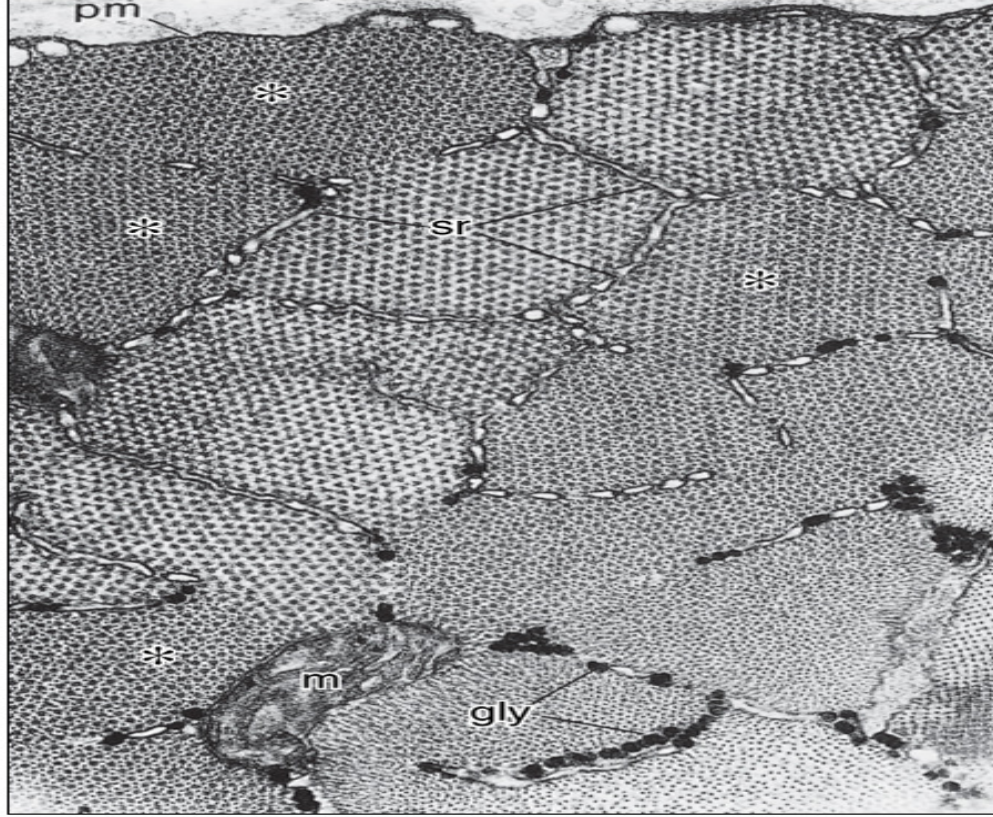
Çizgili kas, ışık mikroskobu ile görülebilen çok çekirdekli ve düzenli bantlar şeklinde enine çizgilenme gösteren uzun silindirik kas liflerinden (kas hücresi) oluşur. Kas lifleri kan damarları ve sinirleri içeren bağ doku ile çevrelenmiştir. Kas lifleri bağ dokusunda seyreden kan damarları ile beslenir. Kas lifleri bir araya gelerek kas demetlerini oluşturur. Kas demetleri de birleşerek bir kası oluşturur. Hem demetler hem de kas bağ doku ile çevrilidir. Kas liflerini çevreleyen bağ doku endomisyum, kas demetlerini çevreleyen bağ doku perimisyum ve kası dıştan çevreleyen bağ doku ise epimisyum şeklinde isimlendirilir (Resim 5) (12,27).



Resim 5: İskelet kasının ışık mikroskopik görüntüsü. **F:** Kas lifi (kas hücresi), **En:** endomisyum, **P:** Perimisyum, **E:** Epimisyum (19).

Kas lifleri organel ve inklüzyon açısından zengin hücrelerdir. Yüksek enerji ihtiyacından dolayı çok sayıda mitokondri içerirler. Sitoplazma kas lifçikleri ile doludur. 1-2 μm çapında olan ve kas lifinin uzun eksenine paralel uzanan kas lifçikleri ucucu zincir biçiminde düzenlenmiş sarkomerlerden oluşur. Bitişik kas lifçiklerindeki sarkomerlerin kenarlara yerleşik tutunma düzeni tüm kas lifinin enine çizgilenmeler gösteren karakteristik bir yapı göstermesine neden olur (13).

İskelet kası lifleri glikojen, lipit ve miyoglobinden zengindir. Glikojen sarkoplazmada kaba granüller şeklinde bol olarak bulunur (Resim 6). Kas kasılması sırasında hareketi sağlayacak enerjiyi depolamaya yardımcı olur. Çekirdekler ise hücre zarının altında yer alır (12,13).



Resim 6: İskelet kasının elektron mikroskopik görüntüsü. **m:** mitokondri, **gly:** glikojen, **pm:** hücre zarı, **Yıldız işaretleri:** kas lifleri

2.3.3. İskelet Kası Fizyolojisi

Hücrelerin çoğunluğu hareket edebilme yeteneğine sahip olmasına rağmen kasılabilme en iyi kas hücrelerinde gelişmiştir. Kasılma için gerekli enerji karbonhidrat ve yağların yıkımı ile elde edilen ATP'den sağlanır. ATP'nin bir kısmı kas hücreleri tarafından mekanik enerjiye dönüştürülür. Bir kısmı ise ısı olarak açığa çıkar (6,8).

2.4. Karbonhidrat Metabolizması

İnsanda temel besin maddelerinden biri olan karbonhidratlar, günlük enerji gereksiniminin %50-60 kadarını sağlamaktadır. Karbonhidratlı besinler arasında başta nişasta olmak üzere glikojen, sükroz ve özellikle çocukluk döneminde laktoz yer alır (28).

Diyetle alınan karbonhidratların az kısmı (% 5 kadarı) tükürük bezlerinden salgılanan α - amilaz ile geriye kalan kısmı ise pankreastan salgılanan aynı enzim ile duodenum veya üst jejunumda disakkaritlere parçalanır. İnce barsağı kaplayan epitelyal hücrelerin fırçamsı kenar tarafında (lümene bakan taraf) disakkaritleri parçalayan enzimler bulunur. Fırçamsı kenar tarafında bulunan ve bu epitelyal hücrelere temas eden disakkaritler sindirilir. Galaktoz, fruktoz ve glikoz olarak ince barsaktan portal kana geçerler. Glikoz ve galaktoz enterositlerde sodyum ko-transport sistemi ile taşınır. Fruktoz ise kolaylaştırılmış difüzyonla taşınır.

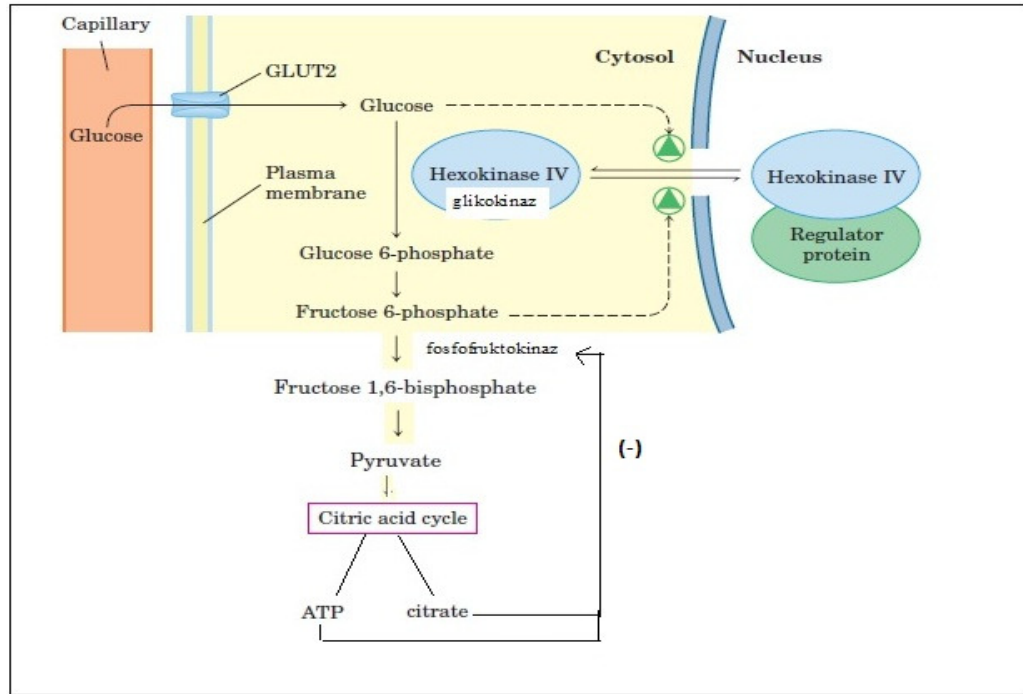
Galaktozun hemen hemen tamamı portal yolla karaciğere geçer ve burada hızlı bir şekilde glikoza çevrilir (22).

2.4.1. Glikoz metabolizması

Normal sağlıklı bir kişide kan glikoz düzeyi 70- 100 mg/dl'dir. Bu düzey yemeği izleyen ilk saatlerde yükselir, ancak 160-170 mg/dl'i geçmez ve iki saat içerisinde normal düzeylere iner. Öğünler arasında veya daha uzun süreli açlıklarda da kan glikoz düzeyi normal sınırlarda tutulur. Kan glikoz düzeyinin normal sınırlarda tutulması kana glikoz sağlayan kaynaklar ile glikoz kullanan olaylar arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge insulin ve insulin karşıtı hormonlar (glukagon, norepinefrin, glukokortikoidler ve büyüme hormonu) tarafından denetlenir. İnsülin ve glukagon endokrin pankreastan salgılanır. İnsülin kan glukoz düzeyinin aşırı artmasını önler. İnsülin karşıtı hormonlar ise kan glikoz düzeyinin normal sınırın altına düşmesini engeller (28).

Sindirim sisteminde emilen glikozun % 15 – 30'u portal venle karaciğere gider. GLUT-2 (glikoz taşıyıcı-2) ile hepatosit (karaciğer parankim hücresi) içerisine girer (29). İnsülinin hepatosit içerisine glikoz alımında etkisi yoktur (30). Glikoz, hepatosit içerisine absorbe edildikten sonra derhal ya hücrelere enerji sağlamak için kullanılır ya da glikojen olarak depo edilir (22). Hepatosit içerisine giren glikoz çekirdekdeki heksokinaz IV'ün (glikokinaz) sitozole salınmasına sebep olur. Glikoz sitozolde heksokinaz IV enzimi ile glukoz-6-fosfata ve sonra fosfofruktokinaz ile 1-6 difosfata, o da en son piruvata çevrilir. Piruvat ATP sentezi için trikarboksilik asit siklusuna girer. Enerji ihtiyacından fazla olan ATP ve sitrat fosfofruktokinazı negatif

– feedback ile inhibe eder. Artan fruktoz 6 fosfat ise hekzokinaz IV'ün geri çekirdek içrisine girmesini aktive eder (Şekil 2) (29, 31).



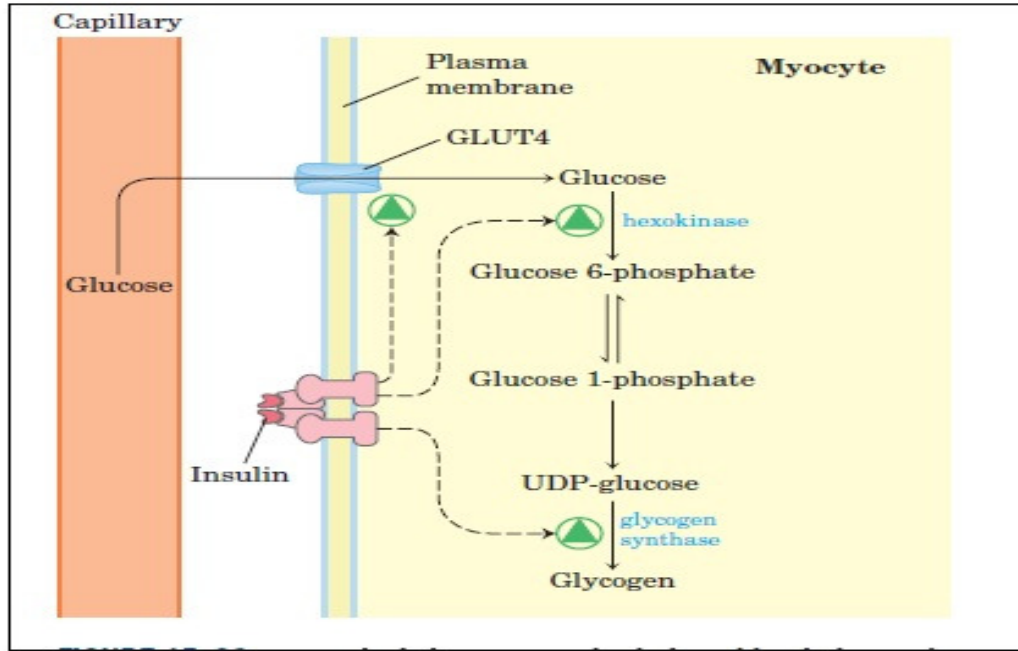
Şekil 2: Glikozun karaciğerde yıkım aşamaları (31).

Karaciğerde glikojen şeklinde depolanan glikoz, yemek aralarında glikoz değerleri düştüğünde yıkılarak kana salınır. Bu işlem için glukoz 6 fosfataza ihtiyaç vardır. Endoplazmik retikulumun lümenine bakan yüzünde yer alan bu enzim sadece karaciğer ve böbrekte bulunur (31). Bir gece açlıktan sonra dolaşımdaki kan glikozunun % 75- 80'i karaciğerden, % 20-25'i böbrekten sağlanır (32).

Besinle alınan glikozun % 70'i ise sistemik dolaşıma geçer. Bu da başta iskelet kası olmak üzere diğer organlar tarafından alınır. Glikoz iskelet kasına insülin bağımlı olarak girer. Ayrıca kas dokuda glikozun glikojen olarak depolanmasında major enzim olan glikojen sentaz enziminin aktiflenmesi için insüline ihtiyaç vardır (Şekil 3) (33).

İnsülin salgılanmasının temel düzenleyicisi, artan plazma glikozudur. 4,5 mM'nin üzerine çıkan plazma glikozu GLUT-2 taşıyıcı protein ile pankreasın β hücrelerine girer ve burada metabolize olur. β hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarır. İnsülin salgısının miktarı plazma glikoz konsantrasyonuna bağlıdır ve

salgılanmanın başlamasıyla birlikte hormonun sentezi de başlamaktadır (30). İnsulin, anahtar glikolitik enzimleri ve glikokinazı aktive ederek hepatositlerde glikoz katabolizmasını enerji durumuna göre ayarlamış olur. Hepatositlerde olduğu gibi diğer hücrelerde de enerji ihtiyacına göre glikozun yıkılması sağlanmış olur (29). Enerji için hemen glikozun gerekmediği durumlarda hücrelere sürekli olarak gelen glikozun fazlası ya glikojen şeklinde depo edilir ya da yağa çevrilir (22).



Şekil 3: Glikozun iskelet kasındaki metabolizması (31).

İskelet kasında ve yağ dokuda glikoz 6 fosfataz bulunmaz. Bundan dolayı bu organlar kan glikoz değerleri düştüğünde glikojeni yıkıp kana glikoz salgılayamazlar. İskelet kasında depolanan glikojen glikoliz yoluna girer ve kas kasılması için gerekli enerjiyi sağlar (31).

2.4.2. Fruktoz metabolizması

İnce barsak epitelyum hücreleri tarafından emilen fruktozun çok az bir kısmı enterositler (barsak epitelyum hücreleri) tarafından metabolize edilirler (29). Yaklaşık % 50 -70'i karaciğerde metabolize edilir. Geriye kalan fruktoz ise böbrek ve yağ dokuya gider. Fruktoz hücre içerisine GLUT-5 ve GLUT-2 taşıyıcılarıyla girer ve fruktokinaz ile metabolize edilir. Fruktokinaz; karaciğer, intestinal sistem epitelyumu, böbrek proksimal tübülleri, yağ hücreleri ve damar endotelinde bulunur (34).

Karaciğerde fruktoz fruktokinaz ile fruktoz 1- fosfata ve sonra da aldolaz B ile trioz fosfata çevrilir. Fruktokinaz ve aldolaz B fruktoz metabolizmasına özgü enzimlerdir (29). Her iki enzimde ne insulinle aktive olur ne de ATP veya sitratla inhibe olur. Karaciğere alınan fruktozun büyük bir kısmı (> % 70) asetil coA'ya çevrilir ve sonuç olarak karaciğerde yüksek miktarda asetil coA oluşur. Karaciğer tarafından yüksek miktarda alınan fruktozun birinci etkisi karaciğerde ATP'nin azalması, AMP ve ürik asitin artmasıdır. İkinci etkisi trioz fosfatlar oksidatif kapasiteyi aştığında glikoneogenez, laktat üretimi, glikojen sentezi ve karaciğerde yağ depolanmasına neden olmasıdır (35).

2.5. Yağ Metabolizması

Yağlar suda çözünmez ve bu da yağların sindirimi, emilimi, kanda taşınması ve hücresel düzeyde metabolize edilmesini etkiler. Basit ve bileşik lipidlerin hidrolizi veya enzimatik yıkımı ile trigliseritler (TG), fosfolipitler, sterol ve bazı türetilmiş lipidler oluşur. Oral yolla alınan lipidlerin çoğunu TG'ler temsil eder. Normal diyetle alınan ikinci en çok lipid türü fosfolipitlerdir. Toplam alınan yağın % 2'sini oluşturur ancak safra ile günde yaklaşık 12 gr salgılanır. Yağ asitleri hayvan ve insanlarda depo yağları olması yanında katı ve sıvı yağların temel bileşenini oluşturur.

Bitkisel yağlarda, doymuş yağ asitleri % 15'in altında, çoklu doymamış yağ asitleri ise % 55'in üzerinde bulunur. Hayvansal yağlar ise yüksek oranda uzun zincirli, doymuş yağ asidi içerir (36).

Diyetle alınan yağların büyük bölümü (% 90) trigliserid olarak bilinen nötral yağlardır. Bir trigliserid molekülü; bir gliserol ve üç yağ asidinden oluşmaktadır. Nötral yağ, daha çok hayvansal kaynaklı besinlerde ve daha az olarak da bitkisel kaynaklı besinlerde bulunur. Günlük diyetle, az miktarda fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esterleri de bulunmaktadır.

Trigliseritlerin yaklaşık % 30'u lingual lipaz ve gastrik lipazla midede sindirilir (28). Yağ sindirimi esas olarak ince barsakta meydana gelir. Midede karıştırma etkisi ile diyetle alınan yağ bir miktar parçalanır. Karaciğerden salgılanan safra tuzları ve lesitin ince barsağın karıştırıcı etkisi ile birlikte yağ damlacıklarının parçalanmasını sağlar. Bu sürece yağların emülsiyon haline getirilmesi denir. Emülsiyon halindeki yağ pankreatik lipaz ile serbest yağ asitleri ve 2-monogliseridlere parçalanır ve enterositlerin fırçamsı kenarından absorbe edilirler. Yağ asitleri ve monogliseritler enterositlerin içine girdikten sonra, düz endoplazmik retikulum tarafından tutularak yeniden trigliseritleri oluştururlar (22). Bu trigliseritler hidrofobik oldukları için dolaşıma verilmeden önce protein, fosfolipit ve serbest kolesterolden oluşan bir tabaka ile paketlenir ve bu yapıya şilomikron adı verilir (28). Şilomikronlar torasik lenf kanalı yoluyla dolaşıma dökülürler. Ancak kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin (terayağında bulunur) az bir kısmı enterositlerde trigliseritlere dönüşmeden direkt olarak kana absorbe olurlar (22).

Şilomikronların çoğu yağ dokusu ve karaciğerdeki kapillerlerden geçerken dolaşımdan uzaklaştırılır. Hem karaciğer hem de yağ doku lipoprotein lipaz enziminden çok zengindir. Bu enzim kapiller endotelinde aktiftir ve endotel çeperine yapışan şilomikronların trigliseritlerini parçalayarak yağ asitlerini ve gliserolü serbestletir. Yağ asitleri difüzyonla yağ ve karaciğer hücresi içerisine girer. Hücre içerisinde gliserolle birleşerek tekrar trigliserit şeklinde depo edilirler (22).

Yağ dokusunun yağ hücreleri hacimlerinin yaklaşık %80-95'i kadar trigliserit depo edebilirler.

Karaciğerin lipid metabolizmasındaki başlıca fonksiyonları:

- 1) Yağ asitlerini enerji için kullanılacak küçük bileşiklere parçalamak.
- 2) Esas olarak karbonhidratlardan az miktarda proteinlerden trigliserit sentezlemek.
- 3) Yağ asitleri ve diğer lipidlerin (kolesterol ve fosfolipid) sentezini yapmak.

Açlık, diyabetes mellitus ve yağın enerji için kullanıldığı bazı diğer durumlarda karaciğerde büyük miktarda trigliserit görülür. Bu durumlarda yağ dokudaki depo edilen trigliseritler serbestleşir ve kanla yağ asidi olarak karaciğere taşınır ve tekrar karaciğerde depo edilir. Burası yağ yıkımının ilk aşamalarının başladığı yerdir. Enerji için kullanılacak trigliseritler ilk aşamada yağ asitleri ve gliserole parçalanır. Yağ asitleri ve gliserol enerji için oksitlenecekleri dokuya giderler.

Gliserol, dokuya girer girmez glikoz yıkımının glikolitik yoluna girer ve bu yolla enerji için kullanılır.

Yağ asitleri beyin dokusu hariç hemen hemen bütün hücrelerde enerji için glikoz gibi kullanılabilirler. Ancak yağ asitlerinin yıkılması ve oksidasyonu yalnızca mitokondrilerde gerçekleşir (22).

2.6. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir. Uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ise yaşam kalitesini bozar (37). Diyabetteki kronik hiperglisemi farklı organlarda özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarında yetmezlik, disfoksiyon ve hasara neden olmaktadır (38).

Diyabet tanısı, plazma glikoz seviyesi ölçümüne dayanmaktadır. Diyabet tanı kriterleri 1997’de önemli değişikliklere uğramıştır. Açlık plazma glikozu üst sınırı 140’tan 126 mg/dl’ye düşmüştür. Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri tablo 1’de gösterilmiştir (37).

Tablo 1: Diyabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşkar DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 saatlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Diyabetin tanı kriterlerindeki sınır değerler diyabetin komplikasyonlarına dayanmaktadır. Glikoz düzeyleri ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için birincil olarak retinopati kullanılır. Yapılan çalışmalar açlık plazma glikozu ve oral glikoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glikoz değerlerinin makrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturduğunu göstermiştir (39).

2.6.1. Diyabetes Mellitus Tipleri

Diabetes mellitus (DM) dört sınıfa ayrılır:

1. Tip 1 DM: Beta hücre hasarına bağlı mutlak insülin eksikliği gelişir.

2. Tip 2 DM: İnsülin direnci zemininde ilerleyici pankreas beta hücre hasarı ve insülin salınım defekti gelişir.

3. Diğer nedenlere bağlı özel DM tipleri: Beta hücre veya insülin fonksiyonundaki genetik defektler, endokrinopatiler, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaca bağlı DM örnek olarak verilebilir.

4. Gestasyonel DM: İlk kez gebelik sırasında tanı konulan DM'tur (40).

2.6.2. Diyabetes Mellitus Prevalansı

Uluslararası Diyabet federasyonu (IDF) 2012 verilerine göre dünyada 20–79 yaş arasındaki insanların diyabet prevelansı % 8,3 ve bu hastaların da yarısı diyabet hastası olduğunu bilmiyor. 371 milyonun üzerinde insan diyabet ile yaşıyor ve bu sayı her ülkede gittikçe artıyor.

IDF'nin Türkiye verilerine göre diyabet prevalansı ise % 7,91. 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması 2010) verilerinde türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmış ve yaklaşık olarak diyabet başlangıç yaşının 5 yaş daha erken başladığı tespit edilmiştir (41, 42).

2.6.3. Diyabetes Mellitus Patogenezi

Diyabetes mellitus hastalarının yaklaşık % 90-95'lik bölümünü Tip 2 diyabet formu kapsar. İnsulin bağımlı olmayan, tip 2 diyabet veya yetişkin dönemde başlayan diyabet şeklinde tanımlanırlar. Bu bireylerde insulin direnci ile birlikte başlangıçta göreceli olarak insulin eksikliği mevcuttur ve genellikle hayatta kalmak için insulin tedavisine ihtiyaç yoktur. Diyabetin bu formunun muhtemelen birçok nedeni var. Ancak hala kesin nedenleri bilinmiyor (38).

Tip 2 Diyabet, insülin direncine bağlı gelişen ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir. Organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu azalmıştır. Çoğunlukla 30 yaş ve sonrası ortaya çıkar. Hastalar genellikle obez veya kiloludur (37).

Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir ve obezite insulin direncinin bir ölçüde sebebidir. Geleneksel ağırlık kriterlerine göre obez olmayan hastaların ise karın bölgesinde vücut yağ yüzdesi artmıştır. Hiperglisemi dereceli olarak yükselir ve erken dönemde klasik diyabet belirtileri görülmediğinden bu diyabet tipi yıllarca tanı almaz. Bununla birlikte bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler

komplasyonların gelişme riski yüksektir. Glikozu yüksek diyabetik hastalarda insülin değerlerinin yükselmesini beklememize rağmen beta hücre fonksiyonları ve insülin değerleri normal olabilir. İnsülin rezistansını telafi etmekte yetersiz kalırlar. Dolayısıyla bu hastaların insülin salgısı bozuk şekilde ifade edilir. Kilo verme ve / veya farmakolojik tedavi ile hiperglisemi tedavi edilerek insülin direnci düzeltilebilir. Ancak bu olay çok nadiren görülür. Diyabetin bu formuna yakalanma riski yaşla, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar (38).

Tüm dünyada salgın boyutlarına ulaşmış Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) ve Metabolik Sendrom patogeneğinde insülin direnci önemli bir unsurdur. T2DM patogenezi tam anlaşılamamasına rağmen, birçok araştırmacı aşağıdaki bilgilere katılır:

- 1) İnsülin direnci, yani normal dolaşımdaki insülin seviyesinin duyarlılığının azalması T2DM gelişiminde önemli rol oynar. Bu çıkarım aşağıdaki gözlemlere dayanır:
 - a) T2DM olan hastalarda, insülin rezistansı varlığını gösteren kesitsel çalışmalar
 - b) T2DM olan hastaların çocuklarında insülin rezistansı varlığı
 - c) Prospektif çalışmalar gelecekte T2DM gelişim belirteci olarak insülin rezistansının yararını gösteriyor.
 - d) İnsülin duyarlılaştırıcı ajanlarla T2DM önlenabilir.
- 2) Hastalığın erken döneminde β hücreleri insülin rezistansını karşılayacak kadar insülin salgılar ve öglisemi görülür. Ancak sonuçta mutlak veya göreceli insülin eksikliği hiperglisemi ve diyabeti aşikar olarak hızlandırır.
- 3) T2DM da koşullar düzgün bir varlık yerine heterojen bir küme şeklindedir

Son dönemde T2DM ve metabolik sendrom prevalansının artmasında genetik olarak yatkın bireylerin enerji yönünden zengin hazır gıdalara kolayca ulaşabilmesiyle birlikte sedanter yaşamın rolü olduğuna inanılmaktadır. Sağlıklı bireylerde pozitif enerji dengesine yanıt olarak fazla enerji yağ dokuda trigliserit olarak depo edilir. İnsanlar bu dalgalı enerji kaynakları ile başa çıkmaya çalışırken, ısrarla fazla beslenen bireylerde kilo alımı ve obezite ortaya çıkmaktadır. Aynı

zamanda iskelet kası, böbrek, karaciğer ve muhtemelen pankreas β hücresi gibi ektopik bölgelerde lipid birikimi görülür.

Obezite, enerji alımının yağ dokunun depolama kapasitesini aşıp, ektopik bölgelere taşması şeklinde basitçe açıklanabilir. Yağ dokunun sınırlı depolama kapasitesine karşı fazla enerji alımı fareler ve insanlarda evrensel bir bulgu olan generalize lipodistrofi ile birlikte ektopik yağ birikimini ortaya çıkarmaktadır. Lipodistrofik fare ve insanlara anoreksojenik hormon olan leptin replasmanı ile ektopik lipid depozitleri azaltılabilir. Bu, enerji alımını önemli miktarda azaltır ve insulin ile uyarılan karaciğer ve kas karbohidrat metabolizmasını dramatik şekilde arttırmaktadır.

Yağ dokunun depolama kapasitesinden fazla enerji alımı sonucu oluşan obezitede, insanlarda geniş ölçekli liposuction ile sadece yağ doku depolama kapasitesi azaltılabilir. Ancak bu olay karaciğer ve iskelet kasında yağ birikimini alevlendirebilir. Diğer taraftan diyetle ağırlıkta küçük azalmalar ve/veya egzersizle insulin duyarlılığı önemli ölçüde artırılabilir. Bu gözlemler insulin rezistansı ve T2DM patogeneğinde lipid ve karbohidrat metabolizması arasında etkileşim olduğu bilincini arttırmıştır (43).

Son yıllarda salgın haline gelen obezite ve metabolik bozuklukların (hipertansiyon, insulin rezistansı ve dislipidemi) temelinde hareket azlığı ve batı tarzı beslenme yer alır. Bu beslenme tarzı yüksek yağlı ve yüksek şekerli (früktöz+glikoz) yiyecekleri içerir (44).

2.6.3.1. Yüksek Fruktozlu Diyet

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS); alkolsüz içecekler, reçeller, konserve ve hazır gıdalarda kullanılan en önemli kalorili tatlandırıcıdır. 1970 yılında, YFMS ABD’de tüketime sunulan tüm kalorili tatlandırıcıların % 1’ini temsil ediyordu. Ancak bu oran 1980’li yıllarda fırladı ve 2000’li yıllarda YFMS kalorili tatlandırıcıların % 42’ini temsil etmeye başladı. YFMS, % 55-90 fruktoz içerir ve böylece fruktoz diyetinde önemli bir kaynağı teşkil eder. YFMS tüketiminin artışı ile birlikte, ABD’de son 30 yılda obezite artışı da salgın boyutlara ulaşmıştır. Birçok araştırmacı fruktoz tüketiminin sıçan ve insanlarda kilo, lipid profili ve glikoz

metabolizması üzerine etkilerini araştırmış ve bu araştırmacıların çoğu fruktozdan zengin diyetin obezite, metabolik sendrom ve diyabetes mellitus riskine katkıda bulunduğunu kabul etmiştir. Örneğin sıçanlarda uzun dönem sükröz (glikoz+fruktoz) tüketiminin; kilo alımı, hiperglisemi, glikoz intoleransı ve insulin rezistansına neden olduğu gösterilmiştir.

Yetişkinlerin %20-30'unu etkileyen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), obezitenin en yaygın hepatik tezahürüdür. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, fruktoz tüketimi sonrası karaciğerde histolojik olarak periportal alanda fokal inflamasyon, periportal alanda makroveziküler yağlanma ve makro-mikro yağlanmalar gösterilmiştir. Çeşitli geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda, fruktoz tüketimi ile NAYKH arasında pozitif ilişki olduğu öne sürülmüştür.

Diyete eklenen fruktoz ve glikoz, kilo alımına ve yağ kütlesinde önemli derecede artışa neden olmaktadır. Ancak diyetle fruktoz eklenenlerde visseral yağ dokuda artış görülürken, glikoz eklenenlerde cilt altı yağ birikiminde artış gözlenmektedir. Visseral yağ doku artışı, cilt altı yağ birikimi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunu ileri süren önemli veriler bulunmaktadır (45).

Hepatositlerde yağ asidi girişi veya sentezi, yağ asidi çıkışı veya yıkımını geçtiği zaman hücre içerisinde birikir. Fruktoz tüketimi ile ortaya çıkan hepatik lipogenezin artması, yağ asidi beta oksidasyonunun inhibe edilmesi, trigliserit klirensinin bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) atılımının azalması hepatik yağ asidi giriş artışı ile ilişkilendirilebilir.

Fruktoz, intestinal lümeninden fruktoz için spesifik olan glukoz taşıyıcı 5 (GLUT 5) ile pasif olarak kana geçer. Portal ven yolu ile büyük bir kısmı karaciğere geçer (GLUT 5 ve GLUT 2 ile). Fruktoz glikozun aksine karaciğerde kontrolsüz bir şekilde gliserol 3 fosfat ve asetil coA'ya dönüşür (kontrol basamakları yok). Oluşan bu maddelerde lipogenezi tetikler. Bu süreç insulin rezistansı ve/veya obezite ile sinerji geliştirir.

Fruktoz alımından sonra ana lipojenik madde olan gliserol 3 fosfat; hepatosit sitoplazmalarında karbondioksit ve suya okside edilir. Hepatosit mitokondrisinde fazla asetil coA metabolize edilemediğinde sitrat olarak sitozole çıkmakta ve lipogeneze yol açmaktadır (46).

Yüksek miktarda glikoz alındığında; glikoz alımı ve glikoliz inhibe olur, piruvat üretimi sınırlanır ve lipojenik etkisi ise fruktozun etkisi kadar yoğun değildir. Ayrıca fruktoz tüketimi PPAR α sistemini ve yağ asidi oksidasyonunu zayıflatır ve yağ asitlerinin TG olarak depolanmasına yardım etmektedir. Ancak bu etkiler glukoz alımında görülmemektedir. Fruktozun PPAR α sistemi üzerindeki etkisi, karaciğerde leptin direnç indüksiyonudur (47).

Fruktozdan zengin diyetle yapılan bir çalışmada sıçanların karaciğeri ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Hepatositlerde yağ birikimi artışı (diffüz makroveziküler yağlanma) tespit edilmiştir (48). Sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise yüksek fruktozlu diyet sonrası mikro-makroveziküler yağlanma ve portal üçgen çevresinde inflamasyon tespit edilmiştir (49).

2.6.3.2. Yüksek Yağlı Beslenme

Uzun süreli harcanandan fazla enerji alınmasının dengelenememesi ve beyaz adipositlerde büyük ve çok sayıda trigliserit depolanması obezite ile ilişkilidir. Son yıllarda, adipoz dokunun sitokinler, serbest yağ asidi (SYA) benzeri yağ kaynaklı metabolitler ve endokrin sistem aracılı farklı adipokinlerin salgılanması gibi önemli metabolik görevleri olduğu ortaya çıkmıştır. Bunlar sırasıyla otokrin/parakrin etkiyle yerel hareket edebilir veya merkezi sinir sistemi, iskelet sistemi, karaciğer ve pankreas β hücrelerinin metabolizmalarının düzenlenmesi, enerji harcanması ve glikoz dengesinin ayarlanmasına etki etmektedir. Adipoz dokunun bu endokrin fonksiyonu, obezitenin zararlı sonuçları olan insulin rezistansı ve T2DM patogeneze katkıda bulunmaktadır. Ancak tüm obez bireylerde insulin rezistansı ve diyabet görülmez tersine patolojik olarak azalmış yağ kütlesi insulin rezistansı ile ilişkilidir.

Vücuttaki farklı yağ dağılımının, metabolik hastalıklara yatkınlıkla ilişkisi ilk zamanlar belirsizdi. Santral obez bireylerde (android tip veya elma şekilli obezite) intra-abdominal ve üst torakal bölgelerde yağ birikimi görülmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmalar santral obezite ile insulin rezistansı ve bir grup metabolik hastalığın ilişkili olduğunu göstermiştir. Tersine periferik obez bireylerde (jinekoid veya armut biçimli obezite) ağırlıklı olarak femoral –gluteal bölge cilt altı yağ

birikimi vardır. Bu tip yağ dağılımı olan bireylerin, insulin rezistansı ve dislipidemiden korundukları veya bu bireylerde metabolik komplikasyonların azaldığı görülmektedir. Diğer taraftan, 'ektopik yağ hipotezine' göre periferik cilt altı yağ depolama kapasitesi azalmış bireylerde karaciğer, iskelet kası ve kalpte yağ birikimi artar ve böylece insulin rezistansı ve tip 2 diyabet gelişir (50).

Normal koşullarda, diyetle alınan yağ asitleri ve plazmada esterifiye olmamış yağ asitleri karaciğere doğru akmaktadır. Bu yağ asitleri de karaciğerde yeni yağ asitleri sentezi ile yağlı karaciğer oluşmasına ve beyaz yağ dokuda periferik yağ depolanmasını neden olmaktadır. Esterifikasyon basamağından sonra (yağ asidinin TG'e çevrilmesi), TG'ler ya lipit damlacıkları şeklinde karaciğerde depo edilir ya da VLDL olarak kana salgılanır. Ancak yağ asitleri β oksidasyon yoluna kanallenebilir ve her zaman hidrolize olabilirler. Bu nedenle, artmış yağ girişi, artmış yağ sentezi, azalmış yağ oksidasyonu ve /veya yağın VLDL'ye çevrilmesinin azalması karaciğerde aşırı yağ birikimi olarak karşımıza çıkar.

Çalışmalar hepatic TG birikiminin periferik yağ dokudan karaciğere NEFA(esterifiye olmamış yağ asidi) akışının artışı ve karaciğerde lipogenezin gelişmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak lipit β oksidasyon yolunun kullanılması ve VLDL'nin iyi transfer edilmesi ile fazla yağ bertaraf edilebilir. NAYKH'da, insulin sağlıklı bireylerdeki ölçüde yağ dokudaki lipolizi baskılayamaz. Çünkü normalde insulin hormon sensitive lipazı baskılar. Ancak insulin rezistansı veya T2DM durumlarında insulinin bu etkisine direnç olması yağ dokudan NEFA akışını artırır (51).

Yüksek yağlı diyet metabolik sendromla ilişkisi olabilir. Diyetle alınan yüksek miktarda doymuş yağ asitlerini, çoklu doymamış yağ asitleri ile karşılaştırdığımızda kilo alımı, yağ birikimi ve şiddetli obezogenik etkilerinin fazla olduğu görülmektedir. Bu ilişki istirahat metabolik hız, yağ oksidasyon hızı ve diyet indüklü yakılan kalori ile bağlantılı olabilir. Hayvan çalışmalarında doymuş yağ asitlerinin enerji için çok az kullanıldığını ve bu da yağ dokuda daha fazla depolanmaya neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (52).

Yüksek yağlı diyetle bozulmuş insulin arasındaki ilişki birçok *invivo* ve *invitro* çalışmada gösterilmiştir. Ancak yüksek yağlı diyetle insulin duyarlılığındaki azalmadan sorumlu hücresel mekanizmalar tam olarak tanımlanamamıştır. Hayvan

ve insan çalışmalarında yüksek yağlı diyetin; insulinin etkisini önemli ölçüde bozduğu, iskelet kası glikoz metabolizmasını azalttığı ve insulinin hepatik glikoz üretimini baskılama yeteneğini azalttığını göstermektedir. Spesifik olarak hücre içi glikoz taşınması, glikozun lipogenez için kullanılması ve insulin reseptör kinaz aktivitesinin azalması yüksek yağlı diyet ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Diyetle alınan yağın insulin aktivitesi üzerine etkisi büyük ölçüde yağ asidi türü ile alakalıdır. Tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri daha az zararlı iken, yüksek miktarda doymuş yağ asidi alımı sürekli olarak insulin rezistansı ile ilişkilidir. Diyetle alınan çoklu doymamış yağ asidi /doymuş yağ asidi oranı arttırıldığında, doz bağımlı olarak adiposit membranında insulin bağlanması, insulin reseptör sinyali ve glikoz taşınmasında artış meydana gelir (53).

Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların karaciğerleri incelendiğinde hepatositlerin sitoplazmaları yoğun asidofilik boyandığı ve çekirdeklerinin koyu olduğu yani nekroza doğru gittikleri görülmüştür. Düz ER'ları incelendiğinde ise dilate ve genişlemiş şekilde gözlenmiştir. Aynı gruptaki hayvanların sitoplazmalarında çok sayıda lipid damlacığı görülmüştür (54).

Endoplazmik retikulum (ER); salgı ve membran proteinlerinin katlandığı, üç boyutlu hücresel bir organeldir. ER, protein katlamaya ek olarak lipid ve kolesterol biyosentezinde merkezi rol oynamaktadır. ER'un kapasitesinin üzerinde katlanma talebinin olması veya katlanma kapasitesine müdahale eden koşullar ER stres olarak bilinen unfolded protein response (UPR)'e neden olmaktadır.

Son yıllarda, obezitede glikoz intoleransı ve insulin rezistansı gelişmesinde ER stres artışının anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. ER stres ve UPR sinyal yolunun aktive olması hipotalamusta leptin direnci oluşturur ve obezite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Obez farelerde; UPR aktive olmakta, aşırı metabolik yük ER'in düzgün yanıt vermesini engellemekte ve katlama kapasitesi belirgin azalmaktadır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Bu deneysel çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2012-05/15-9 no'lu karar ile etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmıştır. Deneylerde kullanılan hayvanlar Saki Yenili Deney Hayvanlarından temin edildi. Hayvan deneyleri, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde (MKÜDAM) yapıldı. Dokuların histolojik takip, fotoğraflama ve incelenme aşamaları ise Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada, 24 adet 200 ± 50 ağırlığında wistar albino erkek erişkin sıçan kullanıldı. Deneylerde kullanılacak hayvanlar MKÜDAM'a getirildikten sonra hayvanların ortama adaptasyonu için 5 gün süreyle bekletildi. Bu beş günün sonunda hayvanlar sekizerli olarak üç gruba ayrıldı. Deney süresince hayvanlar, ı ışık düzeni 12 saat gündüz 12 saat gece (07.00–19.00 saatleri arası aydınlık, 19.00–07.00 saatleri arası karanlık), ortam sıcaklığı 21 C ve her kafeste 4 hayvan olacak şekilde barındırıldı. Sıçanların gerek yem gerekse suya serbest erişimi sağlandı. Her hafta düzenli olarak sıçanların ağırlıkları ve 2 haftada bir glikoz değerleri ölçüldü.

Sıçanlar 3 eşit gruba ayrıldı (her grupta 8 sıçan).

1.Grup: Sıçanlar 8 hafta süreyle standart sıçan yemi ile beslendi (K).

2. Grup: Sıçanlara 8 hafta boyunca standart sıçan yemi ile birlikte % 20 fruktoz içeren çesme suyu verildi (F).

3. Grup: Sıçanlar 8 hafta boyunca toplam enerjinin % 65'i yağdan sağlanan yem ile kısıtlama olmadan beslendi (Y).

3.2. Diyet

Deneyde hayvanlara verilen diyetler yüksek yağlı sıçan yemi, fruktozlu su ve standart sıçan yemidir.

Tüm gruplara beş gün süreyle standart sıçan yemi (Bil-Yem) verildi. Standart sıçan yeminin içeriğinde yaklaşık % 40 karbonhidrat, % 33 protein, % 7 selüloz, % 2-3 yağ bulunuyordu. Ayrıca kalsiyum, fosfor, sodyum, mangan, çinko, lizin, methionin, sistin, ADEK ve B12 vitaminleri bulunuyordu. Beş günün sonunda hayvaller tek tek tartıldı ve numaralandırıldı. Her kafesteki hayvanların ağırlık ortalaması eşit olacak şekilde sıçanlar kafeslere yerleştirildi ve gruplar oluşturuldu.

Kontrol grupları (K) standart sıçan yemi ile beslendi. Yemler sıçanlara verilmeden önce tartıldı ve deney sonunda toplam ne kadar yem tükettikleri kaydedildi.

Yüksek yağlı diyetle beslenen grupların (Y) diyetleri standart sıçan yemine (100 gr. yeme 66 gram yağ) eritilmiş margarin (klasik sana) eklenerek hazırlandı. Kullanılan margarinin içeriği tablo 3.1.'da gösterilmiştir. Böylece enerjinin % 65'i yağdan sağlanmış oldu. Bu gruplardaki sıçanların toplam tükettikleri yağlı yem miktarı kaydedildi.

Tablo 2: Yağlı diyetle kullanılan margarinin içeriği

Enerji ve Besin Öğeleri	Sana (100 gr)
Enerji	630 kcal/2600 Kj
Protein	0,1 g
Yağlar	70 g
Doymamış Yağ Asitleri	30 g
Doymuş Yağ Asitleri	40 g
Trans Yağ Asitleri	<0,70 g
Karbonhidrat	0,4 g
Şeker	0 g
Lif	0 g
Sodyum	120 mg
Vitamin A	600 (µg)
Vitamin D	3,75 (µg)

Fruktozla beslenen gruplar (F) ise standart sıçan yemi ve fruktozlu su ile beslendiler. 500 gr.'lık fruktoz (Takita) paketleri 2500 ml'lik çözelti oluşturacak şekilde çeşme suyu ile hazırlandı. Böylece % 20 fruktozlu su hazırlanmış oldu. Bu grupların toplam aldıkları yem ve fruktoz miktarları düzenli olarak kaydedildi.

Deneyisel süreç 8 hafta sürdü. Deney süresince her grup ayrı kafeste olacak şekilde barındırıldı. Tüm grupların uygun diyet ve su ile sınırsız beslenmesi sağlandı.

3.3. Cerrahi Uygulama

Sekiz haftalık deney sonunda K, Y ve F gruplarına intraperitoneal olarak Ketamin (90 mg/kg)- Xylazin (10 mg/kg) anestezi uygulandı. Hayvanlar ön orta hattan açıldı. Kanatma yöntemi ile kalpten kan alınarak hayvanlar öldürüldü. Hedef dokular karaciğer, pankreas ve iskelet kası alındı. Karaciğerlere, suya daldırma yöntemi ile hacim ölçümü yapıldı. Dokular serum fizyolojik ile temizlendikten sonra uygun büyüklüklerde bölünerek % 10'luk formol solüsyonuna alındı.

3.4. Histolojik Tekniklerin Uygulanması

Alınan doku örnekleri % 10' luk formol solüsyonunda 48 saat süreyle tespit edildi. Bu süre sonunda her grup için alınan dokular 1 gece boyunca çeşme suyu altında bekletildi. Ardından dokular sırasıyla alkol ve ksilol serilerinden geçirildi. Bundan sonraki aşamada dokular sıvı parafine alındı ve vakumlu etüvde 2 saat süreyle vakumlama işlemine tabi tutuldu. Vakumlama işleminin ardından dokular bloklandı.

Karaciğeri değerlendirme aşamasında aynı lobülü tekrar incelemek için 700 mikron arayla 5 mikronluk kesitler alındı. Pankreas kesitleri ise 45 mikron arayla alındı. Böylece aynı langerhans adacıklarının tekrar incelenmesi engellenmiş oldu. İskelet kası dokusu 50 mikron arayla alındı. Kesilen dokular etüvde 3 saat süreyle bekletildi.

Alınan bu kesitler tekrar ksilol ve alkol serilerinden geçirilip Hematoksilen-Eozin ve Masson Trichrom ile boyandı. Boyama sonunda lamalar entellan kullanılarak kapatıldı. Elde edilen prepartlar kamera ataçmanlı ışık mikroskopunda

(Olympus CX41) değerlendirilerek resimleri çekildi. Bu çalışmada kullanılan temel doku takip ve boyama prosedürleri aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Çizelge 3, 4 ve 5).

Tablo 3: Histolojik takip aşamaları ve kesit alma

Aşama	Uygulama	Süre
1	Formaldehit	48 saat
2	Çeşme suyu altında	12-16 saat
3	% 70'lik alkol	1 saat
4	% 80'lik alkol	1 saat
5	% 90'lık alkol	1 saat
6	% 96'lık alkol	1 saat
7	absolü alkol	1/2 saat
8	absolü alkol	1/2 saat
9	Ksilol I	1 saat
10	Ksilol II	1 saat
11	Ksilol + Parafin	1 saat
12	Sıvı parafin	1 saat
13	Katı parafin	
14	Bloklama ve kesit alma	
15	Kesitleri etüvde bekletme	1 saat

Tablo 4: Hematoksilen-Eozin boyama prosedürü (SIGMA-ALDRICH MHS 128-HT110180)

Aşama	Uygulama	Süre
1	Ksilol I	15 dakika
2	Ksilol I	15 dakika
3	Kurutma	1 dakika
4	Absolü alkol	3 dakika
5	Absolü alkol	3 dakika
6	% 96'lık alkol	3 dakika
7	% 80'lik alkol	3 dakika
8	% 70'lik alkol	3 dakika
9	Çeşme suyu	2 dakika
10	Mayer's hematoksilen	15 dakika
11	Çeşme suyu	2 dakika
12	Eozin	75 saniye
13	% 96'lık alkol	30 saniye
14	Absolü alkol	30 saniye
15	Ksilol	45 dakika

Tablo 5: Masson Trichrome boyama prosedürü (Masson Trichrome with aniline blue 04 - 010802)

Aşama	Uygulama	Süre
1	Ksilol I	5 dakika
2	Ksilol I	5 dakika
3	Kurutma	1 dakika
4	Absolü alkol	3 dakika
5	Absolü alkol	3 dakika
6	% 96'lık alkol	3 dakika
7	% 80'lik alkol	3 dakika
8	% 70'lik alkol	3 dakika
9	Distile su	1 dakika
10	Weigert's iron hematoxylin A Weigert's iron hematoxylin B	10 dakika
11	Picric acid alcoholic solution C	4 dakika
12	Distile su	5 saniye
13	Ponceau acid fuchsin according to Mallory D	4 dakika
14	Distile su	5 saniye
15	Phosphomolybdic acid solution E	10 dakika
16	Masson aniline blue F	5 dakika
17	Distile su ile yıka	5 saniye
18	% 96'lık alkol	30 saniye
19	Absolü alkol	30 saniye
20	Kurutma	1 dakika
21	Ksilol	30 dakika

3.5. Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Histolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla Hematoksilen-Eozin boyama yapılan karaciğere ait preparatlarda, steatoz, hepatosit hasarı, genel lobül yapısı, kanama ve inflamasyon bulguları değerlendirildi.

Elde edilen kesitlerden sistematik rastgele örnekleme yapıldıktan sonra karaciğer için 700 mikron arayla alınmış kesitlerden 100 farklı lobül incelendi. Bu uygulama ile daha objektif sonuç elde etme adına örneklem sayısı artırıldı. Tüm gruplardaki histopatolojik bulgular skora yapılarak değerlendirildi.

Skorlamaya konu olan histopatolojik değişiklikler aşağıdaki tanımlamalara uygun olarak değerlendirildi.

Steatoz: Hepatosit sitoplazması içerisinde yağ damlacığı varlığı

Hepatosit hasarı: Çekirdek farklılaşması, sitoplazmada eozinofili artışı ve hücre bütünlüğünün bozulması

Genel lobül yapısı: Kordon bütünlüğü, santral ven içerisinde hyalin materyal, inflamatuvar hücre veya doku parçası varlığı

Kanama: Kan hücrelerinin varlığı

İnflamasyon: İnflamatuvar hücrelerin varlığı (lenfosit ve lökosit)

Skorlama yapılırken 20X alanda (ortada santral ven olan) steatoz, hepatosit hasarı ve genel lobül yapısındaki histolojik değişiklikler aşağıdaki gibi derecelendirildi.

Derece 0: Histopatolojik değişiklik % 5'in altında

Derece 1: Tüm alanın %5 ile %33'ü arasında meydana gelen hafif histopatolojik değişiklikler

Derece 2: Tüm alanın %33 ile %66'sı arasındaki alanda meydana gelen orta derecede histopatolojik değişiklikler

Derece 3: Tüm alanın %66'sından daha fazla alanda meydana gelen ağır histopatolojik değişiklikler

Kanama ve inflamasyon skorlaması ise 20X alanda (ortada santral ven olan) aşağıdaki gibi derecelendirildi.

Derece 0: Histopatolojik değişiklik yok

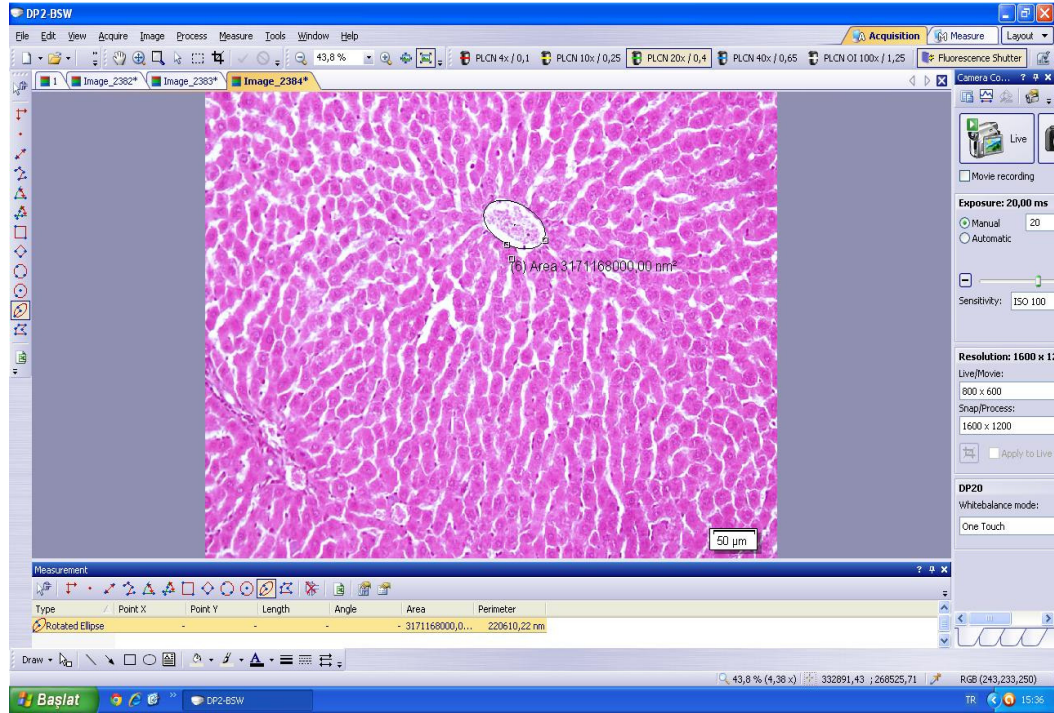
Derece 1: Sadece 1 alanında kanama/inflamasyon varlığı

Derece 2: 2-4 alanında kanama/inflamasyon varlığı

Derece 3: 4'ten fazla alanda kanama/inflamasyon varlığına göre derecelendirildi (56).

Skorlama ile değerlendirilen beş farklı histopatolojik değişikliğin dereceleri toplandı. Böylece her grup için 0-15 arasında dereceler verildi (57).

Santral vendeki daralma veya genişlemeleri değerlendirebilmek amacıyla her gruptan 100 farklı santral venin alan ölçümü yapıldı. Kontrol gruplarının oranları ile diğer gruplardaki oranlar karşılaştırılarak santral ven alanındaki değişimler objektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme sırasında bir hayvandan en az 10 farklı santral ven ve toplamda her gruptan 100 farklı santral ven için alan ölçümü yapıldı. Ölçümler, kamera ataçmanlı olmpus CX41 mikroskopta 20'lik objektifte yapıldı (Şekil 4). Bilgisayara aktarılan görüntüler üzerinde alan ölçümleri ve sayımlar Olympus DP2-BSW programı ile yapıldı. Gruplar arasında histolojik farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.



Şekil 4: Ölçüm Programı(Olympus DP2-BSW)

Pankreas preparatlarındaki yağlanma, kanama, langerhans adacıklarındaki şekil düzensizliği ve endokrin hücrelerdeki hasar 3 puan üzerinden skorlandı. Skorlama işlemi aşağıdaki tabloya uygun şekilde 2 farklı histolog tarafından yapıldı. Gruplar arasında histolojik farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.

Derece 0: Hasar yok

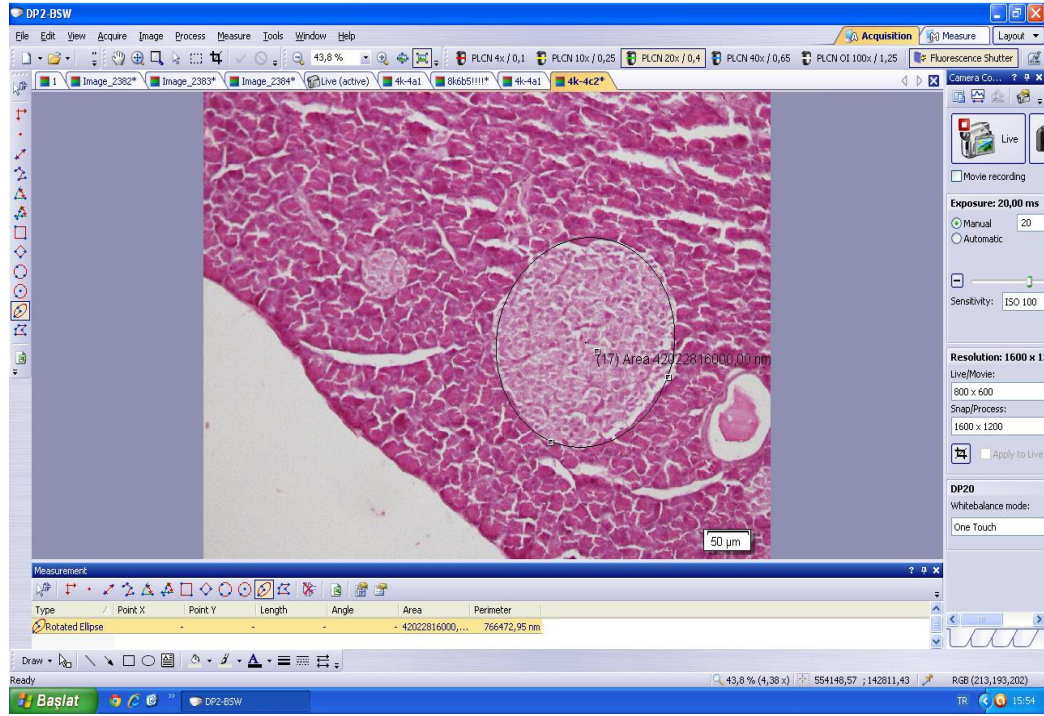
Derece 1: Hafif hasar

Derece 2: Orta derece hasar

Derece 3: Ağır derece hasar

45 µm arayla sistematik rastgele örneklenen pankreasta her gruptan 100 farklı langerhans adacığı incelendi. Adacık alanındaki artma veya azalma mikroskopta ölçüm yapılarak değerlendirildi. Değerlendirme için kesit alanında benzer büyüklükteki cisimcikler esas alındı. Kesit alanına henüz girmiş ya da çıkmakta olan cisimcikler değerlendirme dışı bırakıldı. Bu şekilde kesit nedeniyle oluşan langerhans adacık büyüklük farklılıklarından doğabilecek yanlışlıklar ortadan kaldırılmaya çalışıldı. Kontrol grupları alanları ile diğer gruplardaki alanlar

karşılaştırılarak langerhans adacığı alanındaki değışimler objektif olarak değerdendirildi. Toplamda her gruptan 100 farklı langerhans adacığı için alan ölçümü yapıldı. Ölçümler, kamera ataçmanlı olympus CX41 mikroskopta 20'lik objektifte yapıldı (Şekil 5). Ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerdendirildi.

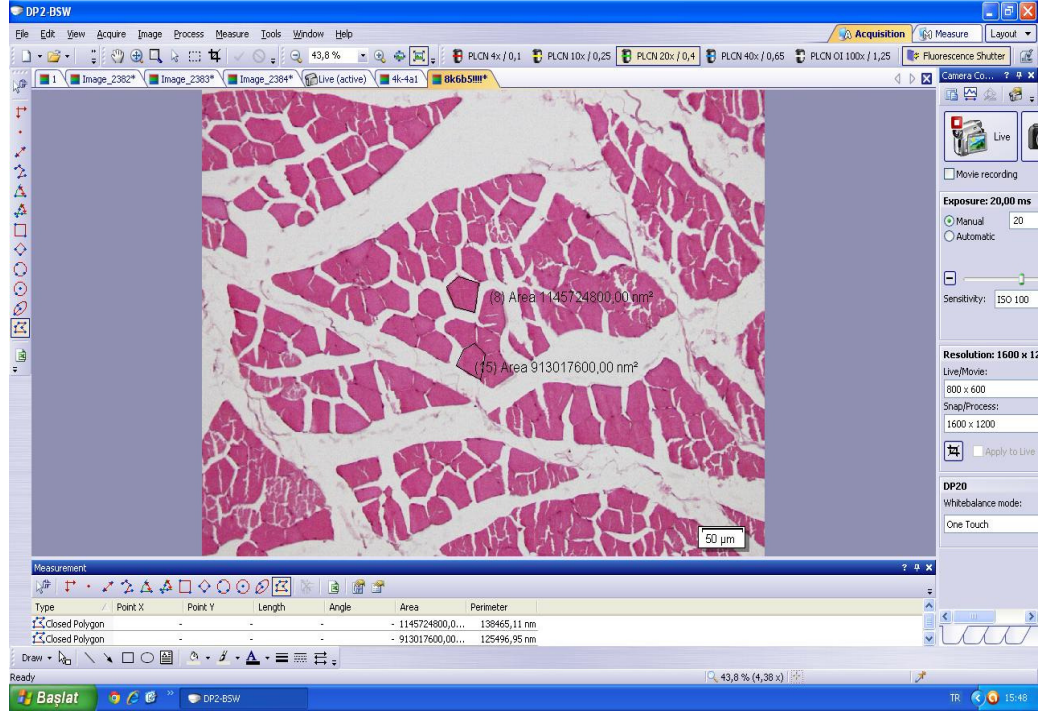


Şekil 5: Ölçüm Programı (Olympus DP2-BSW)

İskelet kası değerdendirmesi ise 50 µm arayla sistematik rastgele örneklenmiş preparatlarda yapıldı. Her gruptan 20X büyütmede 100 farklı alan incelendi. Kas hücreleri genel olarak değerdendirildi. Dokudaki hasar kas hücresinin yuvarlaklaşması, ödem ve lif düzensizlikleri açısından değerdendirildi. Bulgular şiddetine göre 0, 1, 2 ve 3 puan üzerinden skorlandı. Bu bulgular istatistiksel olarak değerdendirildi.

Kas dokusunun her grubunda 20X büyütmede ve 650X440 µm'lik alanda 100 farklı alanda toplam iskelet kas hücresi sayıldı. Ayrıca her gruptan 100 farklı kas hücresinin alan ölçümü yapıldı. Sayımlar ve ölçümler, kamera ataçmanlı olympus CX41 mikroskopta 20'lik objektifte yapıldı (Şekil 6). Özellikle 100 farklı alandaki en büyük alana sahip olan hücrenin alanı değerdendirildi. Böylece hücre boyunun uç

kısımlarına yakın küçülen alanlardan doğabilecek yanlış değerlendirmenin önüne geçilmeye çalışıldı.



Şekil 6: Ölçüm Programı(Olympus DP2-BSW)

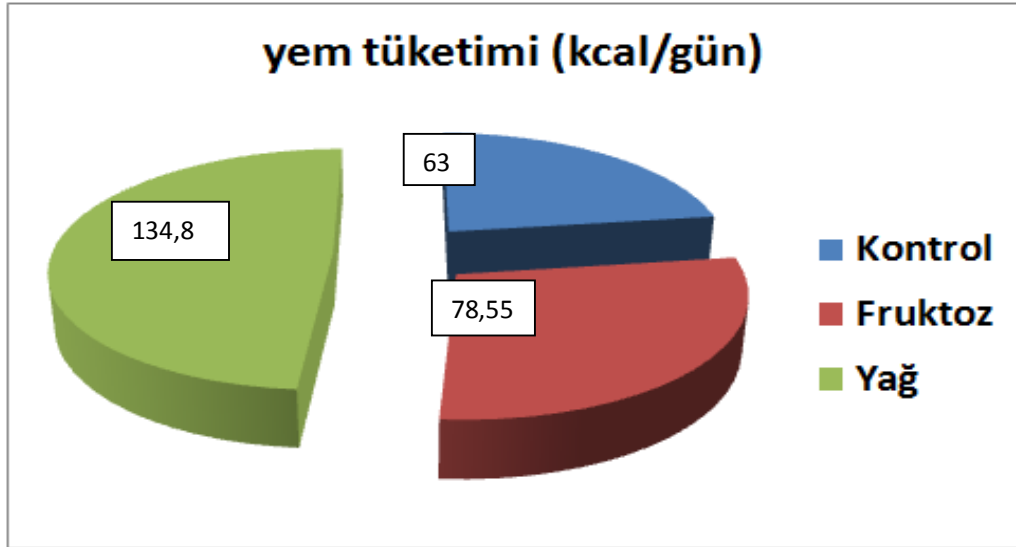
3.6. İstatistiksel Analizler

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programına aktarıldıktan sonra analiz edildi. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortalama $\pm$ standart ortalama hata ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kalori Alımı ve Ağırlık Değişimi

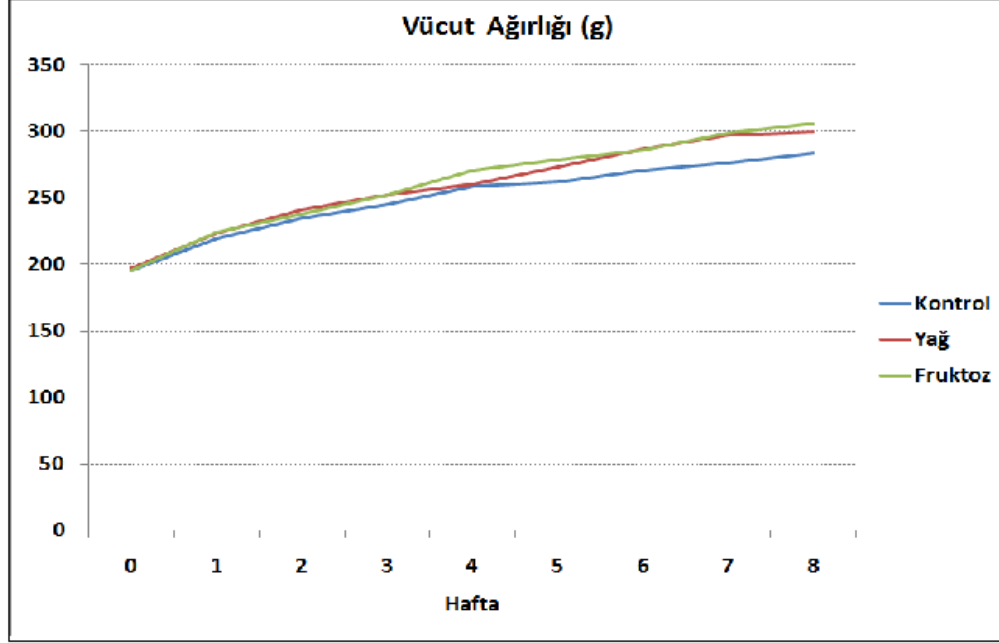
Deneyle süresince herhangi bir gruptan hayvan kaybı olmadı. Grupların yem ve su tüketimi düzenli olarak ölçüldü. Su tüketimi bakımından belirgin bir değişiklik yoktu. Grupların tükettikleri toplam yem miktarları kaydedildi. Ortama hayvan başına günlük alınan kalori miktarı hesaplandı. Gruplar arası tüketilen kalori miktarları aşağıdaki şekilde gibidir (Şekil 7).



Şekil 7: Hayvan başına ortalama günlük kalori alımı (kcal/gün)

Yağlı diyetle beslenen gruptaki hayvanların günlük kalori alımı fruktozla karşılaştırıldığında yaklaşık % 71 oranında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında % 114 oranında artış hesaplandı. Fruktöz grubu kontrolle karşılaştırıldığında ise % 24 oranında artış olduğu hesaplandı.

Hayvanların haftalık ağırlık ölçümleri Mann Whitney-U testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arası vücut ağırlığı değişimi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 8).



Şekil 8: Grupların haftalık ağırlık değişimi

4.2. Histolojik Bulgular

4.2.1. Karaciğer Dokusu Bulguları

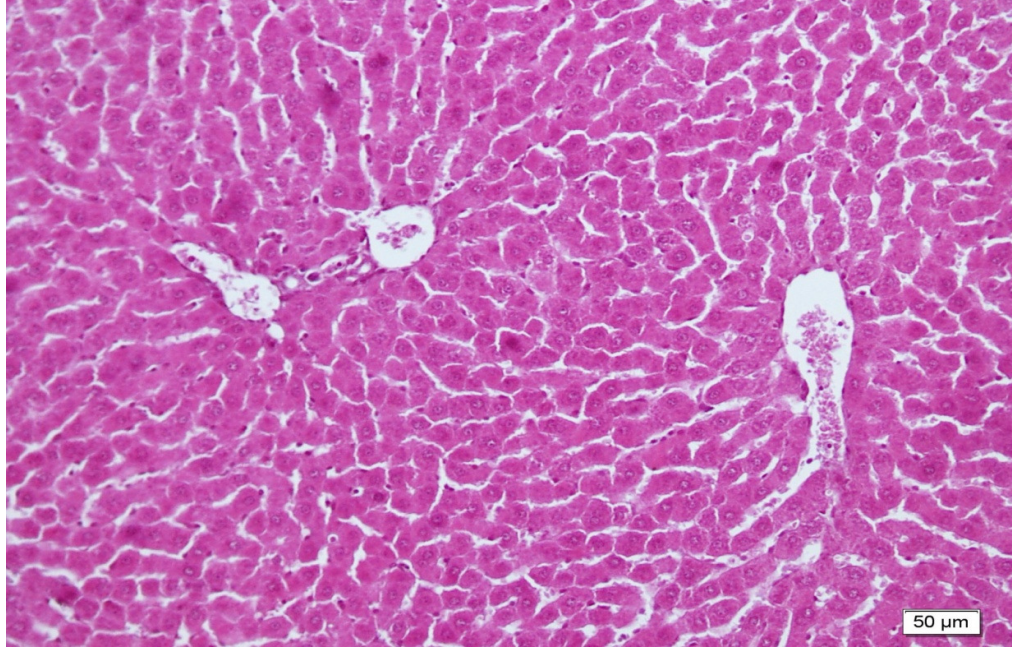
4.2.1.1. Kontrol Grubu Karaciğer Bulguları

Bu grupta karaciğer dokusunun genel görüntüsü Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trichrom boyama ile gösterildi. Hematoksilen-Eozin ile boyanan karaciğer dokusunun genel histolojik görüntüsü küçük büyütmelerde normal görünümdeydi. Santral venden perifere doğru ışınal şekilde düzenlenmiş hepatosit kordonları düzenliydi. Kordonlar arasındaki sinüzoidler santral vene açılıyordu. Portal alan normal görünümdeydi (Resim 7 ve 8).

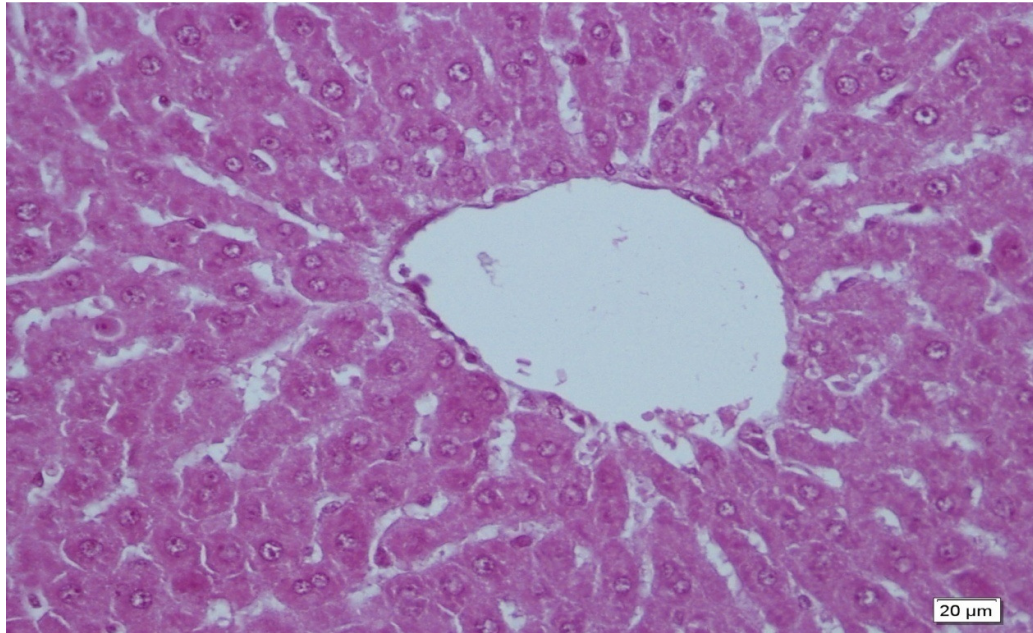
Masson ile boyanan karaciğer hepatosit hücre sitoplazması kırmızı renkte boyandı. Bağ doku içeren alanlar ise mavi renkte boyandı. Hepatosit kordonları,

hepatositler ve genel lobül yapısı düzenliydi. Santral ven ve portal alandaki yapıların Hematoksilen- Eozin boyama ile uyumlu şekilde düzenli olduğu görüldü (Resim 9 ve 10).

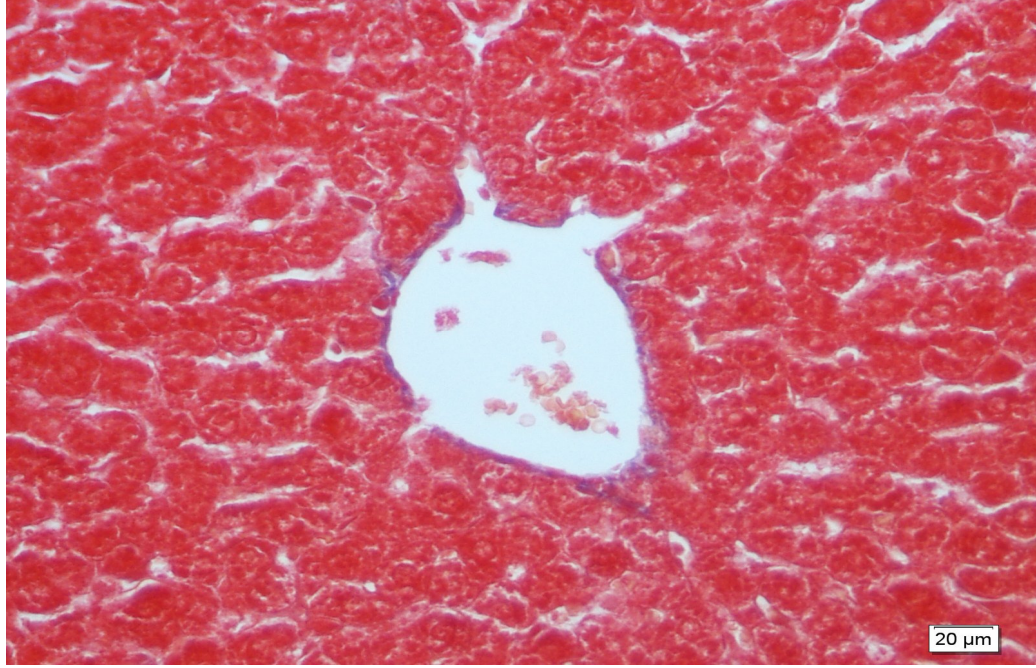
Karaciğer dokusunun genel yapısında herhangi bir steatoz, hepatosit hasarı, lobül yapı bozukluğu, inflamasyon ve kanamaya rastlanmadı.



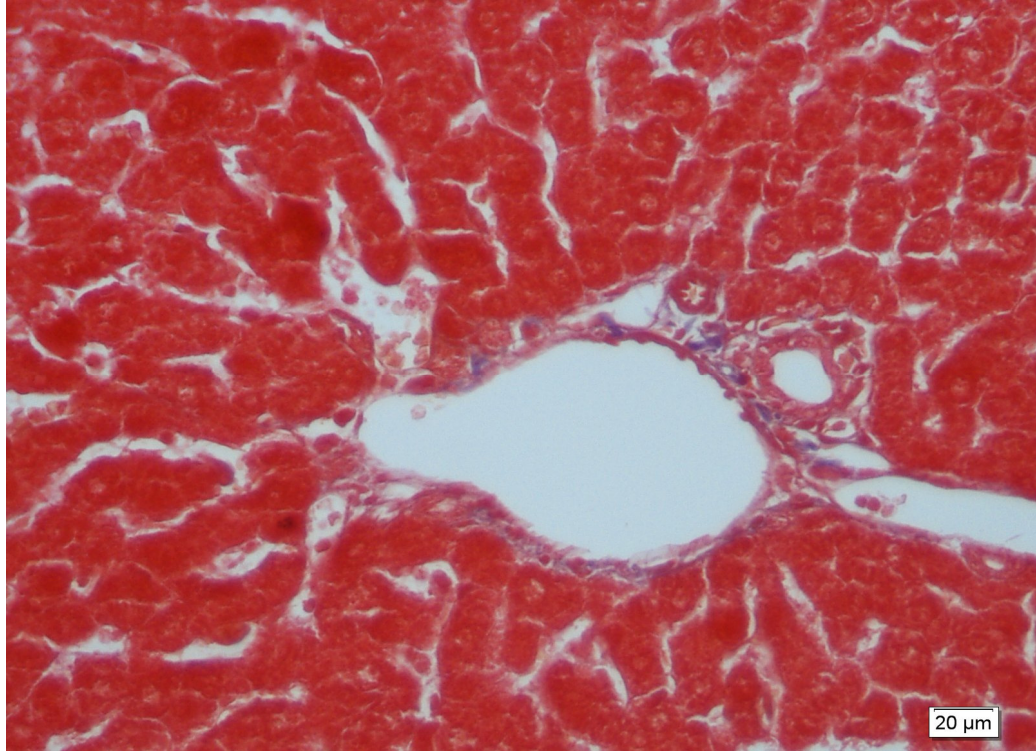
Resim 7: Kontrol grubu karaciğer dokusu portal alan ve santral ven genel görüntüsü (H-E)



Resim 8: Kontrol grubu karaciğer dokusu santral ven görüntüsü (H-E)



Resim 9: Kontrol grubu karaciğer dokusu santral ven görüntüsü (Masson Trichrom)



Resim 10: Kontrol grubu karaciğer portal alan görüntüsü (Masson Trichrom)

4.2.1.2. Yüksek Yağlı Diyet Karaciğer Bulguları

Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların karaciğer mikroskopik görüntüleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında histopatolojik bulguların olduğu görüldü. Bu bulgular istatistiksel olarak da anlamlıydı.

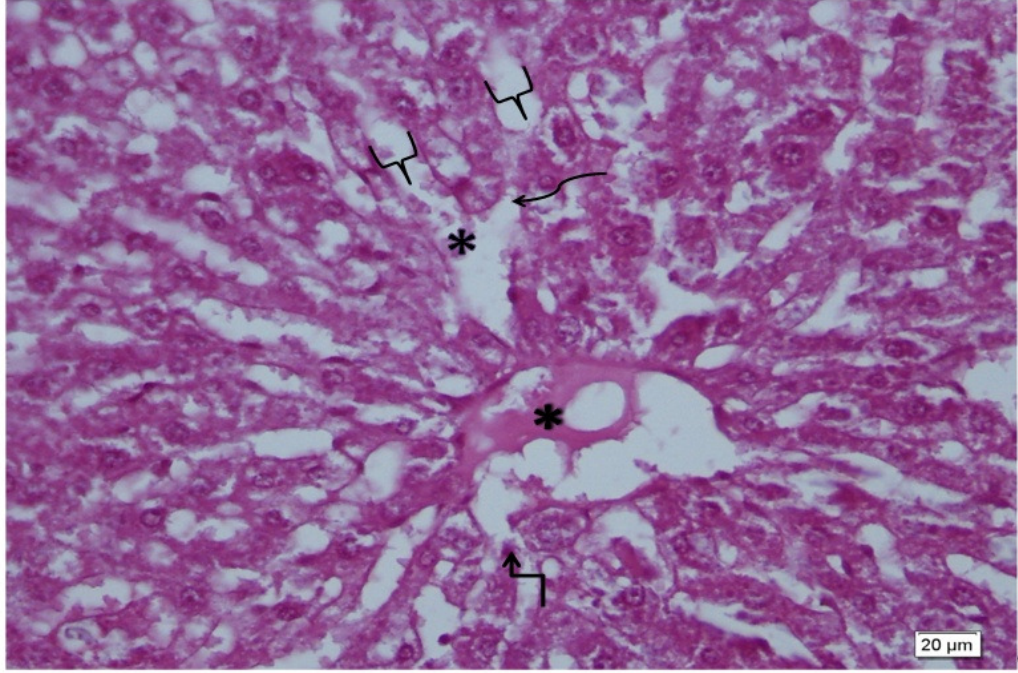
Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trichrom ile boyanan karaciğer dokusu genel olarak incelendiğinde santral venden periferine doğru uzanan hepatosit kordonlarındaki ışınsal düzenin kaybolduğu ve ara ara kopmaların olduğu görüldü. Ayrıca santral veni çevreleyen bağ dokuda kopmalar görüldü (Resim 11, 12, 13 ve 14).

Sinüzoidlerde ve santral vende genişleme dikkati çekti. Santral veni çevreleyen endotel bütünlüğünün bozulduğu görüldü. Santral ven içerisinde kan hücreleri ve hyalinöz materyal görüldü. Ayrıca sinüzoid içerisinde eritrositlerin varlığı gözlemlendi. Bazı bölgelerde inflamatuvar hücre odakları görüldü (Resim 11, 12 ve 13).

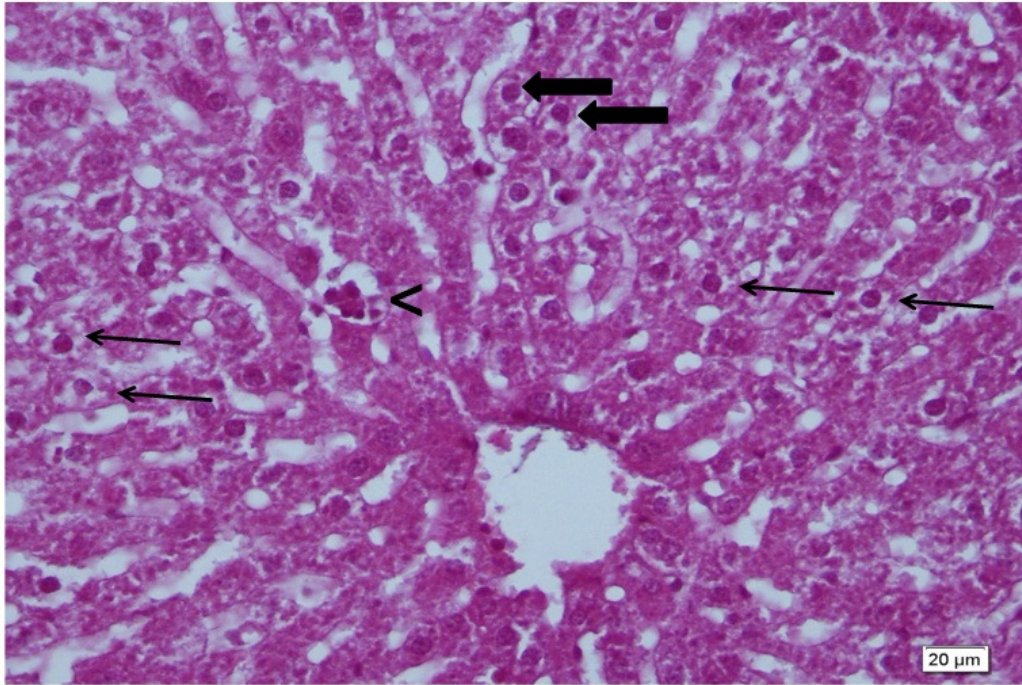
Bazı hepatosit çekirdeklerinin kontrole kıyasla daha küçük ve yoğun boyandığı görüldü. Bazı hepatosit sitoplazmalarında ise eozinofili artışı izlendi. Bu, hücresel hasar olarak değerlendirildi (Resim 12, 13 ve 15).

Sitoplazmalarında boya almamış, süngerimsi görünümde vakuelleri olan hepatositlere rastlandı. Bu görüntü steatoz (yağlanma) ile uyumluydu. Ayrıca bu hücrelerin çapının artmış olduğu ve balonlaşma ile uyumlu olduğu görüldü (Resim 12, 13 ve 15).

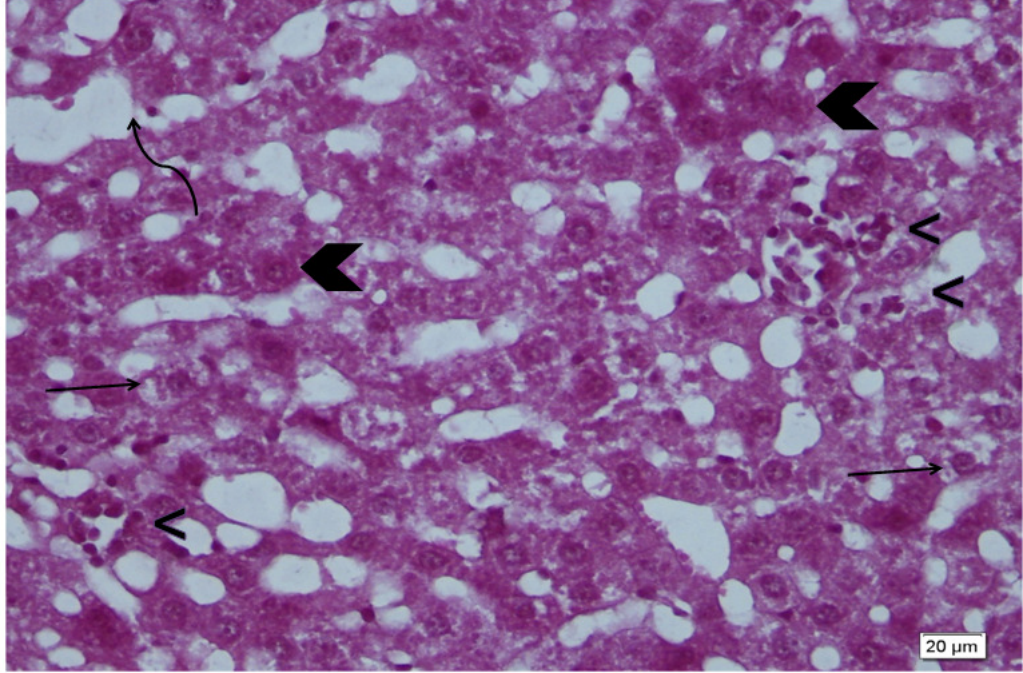
Masson trichrom ile boyanan aynı gruba ait preparatlarda da benzer bulgular izlendi (Resim 14 ve 15).



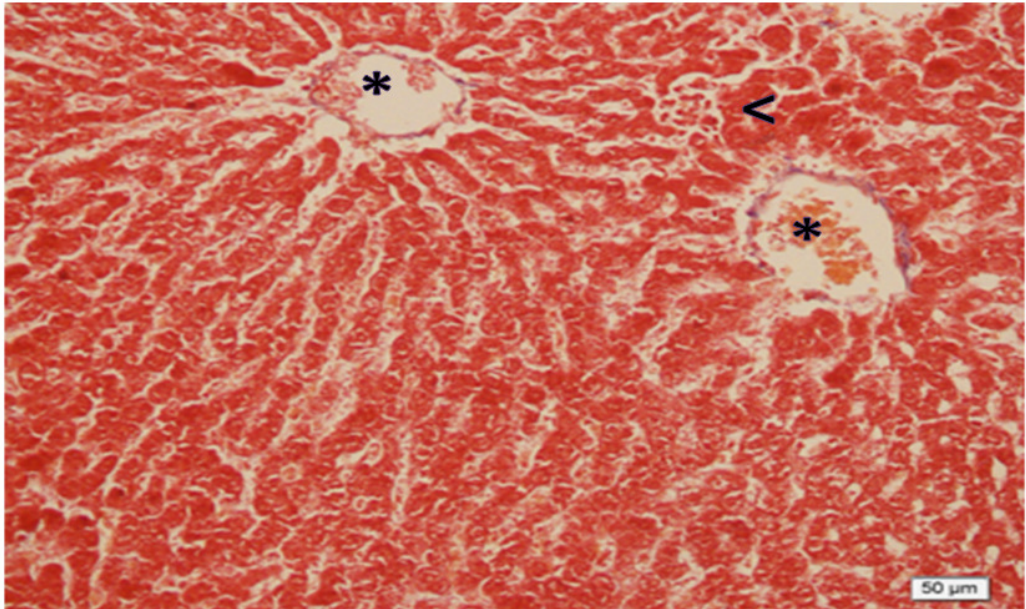
Resim 11: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü. Hepatosit kordonlarında kopma (↯), Santral vende ve sinüzoidlerde hyalinöz materyal ve eritrosit varlığı (*), sinüzoidlerde genişleme (⇨) ve santral ven duvarında kopma (↯) görülüyor. (H-E)



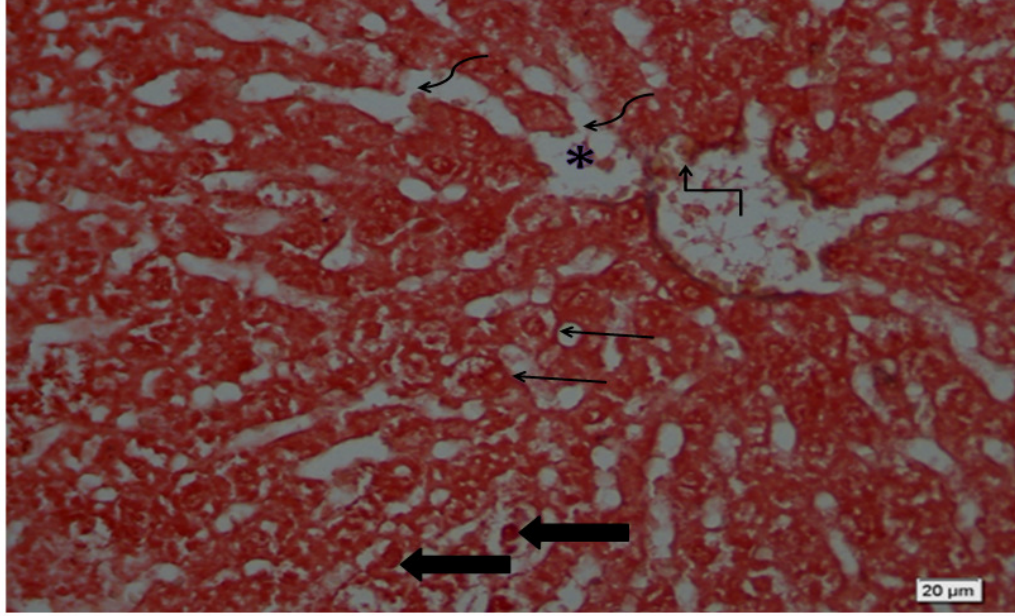
Resim 12: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü. Steatoz(←), hiperkromatik çekirdekli hepatositler (↪) ve inflamasyon odağı (<) görülmektedir. (H-E)



Resim 13: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü. İnflamatuvar odaklar (<), sitoplazmasında eozinofilisi artmış hepatositler (➤), steatoz (↔) ve hepatosit kordonlarında kopmalar (↪) izlenmektedir.(H-E)



Resim 14: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü. Santral vende hyalinöz materyal veya hücre artışı varlığı (*) ve inflamasyon varlığı (<) dikkati çekmektedir. (Masson Trichrom)



Resim 15: Yüksek yağlı diyet karaciğer görüntüsü. Santral ven ve sinüzoidlerde hyalinöz materyal ve eritrosit varlığı (*), hepatosit kordonlarında kopma (↪), santral ven duvarında kopma (↪), steatoz (←) ve hiperkromatik çekirdekli hepatositler (↪) izlenmektedir.(Masson Trichrom)

4.2.1.3. Fruktozlu Diyet Karaciğer Bulguları

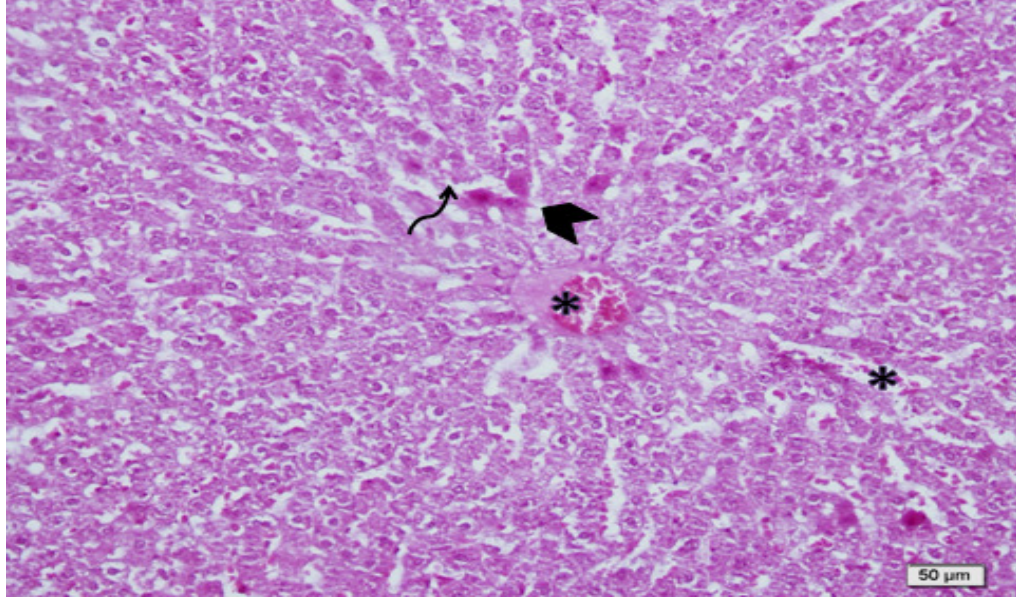
Bu grup karaciğer dokuları da Hematoksilen-Eozin ve Masson Trichrom boyama ile gösterildi. Normal sıçan yeminin yanında fruktozlu su verilen bu grubun genel doku yapısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik değişiklikler tespit edildi.

Dokunun genel yapısı incelendiğinde karaciğer lobül yapısını bozan hepatosit kordonlarında kopmalar, sinüzoid içerisine kanama ve santral ven içerisinde hyalinöz materyal ve doku parçaları görüldü. Bu bulguların yağlı diyetle göre fruktozda daha fazla olduğu tespit edildi (Resim16,17 ve 19).

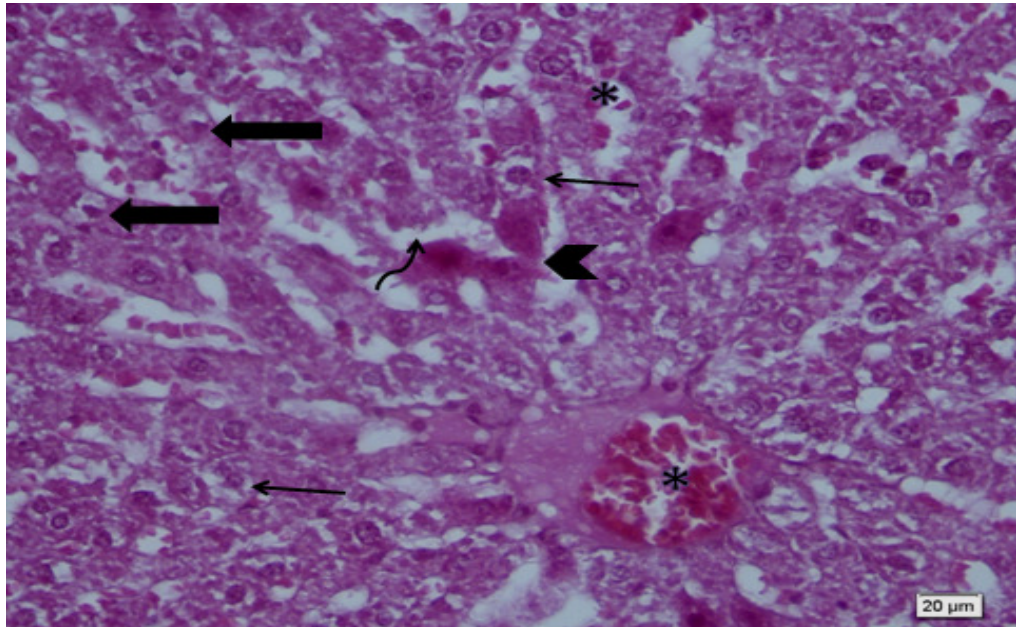
Yağlı grupta görülen hiperkromatik çekirdekli hepatositlerin sayıca arttığı görüldü. Yağlı gruba benzer şekilde sitoplazmalarında eozinofili artışı olan hepatositler izlendi (Resim17 ve18).

Steatoz (yağlanma) ile uyumlu ve balonlaşmış çok sayıda hepatosit izlendi (Resim 18).

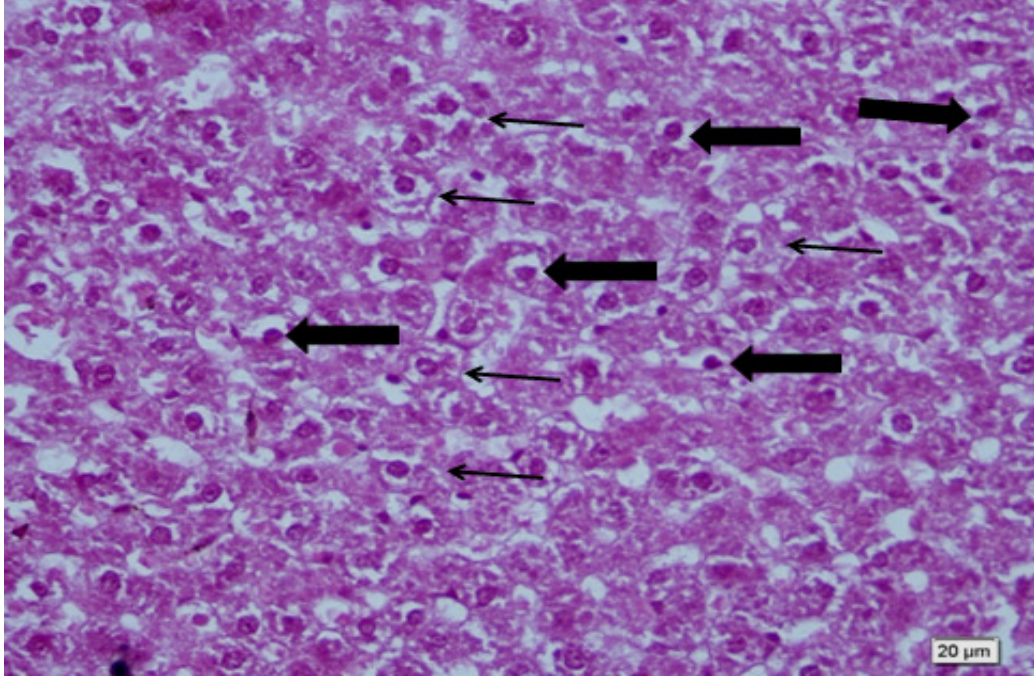
Masson trichrom boyamada da görüntüler H-E boyalı preparatlarla uyumluydu. Santral veni çevreleyen bağ dokuda kopma görüldü (Resim 19).



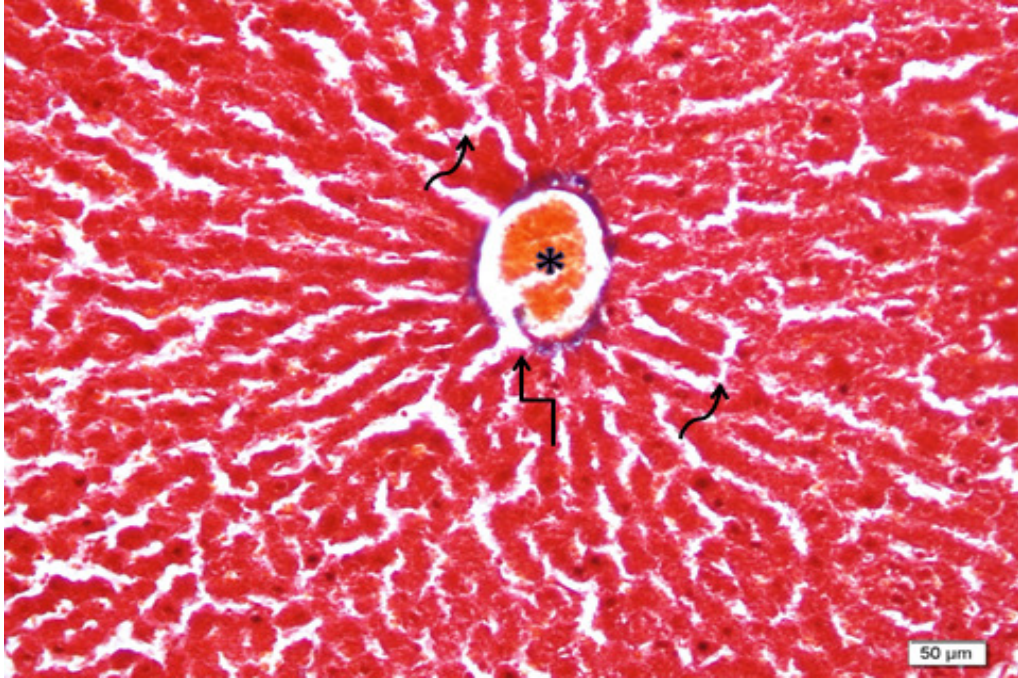
Resim 16: Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü. Hepatosit kordonlarında kopma (↪) ve santral ven içerisinde hyalinöz materyal - eritrosit varlığı ve sinüzoidlerde eritrosit varlığı (*) izlenmektedir (H-E).



Resim 17: Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü. Hepatosit kordonlarında kopma (↪), santral ven içerisinde hyalinöz materyal - eritrosit varlığı ve sinüzoidlerde eritrosit varlığı (*), hiperkromatik ve küçük çekirdekli hepatosit (↪) ve steatoz (↪) izlenmektedir (H-E)



Resim 18: Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü. Hiperkromatik ve küçük çekirdekli hepatosit (→) ve yoğun steatoz (←) izlenmektedir (H-E).

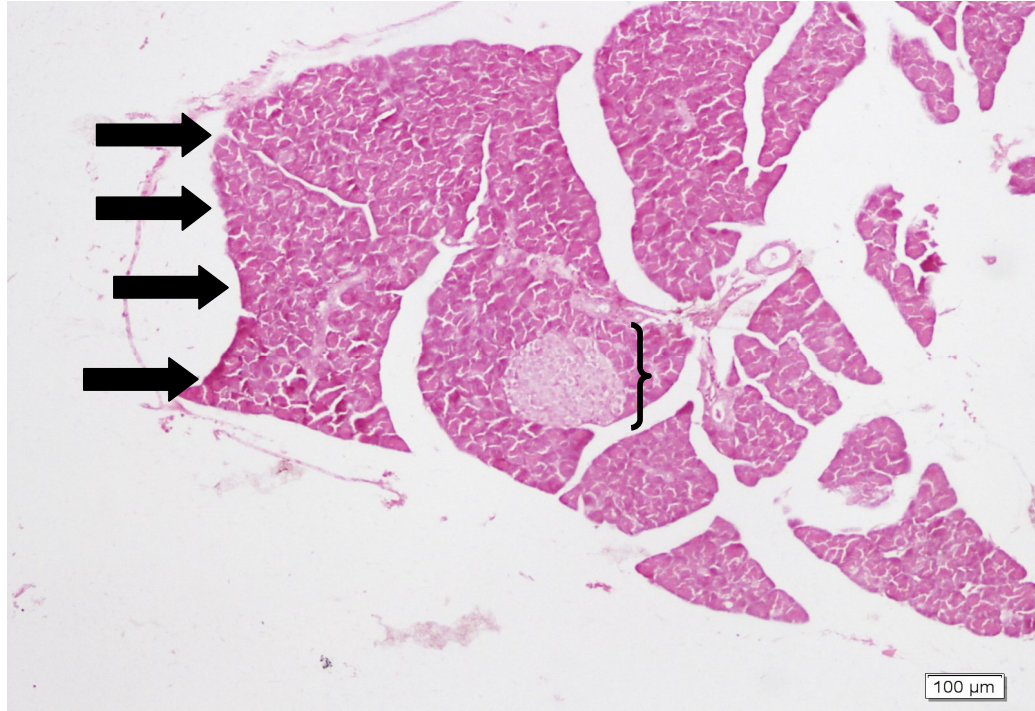


Resim 19 Fruktozlu diyet karaciğer görüntüsü. Hepatosit kordonlarında kopma (↪), santral ven duvarında kopma (→) ve sinüzoidlerde eritrosit varlığı (*) görüldü (Masson Trichrom).

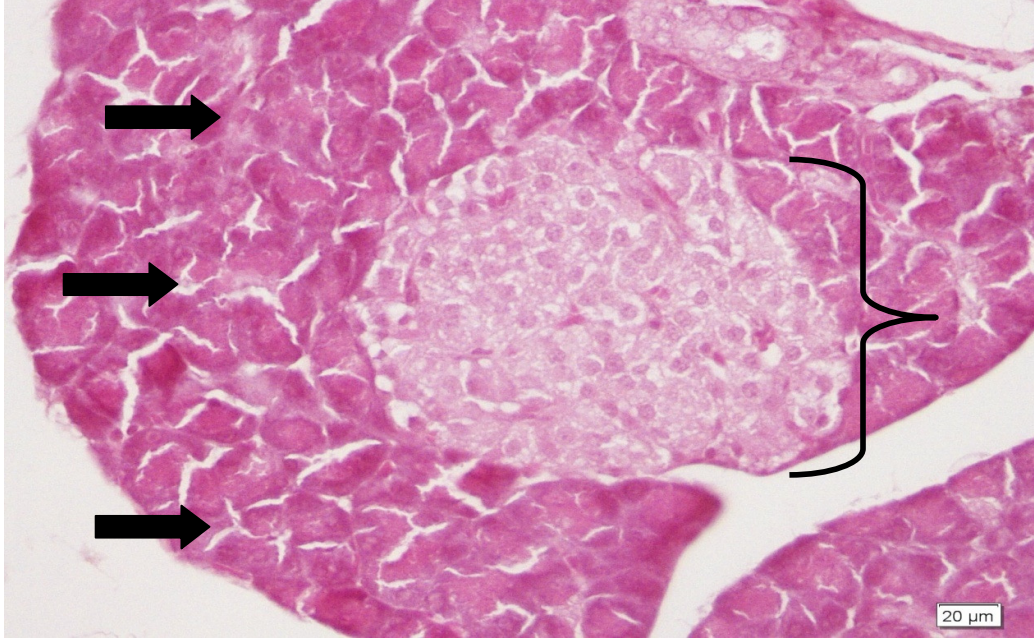
4.2.2. Pankreas Dokusu Bulguları

4.2.2.1. Kontrol Grubu Pankreas Bulguları

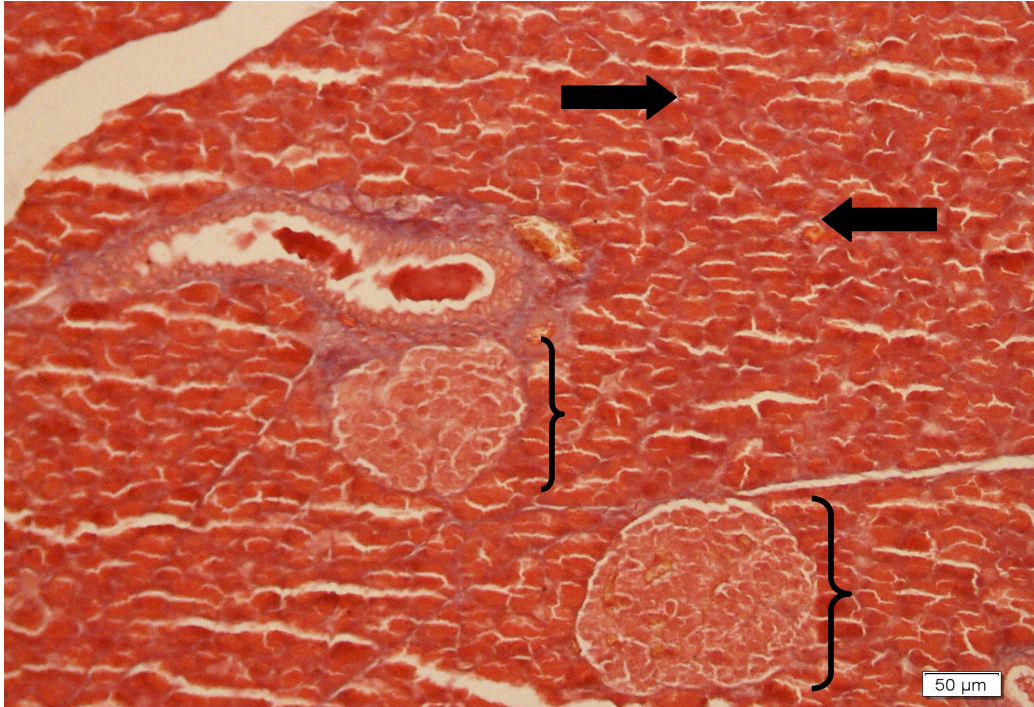
Kontrol grubu pankreas dokusunun genel görüntüsü Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trichrom boyama ile gösterildi. Hematoksilen-Eozin ile boyanan pankreas dokusunun genel histolojik görüntüsü küçük büyütmelelerde normal pankreas ile uyumluydu. Langerhans adacıkları soluk boyanmış, yuvarlak-sferik şekilli alanlar şeklinde düzenlenmişti. Langerhans adacıklarında ve ekzokrin kısımlarda histopatolojik bulgulara rastlanmadı. Masson-Trichrom boyanan kesitlerdeki görüntülerde normal pankreas ile uyumluydu (Resim 20, 21 ve 22.).



Resim 20: Kontrol grubu pankreas görüntüsü. Langerhans adacığı (┌┐) ve ekzokrin pankreas (←) görülmektedir (H-E).



Resim 21: Kontrol grubu pankreas görüntüsü. Langerhans adacığı (┌┐) ve ekzokrin pankreas (←) görülmektedir (H-E).

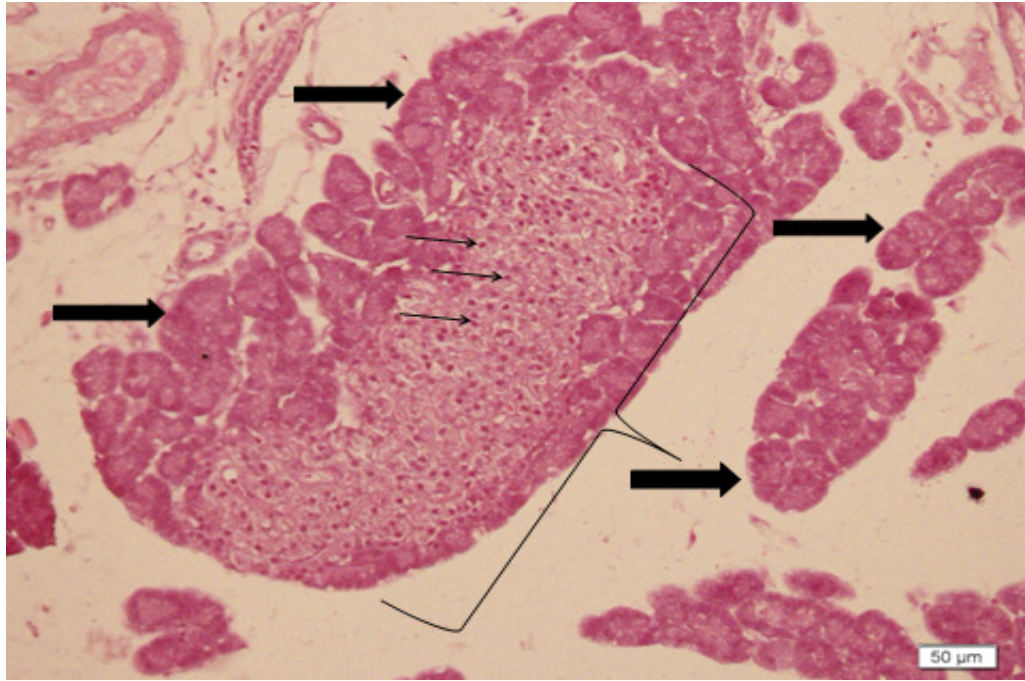


Resim 22: Kontrol grubu pankreas görüntüsü. Langerhans adacığı (┌┐) ve ekzokrin pankreas (←) görülmektedir (Masson Trichrom)

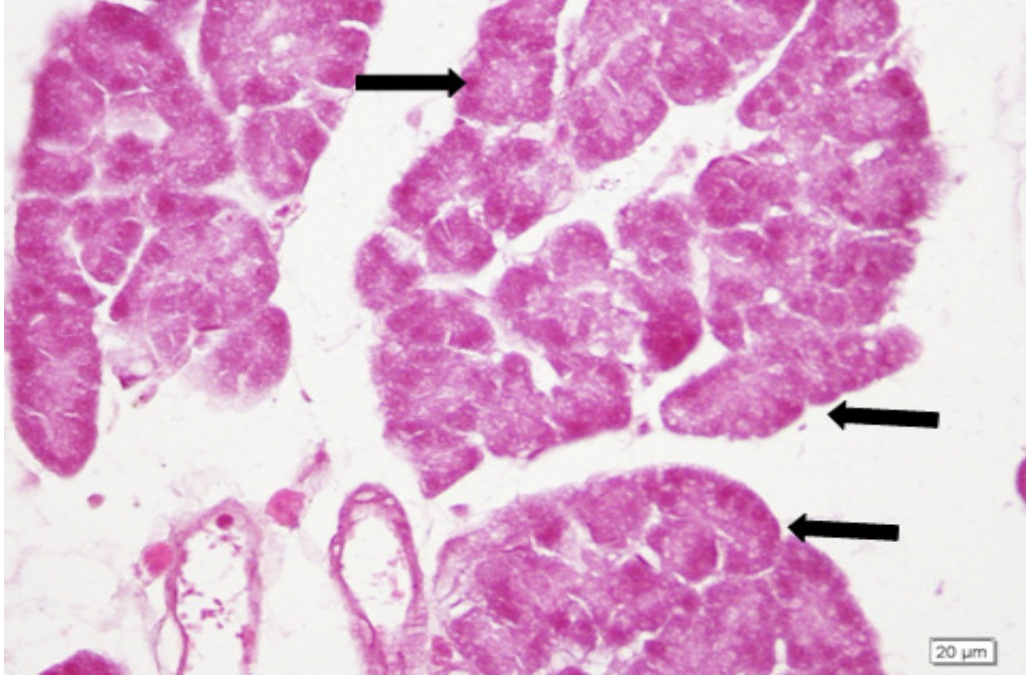
4.2.2.2. Yüksek Yağlı Diyet Pankreas Bulguları

Bu grup pankreas dokuları da Hematoksilen-Eozin ve Masson trichrom boyama ile gösterildi. Yüksek yağ ile beslenen bu grubun genel doku yapısı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında histopatolojik değişiklikler tespit edildi.

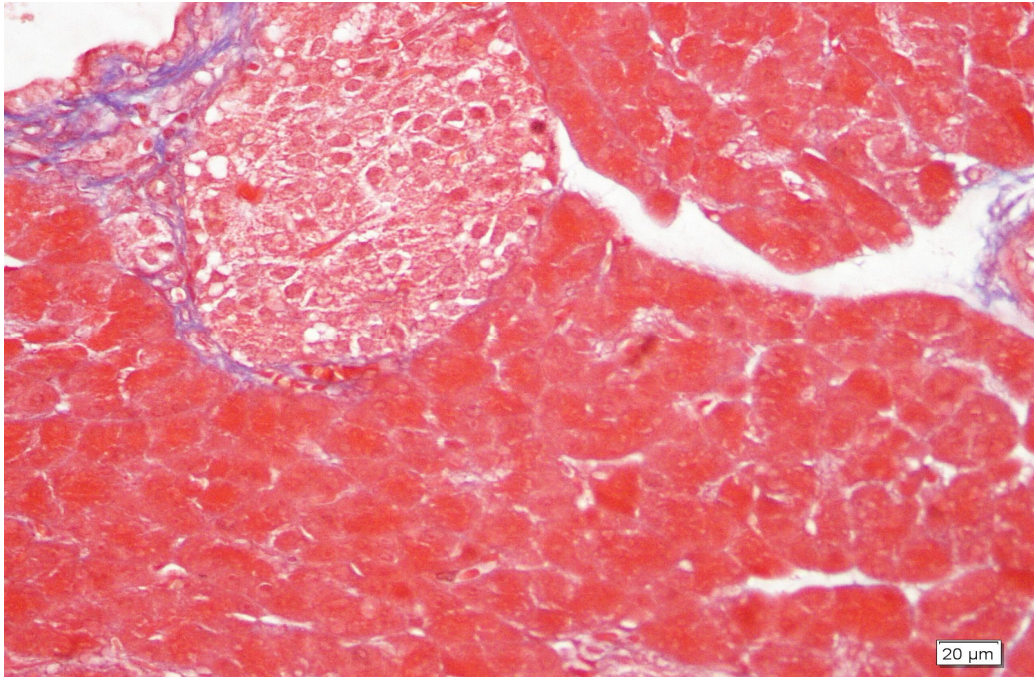
Dokunun genel yapısı incelendiğinde adacık şekillerinin düzensizliği, adacık içerisinde çok sayıda hiperkromatik çekirdekli hücre varlığı ve ekzokrin pankreası oluşturan asinüslerde süngerimsi görünümde vakouller izlendi. Hiperkromatik çekirdek, hücre hasarı olarak değerlendirildi. Asinüslerdeki süngerimsi görünüm ise yağlanma ile uyumluydu (Resim 23, 24 ve 25). Bu histopatolojik bulgular istatistiksel olarak da anlamlıydı.



Resim 23: Yüksek yağlı diyet pankreas görüntüsü. Langerhans adacığı şekil düzensizliği (□), hiperkromatik çekirdekli endokrin hücreler (←) ve ekzokrin pankreasta yağlanma bulgusu (→) gözlenmektedir (H-E).



Resim 24: Yüksek yağlı diyet pankreas görüntüsü. Ekzokrin pankreastaki yağlanma (←) izlenmektedir. (H-E)

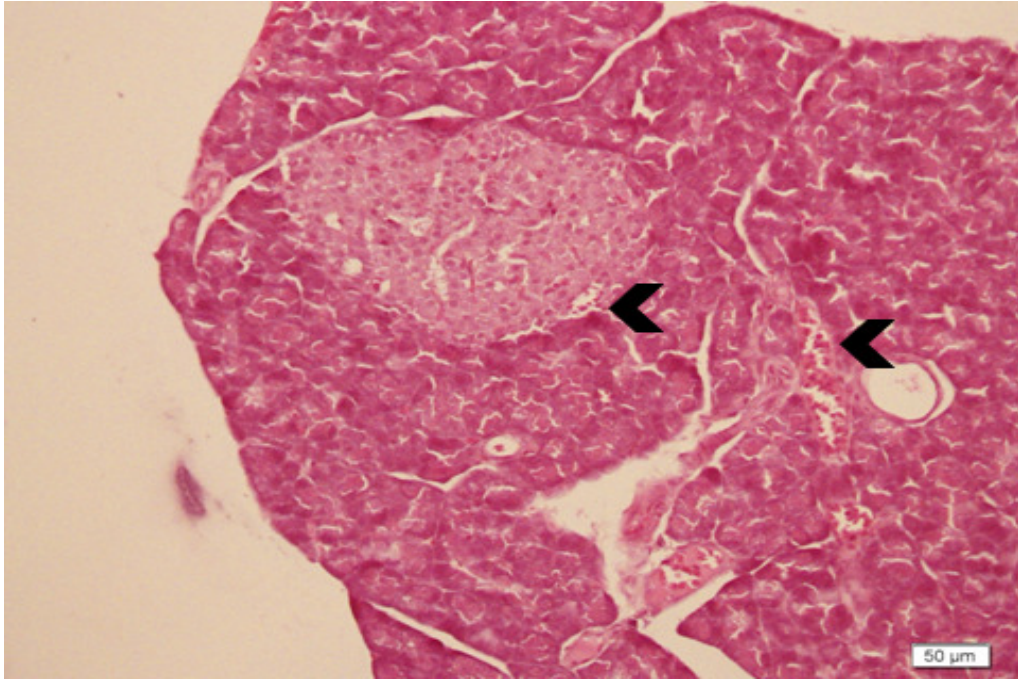


Resim 25: Yüksek yağlı diyet pankreas görüntüsü. (Masson Trichrom)

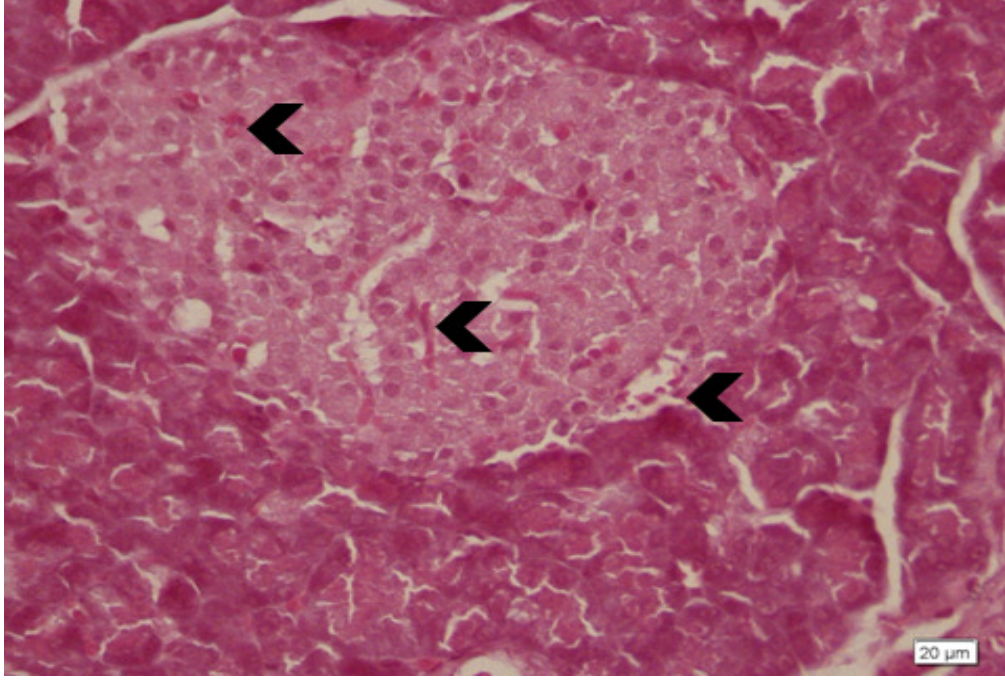
4.2.2.3. Fruktozlu Diyet Pankreas Bulguları

Fruktozlu besinle beslenen sıçanların pankreasları Hematoksilen-Eozin ve Masson trichrom ile boyanıp gösterildi. Langerhans adacık şekli genelde düzenliydi. Adacık içerisindeki endokrin hücrelerde hasarla alakalı bulguya rastlanmadı. Ekzokrin kısımda yağlanma bulgusu yoktu.

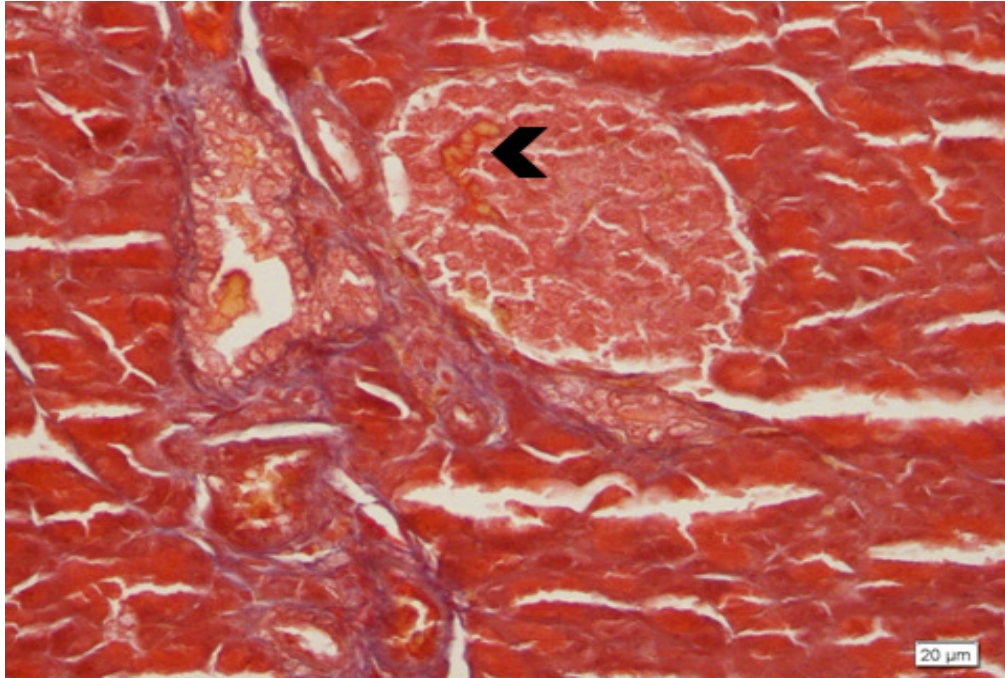
Bu grupta histopatolojik bulgu olarak endokrin ve ekzokrin kısımda kanama odakları görüldü (Resim 26, 27 ve 28).



Resim 26: Fruktozlu diyet pankreas görüntüsü. Endokrin ve ekzokrin kısımda kanama odakları () görülmektedir (H-E).



Resim 27: Fruktozlu diyet pankreas görüntüsü. Endokrin kısımda kanama odakları () görülmektedir (H-E). (H-E)



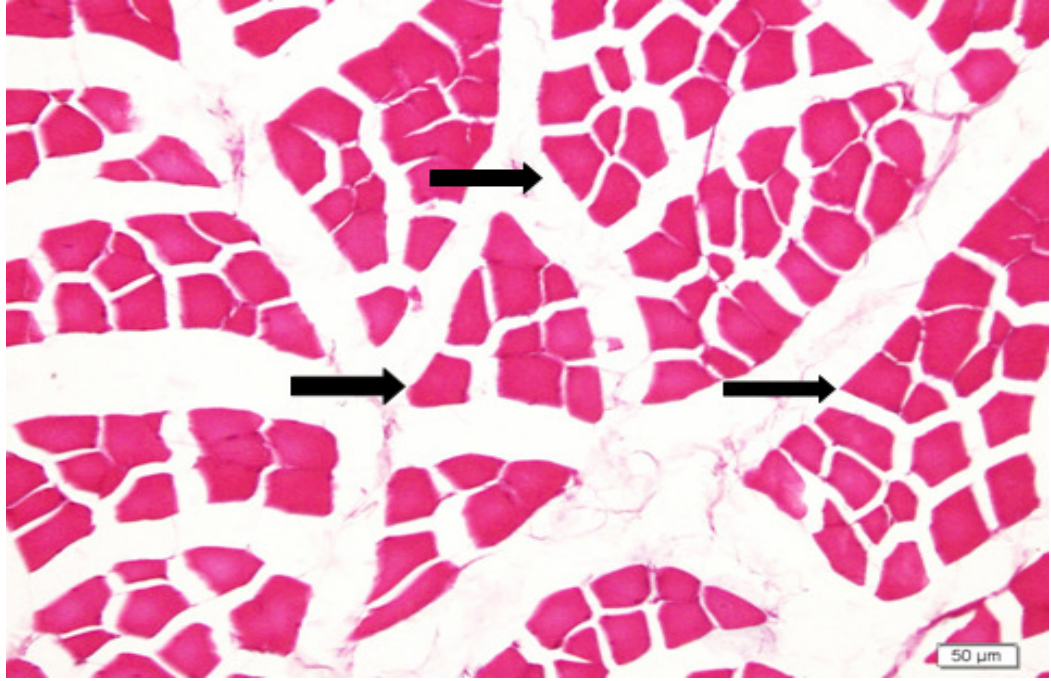
Resim 28: Fruktozlu diyet pankreas görüntüsü. Endokrin kısımda kanama odağı () görülmektedir (Masson Trichrom).

4.2.3. Kas Dokusu Bulguları

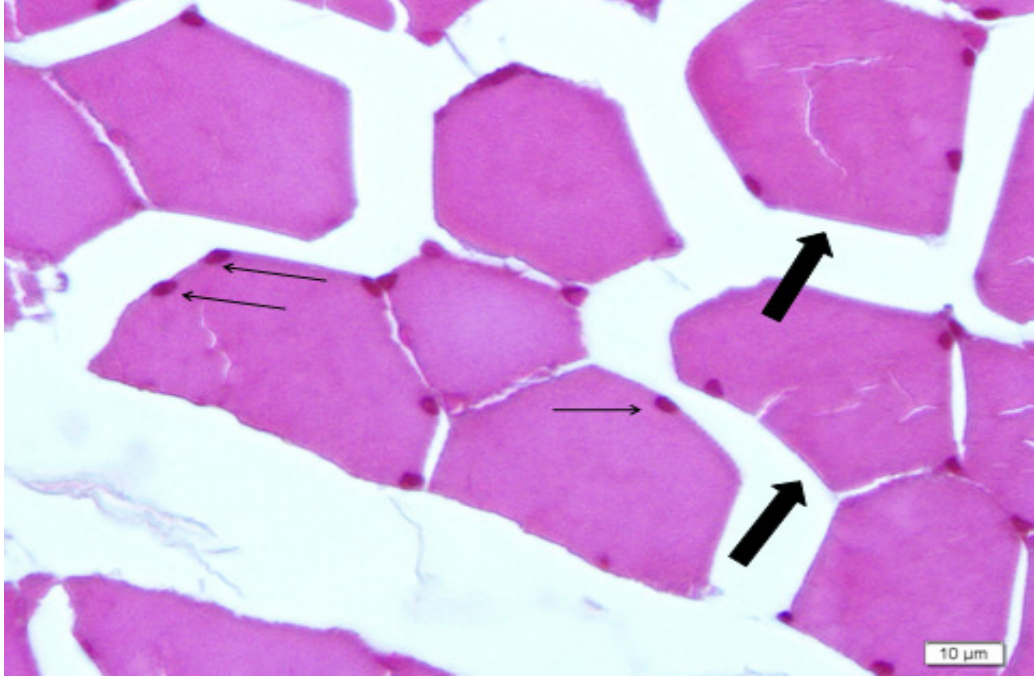
4.2.3.1. Kontrol Grubu Kas Bulguları

Genel kas yapısını değerlendirmek amacıyla bu gruptaki kas dokuları Hematoksilen-Eozin ve Masson trichrom ile boyandı. Bu gruptaki görüntülerde histopatolojik bulgulara rastlanmadı. Normal kas dokusu ile uyumlu olduğu görüldü (Resim 29).

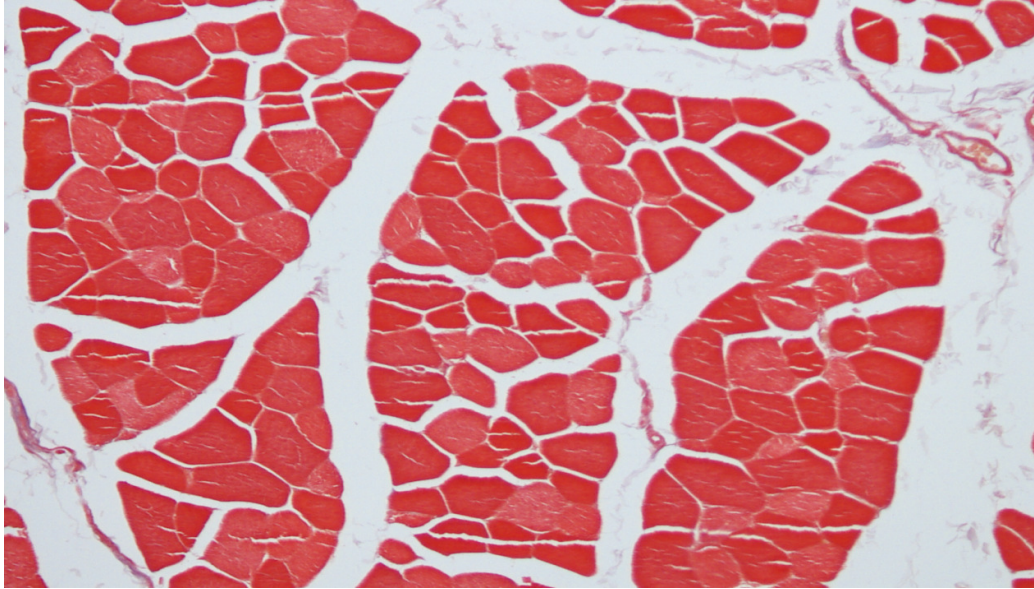
Kas hücreleri poligonal şekilli idi ve periferik nükleuslara sahipti. Hücre zarı veya sarkoplazmasında parçalanma görülmedi. Homojen hücre dağılımı ve yoğunluğu görüldü (Resim 30 ve 31).



Resim 29: Kontrol grubu kas doku görüntüsü. Kas lifleri (kas hücresi) (←) görülmektedir (H-E).



Resim 30: Kontrol grubu kas doku görüntüsü. Kas lifleri (↗) ve çekirdekleri görülmektedir (←) (H-E)



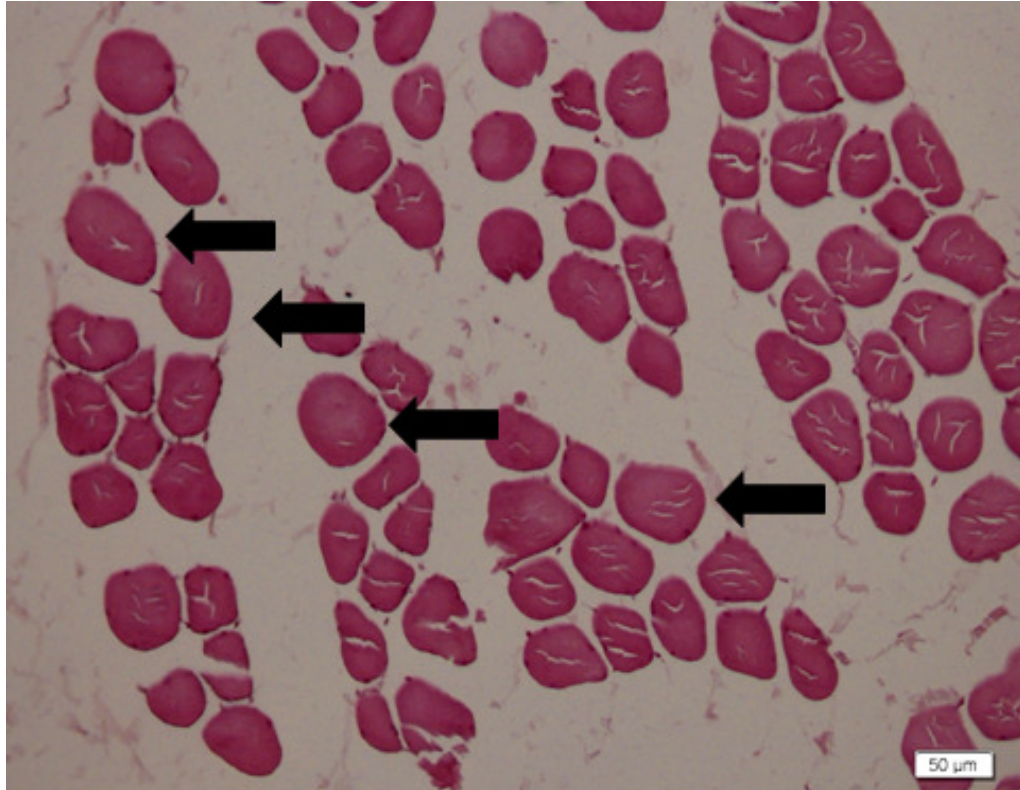
Resim 31: Kontrol grubu kas doku görüntüsü (Masson Trichrom)

4.2.3.2. Yüksek Yağlı Diyet Kas Bulguları

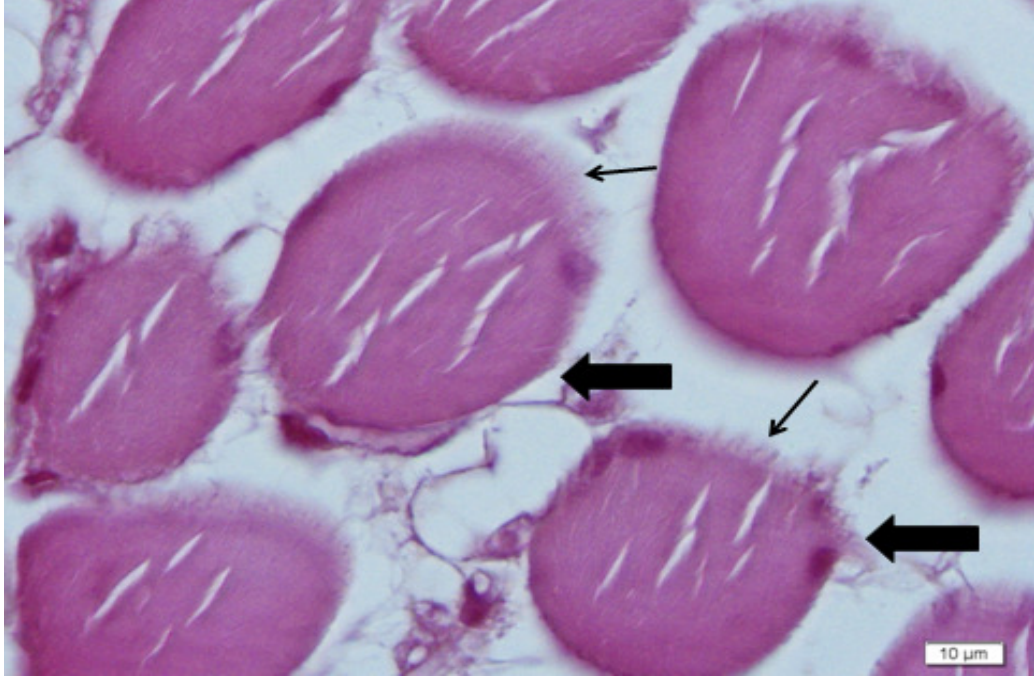
Yüksek yağlı besinle beslenen sıçanların pankreasları Hematoksilen-Eozin ve Masson trichrom ile boyanıp gösterildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında histopatolojik bulguların varlığı dikkati çekti.

Hücrelerin büyük kısmında poligonal yapının bozulduğu ve yuvarlaklaştığı görüldü. Hücrelerin çapının arttığı ve çok büyük hücrelerin varlığı tespit edildi (Resim 32 ve 34).

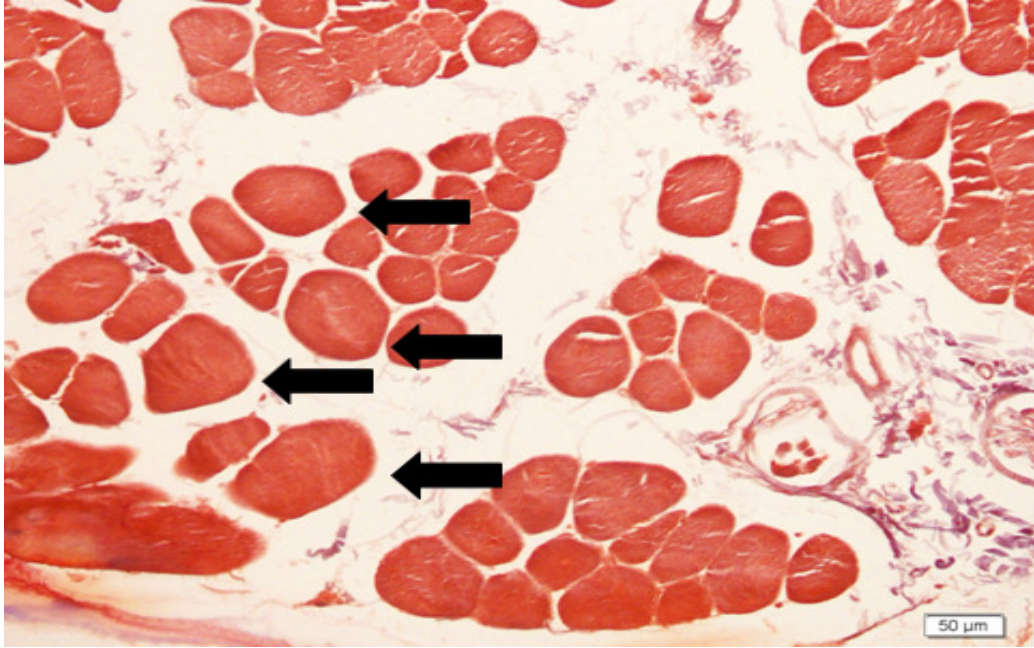
Büyük büyütme ile bakıldığında hücre zarında şekil bozukluğu görüldü (Resim 33).



Resim 32: Yüksek yağlı diyet kas doku görüntüsü. Büyük yuvarlak kas lifleri (←)görülmektedir (H-E).



Resim 33: Yüksek yağlı diyet kas doku görüntüsü. Büyük yuvarlak kas lifleri (←) ve kas liflerini çevreleyen plazma zarında şekil bozukluğu izlenmektedir (←) (H-E).

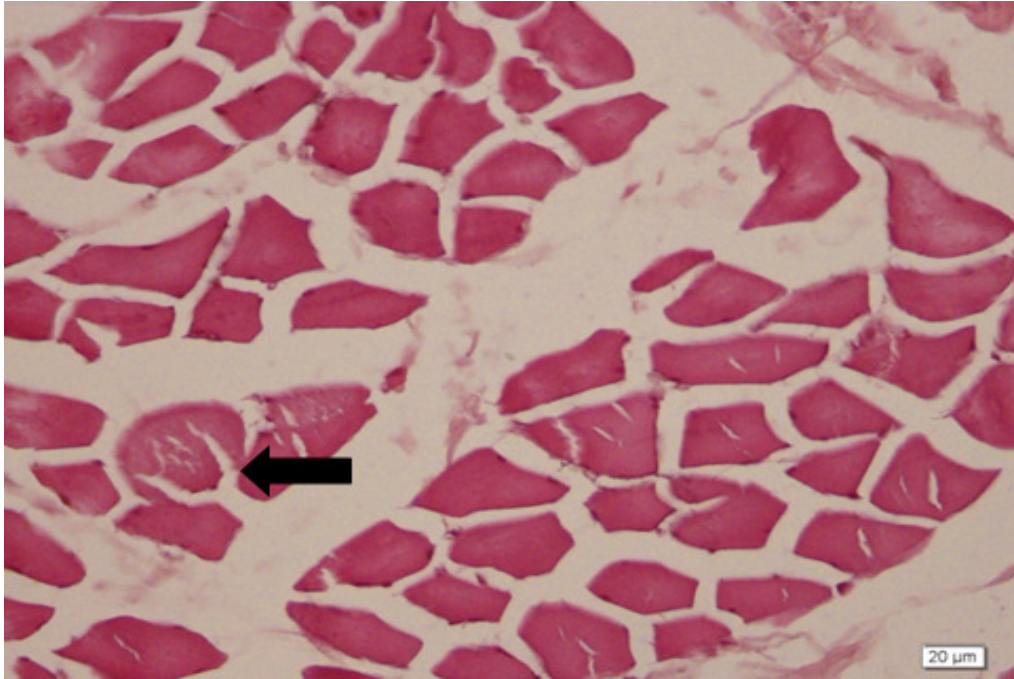


Resim 34: Yüksek yağlı diyet kas doku görüntüsü. Büyük yuvarlak kas lifleri (←) görülmektedir (Masson Trichrom).

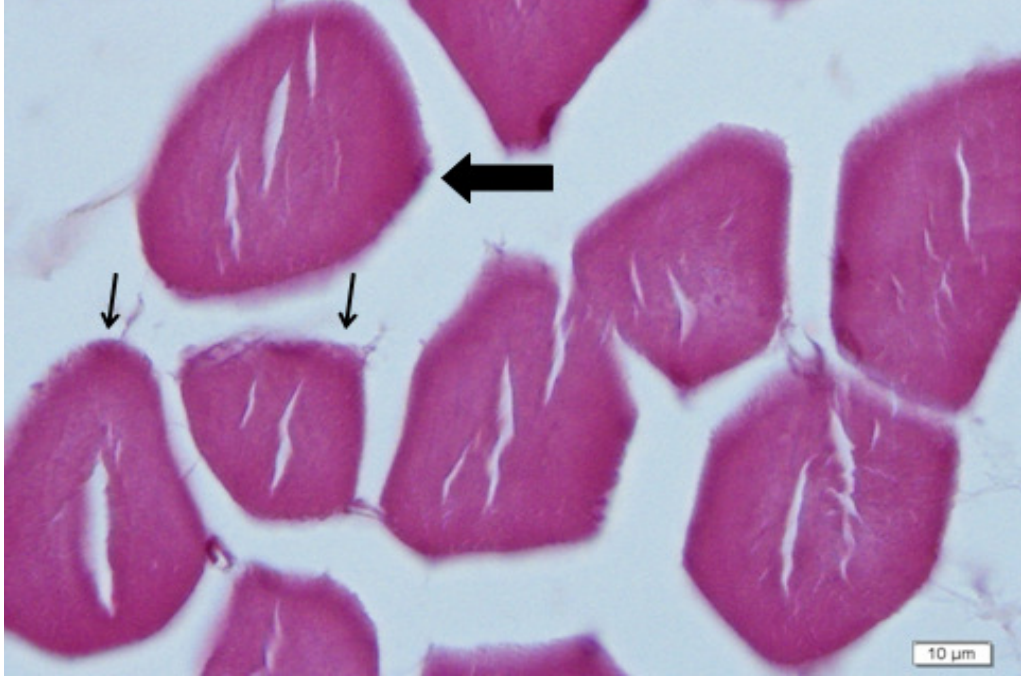
4.2.3.3. Fruktozlu Diyet Kas Bulguları

Fruktozlu besinle beslenen sıçanların pankreasları Hematoksilen-Eozin ve Masson trichrom ile boyanıp gösterildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında histopatolojik bulguların varlığı dikkati çekti.

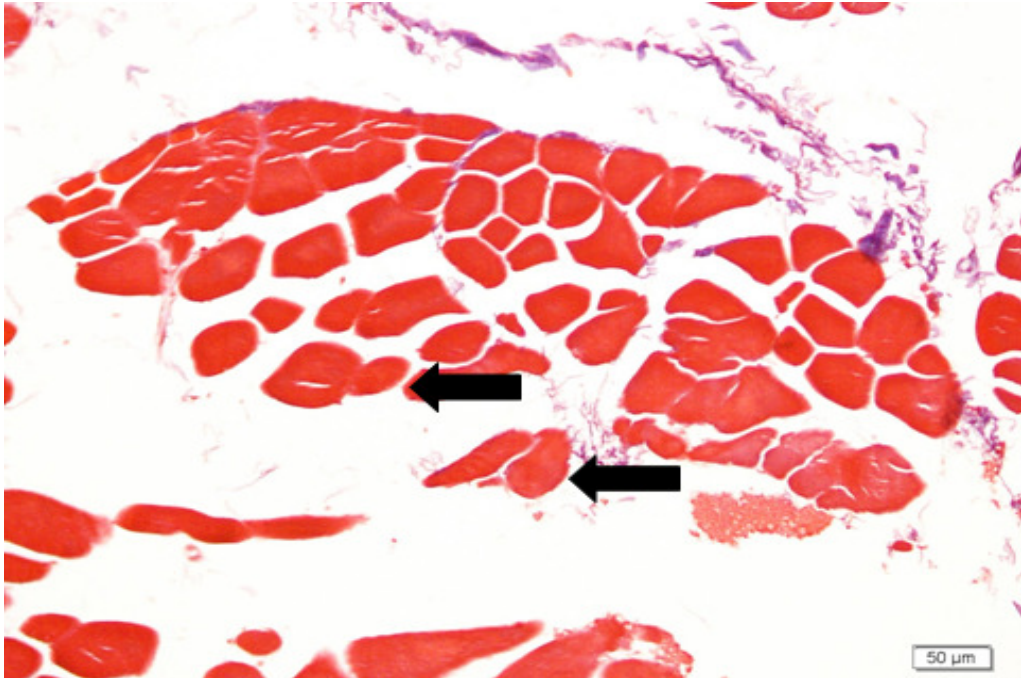
Kas liflerinin bir kısmı yuvarlak şekilde görüldü. Büyük büyütme ile bakıldığında hücre zar bütünlüğünün bozulduğu görüldü. Ancak fruktoz grubundaki histopatolojik bulguların, yağlı gruptaki bulgulardan daha hafif seviyede olduğu tespit edildi (Resim 35, 36 ve 37).



Resim 35: Fruktozlu diyet kas doku görüntüsü. Yuvarlak kas lifi(←) izlenmektedir (H-E).



Resim 36: Fruktozlu diyet kas doku görüntüsü. Büyük yuvarlak kas lifi (←) ve kas liflerini çevreleyen plazma zarında şekil bozukluğu izlenmektedir (←) (H-E).

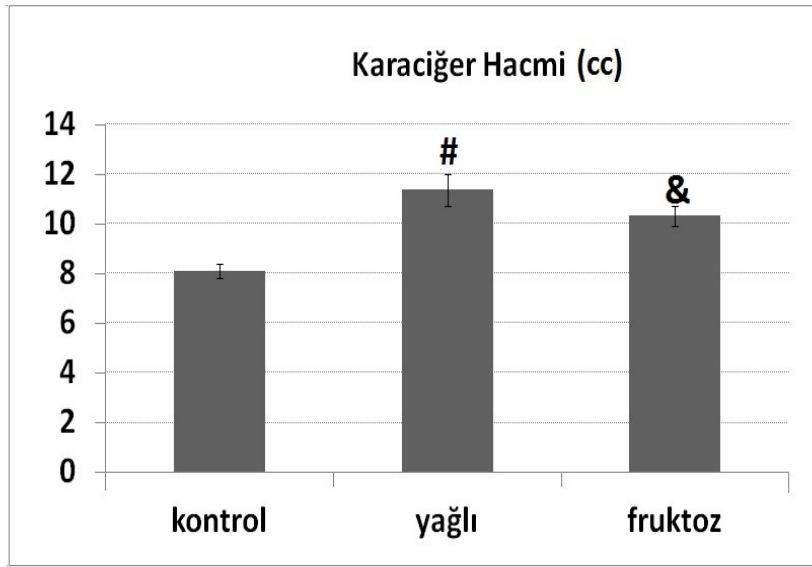


Resim 37: Fruktozlu diyet kas doku görüntüsü. Yuvarlak kas lifleri (←) izlenmektedir (Masson Trichrom).

4.3. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Histolojik olarak ışık mikroskopik görüntülerle yüksek yağlı diyetin ve fruktozlu diyetin karaciğer, pankreas ve kas dokusunda oluşturdukları patolojik bulgular istatistiksel olarak da verilerimizi desteklemiştir. Gruplar arası istatistiksel olarak farklılık kontrolü için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Karaciğer hacimlerindeki değişimler ve analizi şekil 9’da verilmiştir.

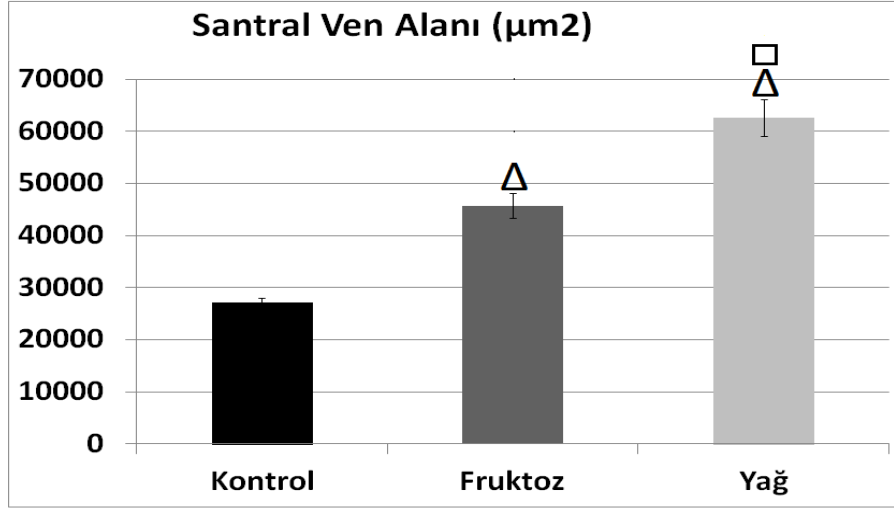


Şekil 9: Gruplar arası karaciğer hacimlerinin karşılaştırılması (#: $p < 0,001$, &: $p < 0,01$)

Fruktoz grubu ve yağlı grup kontrol grubu ile karaciğer hacim artışı yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu görülmektedir. Yağlı grupta karaciğer hacimleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmıştı ($p = 0,00015$). Benzer şekilde fruktoz grubunda da karaciğer hacimleri anlamlı şekilde artmıştı ($p = 0,001$). Yağlı grup ile fruktoz grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Karaciğer santral ven alanındaki artma veya azalmayı istatistiksel olarak değerlendirdik. Değerlendirme sonuçları Şekil 10’da verilmiştir.

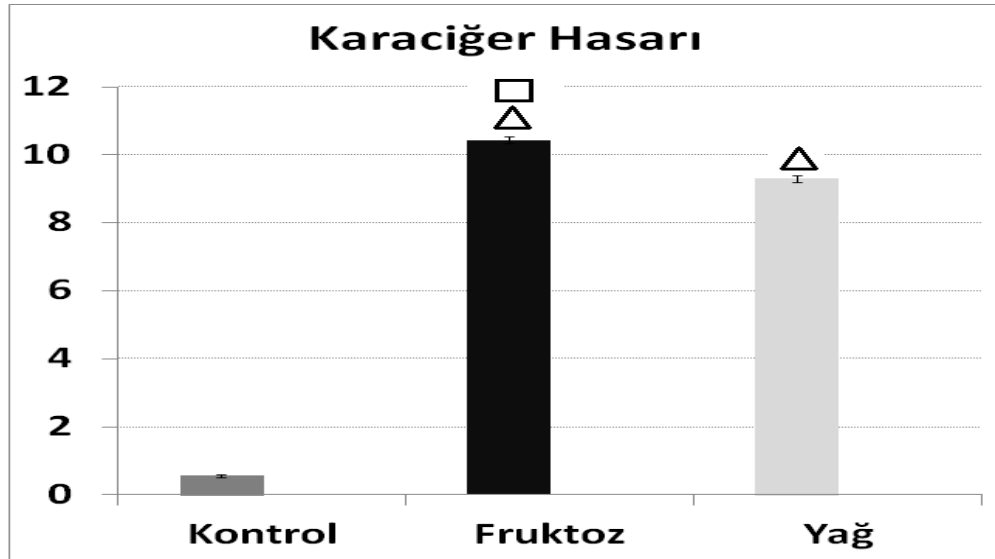
Analiz sonuçlarına göre fruktoz ve yağlı grupta kontrol grubuna göre santral ven alanındaki artma anlamlıydı ($p < 0,0001$). Ayrıca yağlı gruptaki artış fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında da anlamlı artış mevcuttu ($p < 0,0001$).



Şekil 10: Gruplar arası santral ven alanlarının karşılaştırılması (Δ: $p < 0,0001$)

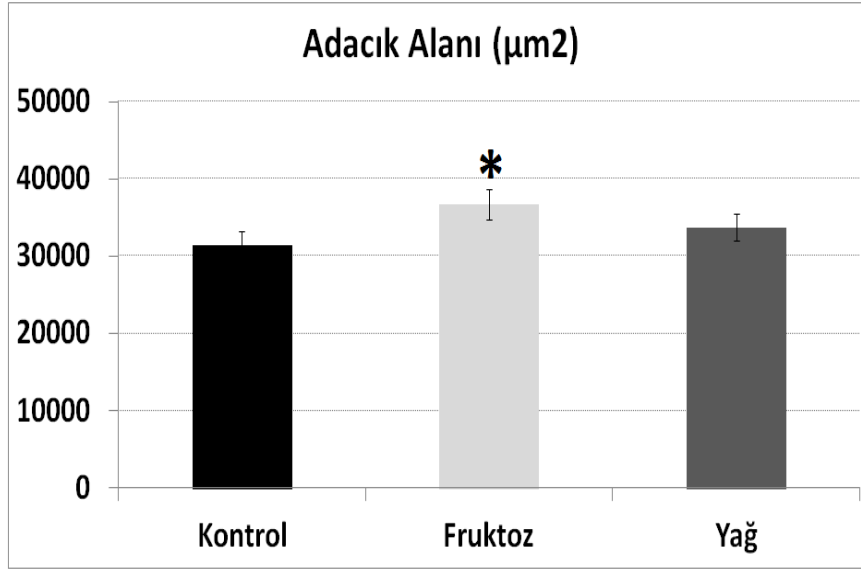
Karaciğerde histopatolojik bulgulardan steatoz, hepatosit hasarı, genel lobül yapısı, kanama ve inflamasyon istatistiksel olarak incelemek için skorlanmıştır.

Yapılan analiz sonucunda yağlı grubun değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer hasarı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Fruktoz grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer hasarı benzer şekilde anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,0001$). Fruktoz grubu ile yağlı grup karşılaştırıldığında yine anlamlı fark bulundu ($p < 0,0001$). Analiz sonuçları şekil 11’de gösterilmiştir.



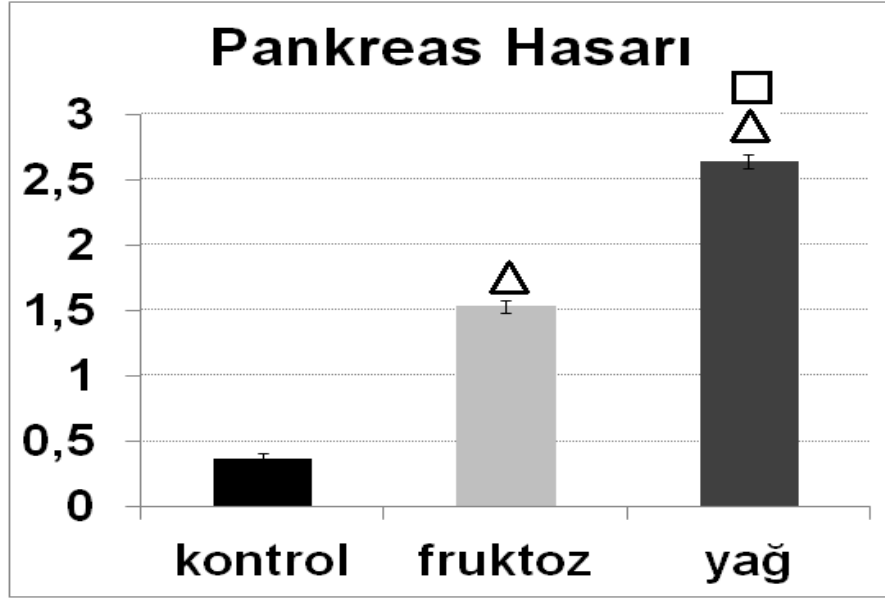
Şekil 11: Gruplar arası karaciğer hasarının (histopatolojik bulguların) karşılaştırılması (Δ: $p < 0,0001$, □: $p < 0,0001$ □: fruktoz ile yağlı grup arasındaki farkı göstermektedir.)

Pankreas langerhans adacığı alanındaki değişimleri değerlendirebilmek amacıyla ölçölen adacık alanları istatistiksel olarak analiz edildi. Yalnız fruktoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulundu ($p=0,045$) (şekil 12).



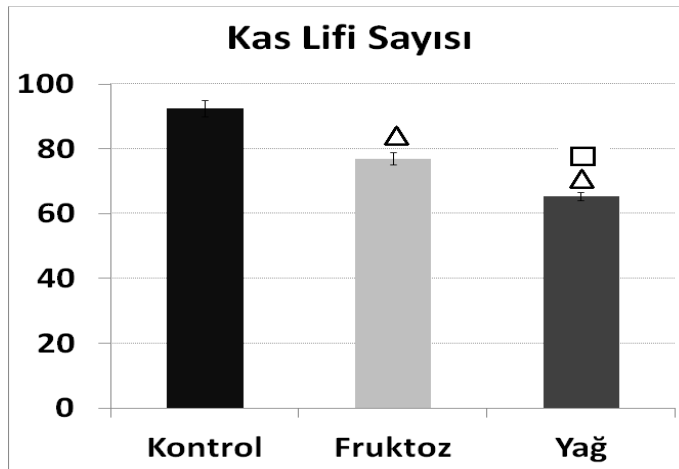
şekil 12: Gruplar arası langerhans adacık alanlarının karşılaştırılması (*: $p< 0,05$)

Pankreas hasarını istatistiksel olarak değerlendirebilmek amacıyla histopatolojik bulgular skorlandı. Pankreas mikrograflarındaki yağlanma, kanama, langerhans adacıklarındaki şekil düzensizliği ve endokrin hücrelerdeki hasar toplam pankreas hasarı olarak değerlendirildi. Yağlı grup ve fruktoz grubunda kontrole göre anlamlı fark bulundu ($p< 0,0001$). Yağlı grup fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında benzer şekilde anlamlı fark bulundu ($p< 0,0001$) (şekil 13).

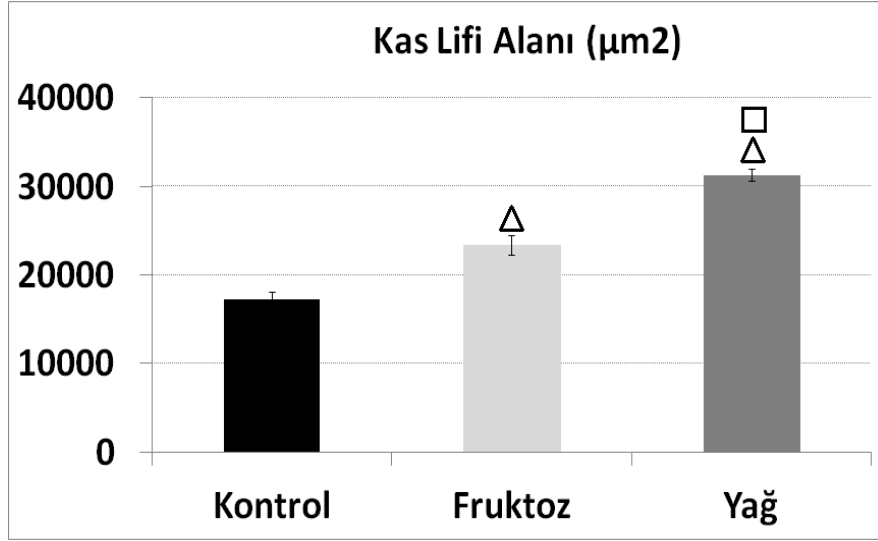


Şekil 13: Gruplar arası pankreas hasarının karşılaştırılması (Δ : $p < 0,0001$, $\square$: $p < 0,0001$ $\square$: fruktoz ile yağlı grup arasındaki farkı göstermektedir.)

Kas liflerindeki büyüme veya küçülmeyi değerlendirebilmek amacıyla kas lifi alanları ve kas lifi sayısı karşılaştırıldı. Fruktoz ve yağlı grupta kontrole göre anlamlı fark bulundu. Her iki grupta da kas lif alanları anlamlı şekilde artmış ve kas lif sayısı azalmıştı ($p < 0,0001$). Yağlı grup fruktoz ve karşılaştırıldığında yine anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 14 ve 15).

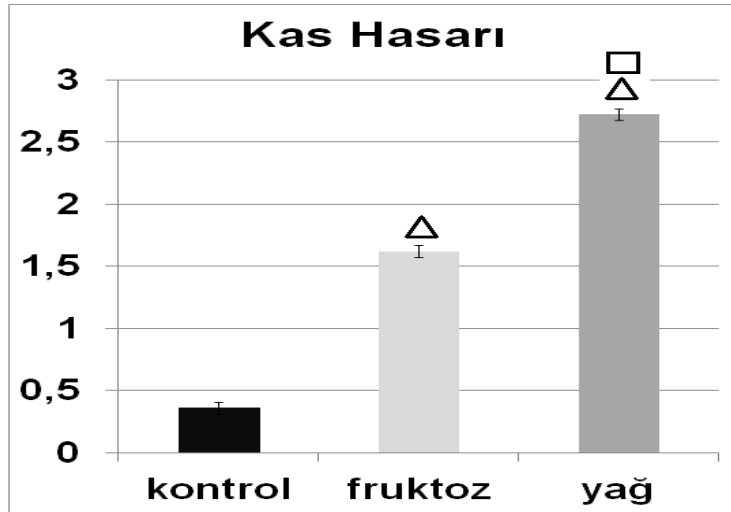


Şekil 14: Gruplar arası kas lifi sayılarının karşılaştırması (Δ : $p < 0,0001$, $\square$: $p < 0,0001$ ve $\square$: yağlı ile fruktoz grubu arası kas lifi sayısı farkını göstermektedir).



Şekil 15: Gruplar arası kas lifi alanı karşılaştırılması (Δ : $p < 0,0001$, $\square$: $p < 0,0001$ ve $\square$: yağlı ile fruktoz arası kas lifi alanlarındaki farkı göstermektedir.)

Kas dokusundaki hasarı analiz edebilmek amacıyla kas hücresinin yuvarlaklaşması, ödem ve lif düzensizlikleri kas hasarı olarak değerlendirilip skorlandı. Yağlı ve fruktoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,0001$). Yağlı grup ile fruktoz grubu arasında da anlamlı fark görüldü ($p < 0,0001$) (Şekil 16).



Şekil 16: Gruplar arası kas hasarının karşılaştırılması (Δ : $p < 0,0001$, $\square$: $p < 0,0001$ ve $\square$: yağlı ile fruktoz arası kas hasarı açısından farkı göstermektedir.)

4.4. Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Tüm grupların serum insülin, glikoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, ALT ve AST düzeyleri ölçüldü. Veriler Mann Whitney-U testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda insülin 2µu/ml den küçük ölçüldüğü ve LDL değerleri ölçülemediğinden istatistikî inceleme dışında tutuldu.

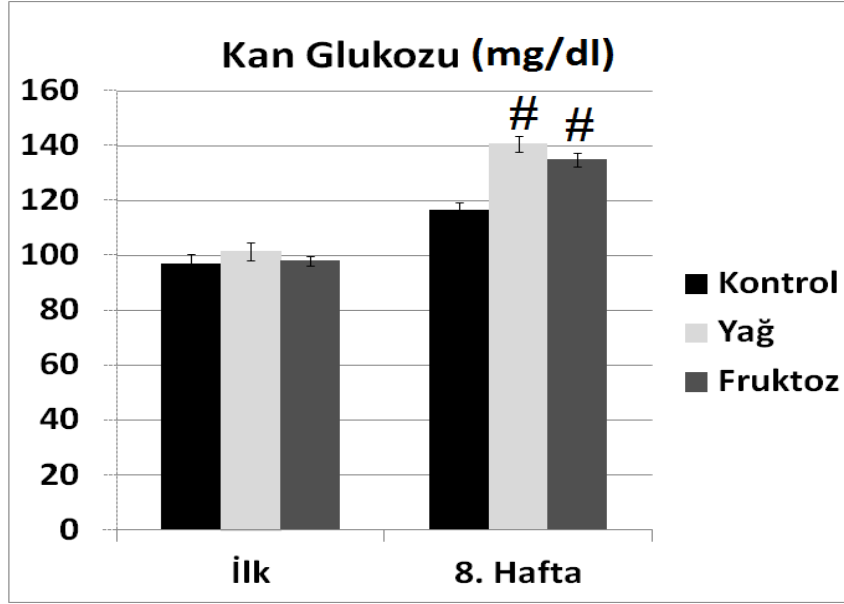
Değerlendirme sonuçlarına göre yağlı ve fruktoz grubunda TG ve Total Kolesterol değerleri anlamlı şekilde yükselmişti. Yağlı grupta ALT, TG ve T. Kolesterol $p < 0,001$ ve AST $P < 0,01$ şeklindeydi. Fruktoz grubunda ise T.Kolesterol $p < 0,05$ ve TG $p < 0,01$ şeklindeydi (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların biyokimyasal değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri

GRUP	Kontrol	Yağlı	Fruktoz
AST	100.5±19.7	203.6±116.78^{&}	98.5±40.5
ALT	57.1±9.3	90.75±15.3[#]	44.8±8.2[*]
TG	54.1±22.4	164.0±79.7[#]	107.2±33.4^{&}
HDL	44.8±7.1	51.1±6.0	49.8±9.3
Tkol	52.0±7.7	79.8±5.0[#]	64.1±11.2[*]

(^{*}: $p < 0,05$, [&]: $p < 0,01$ ve [#]: $p < 0,001$)

Glikoz değerleri açısından çalışmanın başlangıcında gruplar arası fark yoktu. 8. haftada glikoz değerleri açısından fruktoz ve yağlı grup kontrolle karşılaştırıldığında fruktoz grubu ve yağlı grup anlamlı ölçüldü. Fruktoz grubu ile yağlı grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 17).



Şekil 17: Gruplar arası kan glikoz değerlerinin karşılaştırılması (#: $p < 0,001$)

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus; 20 – 79 yaş arası insanlarda görülen, dünyada prevelansı % 8.3 ve Türkiye’de prevelansı % 13.7 olan sürekli tıbbi bakım gerektiren, metabolik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda diyabet sıklığının her yıl giderek arttığı tespit edilmiştir (36,37). Bu artışın temel nedenlerinin başında yüksek yağlı ve karbonhidratlı besinlerin tüketiminin artışı gelmektedir (39).

Sıçanlarla yaptığımız çalışmada, fruktozlu ve yüksek yağlı diyetin karaciğer, pankreas ve iskelet kası üzerine histopatolojik ve biyokimyasal etkileri araştırıldı. Çalışmamızda her iki diyetin de karaciğer, pankreas ve kas dokusunda histopatolojik bulgulara neden olduğu tespit edildi. Fruktozlu diyet diğer diyetlere göre karaciğerde daha yaygın hasar oluşturdu. Yağlı diyetin ise pankreas ve kas dokuda daha yaygın dejenerasyona sebep olduğu görüldü. Serum ALT, T.Kolesterol ve TG değerleri deney gruplarında yüksek bulundu. Her iki grupta da glikoz değerleri kontrole göre anlamlı yüksekti ancak glikoz değerleri diyabet tanı kriterlerindeki seviyeye yükselmedi.

Yüksek yağlı ve fruktozlu diyetlerle yapılan çalışmalarda gruplar arasında hayvanların ağırlık değişimi yönünden anlamlı fark olmadığı ifade edilmiştir (48, 58, 59). Pranprawit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fruktozlu ve yağlı diyetle beslenen sıçanların ağırlık artışlarını karşılaştırdıklarında yağlı grupta anlamlı artış bulmuşlardır (60). Yaptığımız çalışmada tüm gruplarda zamanla ağırlık artışı mevcuttu ancak aralarında anlamlı fark yoktu.

Buettner ve arkadaşları çalışmalarında bütün yağlı gruplardaki hayvanların karaciğer hacminin kontrole göre anlamlı şekilde arttığını bulmuşlardır (61). Kiki ve arkadaşları da yağlı grupta benzer şekilde karaciğer hacminde anlamlı artış tespit etmişlerdir (62). Radika ve arkadaşları yağlı diyetle yaptıkları çalışmada karaciğer

ağırlığında artış olduğunu ifade etmişlerdir (63). Kostogrys ve Pisulewski yaptıkları çalışmada ise fruktozlu yemle beslenen sıçanların karaciğer ağırlıklarında kontrole göre anlamlı artış görmüşlerdir (58). Bizim çalışmamızda da yağlı ve fruktoz grubunda kontrole göre karaciğer hacminde anlamlı artış mevcuttu. Yağlı grupla fruktozlu grup karşılaştırıldığında yağlı grupta artış yine anlamlıydı. Karaciğer hacmindeki bu artışın fruktozlu ve yağlı diyetin karaciğerde yağ depolanmasında artışa neden olmasından kaynaklandığını düşündük.

Kiki ve arkadaşları yüksek yağlı diyetin karaciğerde sinüzoid alanlarında anlamlı artışa neden olduğunu ifade etmişlerdir. Bu artışın sebebinin sinüzoidal dilatasyon olabileceğini ifade etmişlerdir (62). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu çalışmadan farklı olarak santral ven alanı ölçümü yapıldı. Yağlı ve fruktozlu diyet grubunda santral ven alanlarında anlamlı artış varlığı tespit edildi. Özellikle bu artış yağlı grupta en yüksek seviyede idi. Kiki ve arkadaşları sinüzoidlerdeki alan artışının inflamasyona bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Biz de çalışmamızda yağlı grup karaciğer dokularında inflamasyona bağlı santral ven alan artışının olabileceğini düşündük. Çünkü en fazla inflamasyon odakları yağlı grup karaciğerlerinde görüldü.

Kemirgenlerde yüksek yağlı diyetle yapılan başka çalışmalarda karaciğerde morfolojik olarak yağlanma, balonlaşma dejenerasyonu, nekroinflamatuvar alanlar, fibrozis ve apopitozis görmüşlerdir (59, 61, 64, 65).

Lin Mei ve arkadaşları erişkin Sprague–Dawley sıçanlarda yaptıkları çalışmada metiyonin amino asidinden fakir yüksek yağlı diyetin karaciğerde makroveziküler yağlanmaya neden olduğunu ifade etmişlerdir (66). Benzer şekilde bizim çalışmamızda yağlanma mevcuttu ancak mikroveziküler yağlanma belirgindi. Makroveziküler yağlanma minimal seviyede görüldü.

Yüksek yağlı yemle hayvanların karaciğer kesitleri histopatolojik olarak incelendiğinde makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma, inflamatuvar hücreler ve hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu görülmüştür. Tunel yöntemi ile yağlı gruptaki hepatositlerde apopitozis pozitif hücrelerin sayısında artış olduğu ifade edilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da yağlanma belirgin seviyede idi. Ancak mikroveziküler yağlanma yaygın, makroveziküler yağlanma ise minimal seviyede izlendi. Benzer şekilde geniş hacimli balonlaşma dejenerasyonu ile uyumlu hepatositler bizim çalışmamızda da belirgindi. Bazı bölgelerde inflamatuvar odaklar

görüldü. Bizim çalışmamızda tunel yöntemi uygulanmadı ancak yoğunlaşmış, hiperkromatik ve küçük çekirdekli hepatositler izlendi. Bu hepatositlerin apoptotik hücrelerle uyumlu olduğu düşünüldü.

Dhibi ve arkadaşları farklı oranda trans yağ asidi içeren yemlerin sıçan karaciğerinde histopatolojik etkilerini karşılaştırmışlardır. Margarin (trans yağ asidi oranı % 2'den fazla) verilen grubun karaciğerlerinde; hepatositlerde hipertrofi ve balonlaşma, çok sayıda sitoplazmik vakuolizasyon ve geniş nekroinflamatuvar alanlar görmüşlerdir (59). Bizim çalışmamızda da yüksek yağlı diyet margarinle oluşturuldu. Ancak kullandığımız margarinde trans yağ asidi içeriği % 0,7'den azdı. Histopatolojik olarak karaciğerde sitoplazmik vakuolizasyon ve balonlaşma bulguları izlendi. Bazı hepatositlerin sitoplazmalarında eozinofili artışı gözlemlendi ve bu hepatositlerin nekroza doğru ilerlediği düşünüldü. Ancak bu nekrotik hepatositler tek tek yerleşmişler ve bir odak oluşturmamışlardı. İnflamatuvar odaklar ise orta derece yaygınlıktaydı. Dhibi ve arkadaşları bu histopatolojik bulguların ağırlık derecesinin yağ içerisindeki trans yağ asidi miktarı ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir Dhibi ve arkadaşlarının bu görüşü bizim çalışmamızdaki genel karaciğer hasarının daha az seviyede olmasının nedenini açıklamaktadır.

Başka bir çalışmada içerikleri farklı yüksek yağlı diyetlerle oluşturulan çalışmada, diyetin metabolik ve moleküler etkilerine bakılmıştır. Domuz yağı (tekli doymamış yağ asidi ve doymuş yağ asidi), zeytinyağı (monounsature/tekli doymamış yağ asidi), hindistan cevizi yağı (sature/doymuş yağ asidi) ve balık yağı (doymamış yağ asidi) gruplar oluşturmuşlar. Histopatolojik incelemelerde balık yağı grup haricindeki yağlı grupların karaciğerlerinde genel mikroveziküler yağ depolanması görmüşlerdir. Herhangi bir grubun karaciğerinde fibrozis veya inflamasyon bulgusuna rastlamamışlardır (61). Bizim çalışmamızda da yağlı grup (doymuş yağ asidi oranı % 40 ve doymamış yağ asidi oranı % 30 olan margarin) karaciğerinde mikroveziküler yağlanma izlendi ve masson trichromla boyanan karaciğerlerde fibrozis görülmedi. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da karaciğerdeki yağlanma nedenlerinden biri diyet içerisindeki doymuş yağ asidi olabilir.

Kiki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sıçanlara yüksek yağlı yem (hayvan karın içi yağı) vermişlerdir. Karaciğerde mikroveziküler yağlanma ve fibrozis bulguları gözlemlenmiştir (62).

Inoue ve arkadaşları ise yüksek yağlı diyetin (kalorinin % 82'si yağ) fare karaciğerinde yaptığı hasarları değerlendirmişlerdir. Mikroskopik analizlerde 2. haftadan itibaren ve sonraki haftalarda artan oranda karaciğerde yağlanma görmüşlerdir. Yağlanmanın özellikle santral ven çevresinde belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda santral ven çevresinde yağlanma görülmedi. Karaciğer lobülünün orta ve periferel zonunda steatozis gözlemlendi. Inoue ve arkadaşları gibi biz de yüksek yağlı diyetin, yağlı karaciğer gelişimine neden olduğunu düşündük (65). Yaptığımız çalışmada fibrozis görülmedi. Kiki ve arkadaşları yine yağlı grupta eozinofilik sitoplazmalı ve koyu boyalı çekirdekler görmüşlerdir. Bu hepatositleri nekroza giden hücre dejenerasyonu olarak kabul etmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da nekroza giden hücreler görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada deney grubunda mononükleer hücreler ve fibrotik alanlar içeren nekrotik odakların görüldüğü ifade edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda nekrotik odak görülmedi. Oval ve geniş hacimli yağlı hepatositleri genellikle lobülün orta ve periferel zonunda izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bir dağılım vardı. Yüksek yağlı diyetin karaciğer enzimlerini yükseltip, oksidatif stresse sebep olduğu ve böylece karaciğerde mikroveziküler yağlanmaya neden olabileceğini düşünmüşlerdir.

Kemirgenler üzerinde yüksek yağlı diyetle yapılan 4 haftalık bir çalışmada ise H-E ve massons trichrome ile boyanmış karaciğer kesitlerinde diffüz makroveziküler yağlanma, çok odaklı portal inflamasyon ve hepatosellüler fibrozis görmüşlerdir. Bu çalışmada fibrozis, inflamasyon ve yağlanmayı skorlamışlardır. Yağlanma ve fibrozisin % 100 seviyede ve inflamasyonun orta düzeyde olduğunu ifade etmişlerdir (67). Oysa bizim çalışmamızda süre daha uzun olmasına rağmen karaciğer hasarı orta seviyede idi. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda fibrozise rastlanmadı. Yaptığımız skorlamada bu çalışmada olmayan kanama, genel lobül yapısında bozulma (kordon düzeni ve santral ven bütünlüğü) ve hepatosit hasarı bulunmaktaydı. Bu histopatolojik bulguların tamamı yağlı grupta gözlemlendi.

Jordi Gracia-Sancho ve arkadaşları karaciğerde histopatolojik olarak masif mikroveziküler ve bazı deneklerde %30'dan fazla makroveziküler yağlanma gözlemlemişlerdir (68). Ancak bizim yaptığımız çalışmada sadece bazı kesitlerde minimal seviyede makroveziküler yağlanma görülmüştür. Bunun sebebi kullanılan yağlı diyetin yağ miktarı daha fazla ve içeriğinin farklı olmasıdır

Diyabet etiyolojisinde en çok suçlanan diyetlerden biri olan fruktozlu yiyeceklerle yapılan çalışmalarda karaciğerde belirgin histopatolojik bulguların varlığı ifade edilmiştir.

Gao ve arkadaşları fruktozlu (% 10 fruktoz) diyetle yaptıkları çalışmada karaciğerde yağlanma görmüşlerdir. Oil red o ile boyalı alanları karşılaştırdıklarında fruktoz grubunda anlamlı artış tespit etmişlerdir (69). Çalışmamızda yağ doku boyası yapılmamıştır. Ancak H-E boyamalarda hepatosit içerisinde beyaz vakuoller şeklinde görülen yapılar yağlanma olarak yorumlanmıştır. Yaptığımız skorlamada fruktoz grubunda benzer şekilde lobülün tamamına yakınına etkileyen yağlanma görülmüştür.

Vilà ve arkadaşları ise % 10'luk fruktozun, sıçan karaciğerinde morfolojik etkisini incelemişlerdir. Fruktoz grubu karaciğerinde 1. derece nekroinflamasyon ve nekrotik alan sayısında artış görmüşlerdir (5). Yaptığımız çalışmada karaciğerdeki nekroinflamasyon 2. derecenin üzerindeydi. Bizim çalışmamızda dejenerasyonun yaygın olmasının nedeni diyetle fruktoz oranının (% 20) daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yüksek karbonhidratlı (% 70 oranında sükröz/rafine şeker) diyetle yapılan bir çalışmada karaciğerde mikroskobik ve makroskobik yağlanma görülmüştür (70). Bizim çalışmamızda mikroskobik yağlanma görüldü. Ancak makroskobik olarak yağlanma bulgusu izlenmedi. Bu çalışmada şeker oranının çok fazla olması makroskobik yağlanmaya neden olmuş olabilir.

Castro ve arkadaşları çalışmalarında fruktoz grubunda ektopik yağ depolanmasında artma izlemişlerdir. Özellikle zon 2'de yoğun olarak mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma görmüşlerdir (71). Benzer şekilde yaptığımız çalışmada da yağlanma artışı izlendi. Ancak makroveziküler yağlanma minimal seviyede idi.

Yüksek fruktozlu yemle (% 60 üzeri fruktoz) yapılan çalışmalarda karaciğerinde belirgin mikro ve makroveziküler yağlanma izlenmiştir (1,58). Bu

Çalışmalarda makroveziküler yağlanma görülmesi diyetteki fruktoz miktarı fazlalığına bağlı olabilir.

Fruktozlu diyetle yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda karaciğerde yağlanmanın haricinde histopatolojik bulgular izlendi. Yoğun ve küçük hepatosit çekirdeklerinin sayısının arttığı gözlendi ve bu hepatositlerin apoptotik hepatosit olduğu d   n ld . Sitoplazmasında eozinofilisi artmış ve çekirdeği farklıla mı  hepatositler ise nekrotik olarak değerlendirildi. Hepatositlerin b   k kısmında yağlanma görüldü. Hepatosit kordon düzeninin bozulduğu ve ara ara kopmaların olduğu tespit edildi. İnflamatuvar hücre odakları ve sinüzoidlerde eritrosit izlendi. Bütün histopatolojik bulgular genel karaciğer hasarı olarak skorlandı. Fruktoz grubu karaciğerinde kontrol ve yağlı gruba göre histopatolojik olarak yaygın karaciğer hasarı tespit edildi. Fruktoz grubundaki karaciğer hasarının nedeni; fruktozun b   k kısmı insulinden bağımsız karaciğerde metabolize olabilir.

Sindirim sisteminde emilen fruktozun b   k kısmı yaklaşık % 50–75’i karaciğere, geri kalan kısmı ise böbrek ve yağ dokuya gitmektedir. Karaciğere gelen fruktozun metabolize olmasında ATP kullanılır.

Literatüre baktığımızda yüksek yağlı diyet ve fruktozlu diyetlerle yapılan çalışmalarda pankreasta histopatolojik bulgular g r lm   t r (14-18).

Souza-Mello ve arkadaşları erkek farelerde yaptıkları çalışmada yağlı diyetin langerhans adacıklarını geni lettiğini tespit etmişlerdir. Ekzokrin pankreasta ise yağ damlacıkları görmüşlerdir (72). Bizim alışmamızda da ekzokrin pankreasta benzer şekilde yağlanma görüldü. G mez-P rez ve arkadaşlarının yüksek yağlı yemle oluşturdukları çalışmada ise pankreas dokusunda erkek sıçanlarda çok sayıda düzensiz şekilli langerhans adacığı ve di i sıçanlarda adacıklarda genişleme olduğunu gözlemlemişlerdir. Yaptıkları adacık ölçümlerinde genişlemenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (73). Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak yağlı grupta düzensiz şekilli adacıklar görüldü. Ancak yaptığımız ölçümlerde yağlı grup langerhans adacık alanındaki değişim anlamlı değildi. Yağlı diyetle bağlı adacık alan değişimi ve  ekil değişikliği diyetteki yağın türü, cinsiyete ve hayvan türünün farklılığına göre değişebilir.

Zhang ve arkadaşları yağlı yemle yaptıkları çalışmada ilk 6 haftada pankreas dokusunda az sayıda inflamasyon odağı, interstisyel ödem, kapiller damarlarda hiperplazi, asinüslerde mikroveziküller, asinüs ve adacık hücrelerinde vakuolizasyon görmüşlerdir. 10. hafta ve sonrasında hem adacıklarda hem de asinüslerde fibrozis ve atrofi izlemişlerdir (74). Bizim çalışmamızda da asinüslerde benzer şekilde mikroveziküler yağlanma izlendi. Ayrıca adacıklarda çok sayıda hiperkromatik çekirdekli hücre görüldü. Zhang ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olarak masson trichromla yaptığımız boyamalarda fibrozis görülmedi.

Roncal-Jimenez ve arkadaşlarının sıçanlara sükrözlu (fruktoz+glikoz) diyet uyguladıkları çalışmalarında pankreas dokusunda inflamasyon odakları ile birlikte hyalinizasyon görülmüştür. Özellikle sükröz grubunda makrofaj artışı tespit etmişlerdir. Yüksek glikoz ve düşük insulin seviyeleriyle tutarlı şekilde langerhans adacıklarında insulin boyanmasında anlamlı derecede azalma bulmuşlardır (4). Yaptığımız çalışmada fruktoz grubunda langerhans adacıkları içerisinde kanama alanları görüldü. Ancak, inflamasyona rastlanmadı. Özel boyama yapılmadığı için endokrin hücrelerin sayısındaki değişim değerlendirilemedi. Bizim çalışmamızda fruktoz grubundaki hasarın daha hafif olmasının sebebi çalışma süresinin daha kısa olmasından kaynaklanabilir.

Domuzlarda yapılan bir çalışmada fruktozlu diyetle beslenen gruptaki hayvanların pankreaslarında yağlı alanlarında anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. (75). Ancak çalışmamızda fruktoz grubunda yağlanma bulgusuna rastlanmamıştır.

Yüksek yağlı diyet ve fruktozlu diyetle yaptığımız çalışmada pankreasta tüm grupların langerhans adacık alanları karşılaştırıldı. Diğer çalışmalardan farklı olarak fruktoz grubunda anlamlı artış tespit edildi. Pankreastaki histopatolojik bulgular; yağlanma, kanama, langerhans adacıklarındaki şekil düzensizliği ve endokrin hücrelerdeki hasar toplam pankreas hasarı olarak değerlendirildi ve skorlandı. Fruktoz grubu langerhans adacıklarında kanama odakları gözlendi. Yağlı grupta ise asinüslerde yağlanma, langerhans adacıklarında şekil düzensizliği ve çok sayıda endokrin hücrede hasar gözlendi. Yüksek yağlı diyetin pankreas üzerine daha yaygın dejenerasyona neden olduğunu tespit edildi.

Literatürde yüksek yağlı ve fruktozlu diyetin iskelet kası üzerine histopatolojik etkileri araştırıldı. Yüksek yağlı diyetin etkisini gösteren az sayıda çalışmaya rastlandı. Ancak fruktozla ilgili çalışmaya rastlanmadı.

Turpin ve arkadaşları yüksek yağlı diyetle yaptıkları çalışmada soleus kasında merkezi çekirdekli kas liflerinin (rejenerasyon), normal liflere (periferik çekirdekli) oranını değerlendirmişlerdir. Yağlı grupta kontrole göre anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu analiz sonucuna göre yüksek yağlı diyetin apoptozisi arttırmadığını ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada lif dağılımı değerlendirilmiş ve diyetle bağlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Yaptıkları lif alan ölçümünde ise tip I, IIa ve IIb’de anlamlı alan artışı olduğunu tespit etmişlerdir (76).

Yaptığımız çalışmada iskelet kasında yüksek yağlı ve fruktoz grubunda kas lif alanlarında artma ve belli alandaki kas lif sayısında ise azalma tespit edildi. Özellikle alan artışı ve lif sayısı azalması yağlı grupta anlamlı düzeyde artmıştı. Yuvarlaklaşan kas lifi, ödem ve lif düzensizliği açısından kas hasarı skorlandı. Literatürde fruktozlu diyetin kas üzerine histopatolojik etkisini gösteren çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda fruktoz grubunda kas hasarında kontrole göre anlamlı artış mevcuttu. Ancak değerlendirmelerde yine en fazla anlamlı hasar artışı yüksek yağlı grupta tespit edildi. Literatürde de fruktozlu diyetle bağlı kas dokuda yağ birikimi 3. aydan itibaren görüldüğü ifade ediliyor (77).

Literatüre baktığımızda yüksek yağlı diyetin serum ALT, AST, TG ve kolesterol değerlerinde anlamlı artışa neden olduğu ifade edilmiştir (59, 60, 63, 68, 78).

Castro ve arkadaşlarının çalışmalarında fruktoz grubunda glikoz ve TG değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur (71).

Yaptığımız çalışmada ise TG ve T. Kolesterol değerleri her iki deney grubunda da kontrole göre yüksekti. Ayrıca yağlı grupta serum ALT değerleri yükselmişti. Fruktoz grubunda ise ALT değerleri kontrole göre azalmıştı.

Tanoue ve arkadaşları yüksek yağlı diyet ve fruktozlu diyetle yaptıkları çalışmada TG değerini fruktoz grubunda anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (1). Bizim çalışmamızda ise yağlı grupta ALT, TG ve T.kolesterol değerleri diğer gruplardan daha yüksek seviyedeydi.

Lee ve arkadaşları yüksek yağlı diyetle yaptıkları çalışmada hayvanlara insulin tolerans test ve hiperinsulinemik – öglisemik klemp uygulamışlardır. Yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda periferel dokularda insulin rezistansının arttığını bulmuşlar (79). Yaptığımız çalışmada glikoz değerleri ve kas hasarı en fazla yağlı dokuda tespit edilmiştir.

Radika ve arkadaşlarının çalışmasında 4 hafta yağlı diyetin sıçanlarda kan glukoz seviyesini artırdığını ifade etmişlerdir. Kan glukoz değerlerimiz literatür ile uyumluydu. Ancak Radiki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek yağlı diyetin 4. haftada kan glukoz düzeylerini bizim çalışmamıza göre yaklaşık olarak %25 oranında arttırdığı bulunmuştur. Aradaki farklılık kullanılan diyetin farklı olmasından ve hayvanların başlangıç kilosu ile ilişkili olabilir (63).

Rajasekar ve Anuradha çalışmalarında sıçanlarda fruktozdan zengin diyetin plazma glikozu ve insulin değerlerini kontrole göre anlamlı olarak yükselttiğini bulmuşlardır (80).

Fruktozla (% 10) yapılan başka bir çalışmada glikoz değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Ancak ALT, TG ve T.Kolesterol değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı da ifade edilmiştir (81).

Yaptığımız çalışmada fruktoz ve yağlı grupta glikoz değerlerinde anlamlı artış bulduk ancak diyabetik seviyeye yükselme olmadı. Yapılan ölçümlerde insulin değerleri ise anlamsız çıktı. İnsulin değerlerindeki anlamsızlığın nedeninin ölçümlerde uygunsuz kit kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada fruktozlu ve yüksek yağlı diyetin alınan kaloriden bağımsız olarak karaciğer, pankreas ve iskelet kasında hasar oluşturduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir. Glikoz metabolizmasındaki en önemli üç organın diyetle bu şekilde etkilenmesi diyet-Tip 2 diyabet ilişkisini güçlendiren bir delil olarak düşünülebilir.

Her iki diyetin de karaciğerde; yağlanma, hepatositlerde dejenerasyon, kanama, hepatosit kordonlarında kopma ve santral ven duvarında kopmaya neden olduğu görülmüştür. Çalışmamızda karaciğer dokusunda fruktozlu diyetin, yüksek yağlı diyetle göre daha yaygın hasara neden olduğu tespit edilmiştir.

Fruktozlu diyetin pankreas dokusunda langerhans adacıklarında genişleme ve kanamaya, yağlı diyetin ise endokrin hücrelerde dejenerasyon, adacık şekil düzensizliği ve ekzokrin kısımda yağlanmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yine her iki diyet grubunda kas dokusunda liflerde alan artışı, liflerin yuvarlaklaşması, ödem ve lif düzensizliği izlenmiştir. Pankreas ve kas dokusunda histopatolojik olarak en yaygın hasara yüksek yağlı diyetin neden olduğu gözlemlenmiştir.

Yüksek yağlı gruptaki hayvanların günlük aldığı kalori miktarının kontrol grubunun iki katı, fruktoz grubunun ise 3/4 katı olduğu görüldü. Ancak gruplar arası ağırlık artışı yönünden fark saptanmadı. Her iki diyetin de kan şekerini artırdığı bulunmuştur.

Sonuç olarak yüksek yağlı ve fruktozlu diyetler karaciğer, pankreas ve kas dokusunda hasara ve kan şekerinde yükselmeye neden olmaktadır. Son yıllarda gittikçe tüketimi artan hazır gıdalar sayesinde yüksek yağlı ve fruktozlu diyet alımının arttığı göz önüne alınırsa hazır gıdalar, başlangıçta belirgin bir kilo artışına neden olmayıp sinsi bir şekilde diyabete zemin hazırlıyor olabilirler. Yani hazır gıda tüketimine sınırlandırma getirilmesi ya da en azından içeriklerinin ticaret değil insan odaklı olarak yeniden gözden geçirilmesi, artan metabolik hastalıkların önlenmesinde

önemli bir strateji olabilir. Ayrıca diyet uygulamalarında diyet içeriğinin kaloriden daha önemli sonuçlar doğurabileceği de unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Tanoue S, Uto H, Kumamoto R, Arima S, Hashimoto S, Nasu Y, et al. Liver regeneration after partial hepatectomy in rat is more impaired in a steatotic liver induced by dietary fructose compared to dietary fat. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;407(1):163-8.
2. Huang BW, Chiang MT, Yao HT, Chiang W. The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2004;6(2):120-6.
3. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(4):537-43.
4. Roncal-Jimenez CA, Lanaspa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Jalal D, et al. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(9):1259-70.
5. Vila L, Rebollo A, Adalsteisson GS, Alegret M, Merlos M, Roglans N, et al. Reduction of liver fructokinase expression and improved hepatic inflammation and metabolism in liquid fructose-fed rats after atorvastatin treatment. *Toxicology and applied pharmacology*. 2011;251(1):32-40.
6. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's essential histology: Güneş tıp kitabevi*; 2009. 312-22, 72 p.
7. Gökmen FG. *Sistematik Anatomi: İzmir Güven Kitabevi*; 2008. 506-14, 18-21, 215 p.
8. Waugh A, Grant A. *Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness: Harcourt Publishers Limited*; 2001. 306-10 p.
9. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy & Physiology*. 13 ed: Kaye Pace; 2012. 990 p.

10. Fonksiyonel Anatomi ODTÜ Yayıncılık; 2004. 234 p.
11. Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology Palme Yayıncılık; 2006. 459-65 p.
12. Eşrefoğlu M. Renkli Resimli Genel ve Özel Histoloji: Pelikan Tıp Teknik Yayıncılık; 2004. 226-34, 127-9 p.
13. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology, text and atlas: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. 323-33, 182-96 p.
14. Karagöz E. Özel Histoloji: SDÜ Basımevi; 2002. 101-25 p.
15. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology A Text and Atlas. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 532-46 p.
16. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy & Physiology. 13 ed: John Wiley & Sons; 2012. 989-95 p.
17. Öber A, İzzetoğlu T. Histoloji: Nobel Basımevi; 2006. 196-200, 127 p.
18. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9 ed: Elsevier; 2010. 1207 p.
19. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. 5th ed: Elsevier; 2006. 102, 242, 288-90 p.
20. Bulucu BZ. Yüksek lipid içerikli diyetin erişkin sıçan karaciğeri üzerine etkilerinin histokimyasal ve morfolometrik yöntemlerle incelenmesi: Atatürk Üniversitesi; 2004. 13 p.
21. Rizzo DC. Fundamentals of Anatomy & Physiology. 3 ed: Cengage Learning Customer & Sales Support; 2010. 380-3 p.
22. Guyton AC, Hall JE Tıbbi Fizyoloji Nobel Matbaacılık; 2007. 809-812, 861-2 p.
23. Gray's Anatomy. 39 ed: Elsevier Churchill Livingstone 2005. 1132 p.
24. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı: Nobel Kitabevi; 2010. 937-41 p.
25. Cormack DH. Essential Histology. 2 ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. 322-3 p.
26. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. Third ed.
27. Akay T. Genel Histoloji: Palme Yayıncılık; 2008. 180 p.
28. Figen Gürdöl, Ademoğlu E. Biyokimya: Nobel Tıp Kitabevleri 2010.

29. Tappy L. Q&A: 'Toxic' Effects of Sugar: Should We Be Afraid of Fructose? BMC biology. 2012;10:42.
30. Champe P.C, Harvey R.A. Lippicott's Biyokimya: Nobel yayın dağıtım; 1997. 283 p.
31. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. Fourth Edition ed: W. H. Freeman & Company; 2004. 578-596 p.
32. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2010;27(2):136-42.
33. Triplitt CL. Examining the mechanisms of glucose regulation. The American journal of managed care. 2012;18(1 Suppl):S4-10.
34. Richard J. Johnson SEP-P, Yuri Y. Sautin, Jacek Manitius, Laura Gabriela Sanchez Lozada,, Daniel I. Feig MS, Mark Segal, Richard J. Glassock, Michiko Shimada, Carlos Roncal,, Nakagawa aT. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? Endocrine Reviews,. 2009;30(1):96–116.
35. Luc Tappya K-AL. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2012.
36. Sikorski ZE, Kołakowska A. Chemical and functional properties of food lipids. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2003. 388 p.
37. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2011.
38. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
39. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology. Tenth Edition 2003. 1428 p.
40. Atmaca A. Criteria for diagnosis and follow-up diabetes mellitus. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012;29:2-6.
41. Satman İ, editor. TURDEP II çalışma ilk sonuçları, . 13-17 Ekim 2010 32 TEMH Kongresi; 2010; Antalya.
42. Strachan MF, Kingston PF. A comparative study on the effects of barite, ilmenite and bentonite on four suspension feeding bivalves. Marine pollution bulletin. 2012;64(10):2029-38.

43. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological reviews*. 2007;87(2):507-20.
44. Yang Z-H, Miyahara H, Takeo J, Katayama M. Diet high in fat and sucrose induces rapid onset of obesity-related metabolic syndrome partly through rapid response of genes involved in lipogenesis, insulin signalling and inflammation in mice. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2012;4(32):1-10.
45. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Ann Ny Acad Sci*. 2010;1190:15-24.
46. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(3):203-8.
47. Alegret M, Laguna JC. Opposite fates of fructose in the development of metabolic syndrome. *World J Gastroentero*. 2012;18(33):4478-80.
48. Botezelli JD, Cambri LT, Ghezzi AC, Dalia RA, Voltarelli FA, Mello MARd. Fructose-rich diet leads to reduced aerobic capacity and to liver injury in rats. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11(78):1-9.
49. Sivakumar AS, Anuradha CV. Effect of galangin supplementation on oxidative damage and inflammatory changes in fructose-fed rat liver. *Chemico-Biological Interactions*. 2011;193:141–8.
50. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obesity reviews*. 2012;13(2):30-9.
51. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest*. 2008;118(3):829-38.
52. Sikorski EZ, Kolakowska A. Chemical and Functional Properties of Food Lipids CRC Press 2003. 1457 p.
53. Akoh CC, Min DB. Food Lipids Chemistry, Nutrition, and Biotechnology Second ed: Marcel Dekker; 2002.
54. Altunkaynak BZ, Özbek E. Overweight and structural alterations of the liver in female rats fed a high-fat diet: A stereological and histological study. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(2):93-103.
55. Park SW, Zhou YJ, Lee J, Lee J, Ozcan U. Sarco(endo) plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b is a major regulator of endoplasmic reticulum stress and glucose homeostasis in obesity. *P Natl Acad Sci USA*. 2010;107(45):19320-5.

56. David E. Kleiner EMB, Mark Van Natta, Cynthia Behling, Melissa J. Contos, Oscar W. Cummings,, Linda D. Ferrell Y-CL, Michael S. Torbenson, Aynur Unalp-Arida, Matthew Yeh, Arthur J. McCullough,, Sanyal aAJ. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
57. Ates B, Dogru MI, Gul M, Erdogan A, Dogru AK, Yilmaz I, et al. Protective role of caffeic acid phenethyl ester in the liver of rats exposed to cold stress. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2006;20:283–9.
58. Kostogrys RB, Pisulewski PM. Effect of conjugated linoleic acid (CLA) on lipid profile and liver histology in laboratory rats fed high-fructose diet. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2010;30(3):245-50.
59. Dhibi M, Brahmi F, Mnari A, Houas Z, Chargui I, Bchir L, et al. The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutr Metab*. 2011;8.
60. Araya Pranprawit FMW, Julian A. Heyes, Abdul L. Molan, Kruger aMC. Short-term and long-term effects of excessive consumption of saturated fats and/or sucrose on metabolic variables in Sprague Dawley rats: A pilot study. *J Sci Food Agric*. 2013.
61. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Scholmerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of molecular endocrinology*. 2006;36(3):485-501.
62. Kiki I, Altunkaynak BZ, Altunkaynak ME, Vuraler O, Unal D, Kaplan S. Effect of high fat diet on the volume of liver and quantitative feature of Kupffer cells in the female rat: a stereological and ultrastructural study. *Obesity surgery*. 2007;17(10):1381-8.
63. Radika MK, Viswanathan P, Anuradha CV. Nitric oxide mediates the insulin sensitizing effects of beta-sitosterol in high fat diet-fed rats. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society*. 2013;32:43-53.
64. Huang C, Qiao X, Dong B. Neonatal exposure to genistein ameliorates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats. *The British journal of nutrition*. 2011;106(1):105-13. Epub 2011/03/09.
65. Inoue M, Ohtake T, Motomura W, Takahashi N, Hosoki Y, Miyoshi S, et al. Increased expression of PPARc in high fat diet-induced liver steatosis in mice. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;336:215–22.

66. Mei L, Mochizuki M, Hasegawa N. Hepatoprotective effects of pycnogenol in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *Phytotherapy research : PTR*. 2012;26(10):1572-4.
67. Ying HZ, Liu YH, Yu B, Wang ZY, Zang JN, Yu CH. Dietary quercetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet in gerbils. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2013;52:53-60.
68. Gracia-Sancho J, Garcia-Caldero H, Hide D, Marrone G, Guixé-Muntet S, Peralta C, et al. Simvastatin maintains function and viability of steatotic rat livers procured for transplantation. *Journal of hepatology*. 2013;58(6):1140-6.
69. Gao HQ, Guan T, Li CL, Zuo GW, Yamahara J, Wang JW, et al. Treatment with Ginger Ameliorates Fructose-Induced Fatty Liver and Hypertriglyceridemia in Rats: Modulation of the Hepatic Carbohydrate Response Element-Binding Protein-Mediated Pathway. *Evid-Based Compl Alt*. 2012.
70. Haubert NJ, Padovan GJ, Zucoloto S, Vannucchi H, Marchini JS. Experimental induction of steatosis in different tissues after the ingestion of a carbohydrate-rich diet: effect on the liver, on the heart and on indicators of oxidation. *Arquivos de gastroenterologia*. 2010;47(4):388-92.
71. Castro MC, Massa ML, Del Zotto H, Gagliardino JJ, Francini F. Rat liver uncoupling protein 2: changes induced by a fructose-rich diet. *Life sciences*. 2011;89(17-18):609-14.
72. Souza-Mello V, Gregório BM, Relvas-Lucas B, Faria TdS, Aguilá MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Pancreatic Ultrastructural Enhancement Due to Telmisartan Plus Sitagliptin Treatment in Diet-Induced Obese C57BL/6 Mice. *Pancreas*. 2011;40(5):715-22.
73. Gomez-Perez Y, Gianotti M, Llado I, Proenza AM. Sex-dependent effects of high-fat-diet feeding on rat pancreas oxidative stress. *Pancreas*. 2011;40(5):682-8.
74. Zhang X, Cui Y, Fang L, Li F. Chronic High-Fat Diets Induce Oxide Injuries and Fibrogenesis of Pancreatic Cells in Rat. *Pancreas*. 2008;37(3):e31-Ye8.
75. Fullenkamp AM, Bell LN, Robbins RD, Lee L, Saxena R, Alloosh M, et al. Effect of Different Obesogenic Diets on Pancreatic Histology in Ossabaw Miniature Swine. *Pancreas*. 2011;40(3):438-43.
76. Turpin SM, Ryall JG, Southgate R, Darby I, Hevener AL, Febbraio MA, et al. Examination of 'lipotoxicity' in skeletal muscle of high-fat fed and ob/ob mice. *The Journal of physiology*. 2009;587(Pt 7):1593-605.

77. Bizeau ME, Pagliassotti MJ. Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism: clinical and experimental*. 2005;54(9):1189-201.
78. Kohli R, Kirby M, Xanthakos SA, Softic S, Feldstein AE, Saxena V, et al. High-Fructose, Medium Chain Trans Fat Diet Induces Liver Fibrosis and Elevates Plasma Coenzyme Q9 in a Novel Murine Model of Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;52(3):934-44.
79. Lee SH, Lee HJ, Lee YH, Lee BW, Cha BS, Kang ES, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity in high fat fed Sprague-Dawley rats. *Phytotherapy research : PTR*. 2012;26(1):142-7.
80. Rajasekar P, Anuradha CV. Fructose-induced hepatic gluconeogenesis: effect of L-carnitine. *Life sciences*. 2007;80(13):1176-83.
81. Ahangarpour A, Mohammadian M, Dianat M. Antidiabetic effect of hydroalcoholic urticadioica leaf extract in male rats with fructose-induced insulin resistance. *Iranian journal of medical sciences*. 2012;37(3):181-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

30.09.1982 Tokat Erbaa doğumluyum. İlkokulu 1989-1994 yılları arasında Karayaka İlkokulu'nda okudum. Ortaokul ve lise eğitimimi 1994-2001 yılları arasında Erbaa Yılmaz Kayalar Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2007 yılında mezun oldum. 2007 yılında Tokat Reşadiye Devlet Hastanesi'nde acil servisinde çalıştım. 2008 yılında Samsun Terme Toplum Sağlığı Merkezinde çalıştım. 26 Ağustos 2009'da Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.'da araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başlamış olup halen burada görevime devam etmekteyim.

Nebihat KAPLAN SEFİL