



DeneySEL karaciğer hasarına karşı humik asit-glukan kombinasyonunun profilaktik etkileri

Vaclav Vetvicka¹, Jose Maria Garcia-Mina², Jean-Claude Yvin³

¹ Bölümü

Patoloji, Üniversite
Louisville, Louisville, ABD,

² Kimya ve Toprak Kimyası
Bölümü,

Tarım Kimyası ve
Biyoloji Grubu, Navarra
Üniversitesi, İspanya,

³ Ar-Ge Departmanı,
Tımcac Agro Uluslararası,
Dinard, Fransa

Yazışma adresi: Yazışma adresi:
Vaclav Vetvicka, Patoloji Bölümü,
Louisville Üniversitesi, Louisville,
ABD.

E-posta: vaclav.vetvicka@
louisville.edu

24 Mart 2015

08 Mayıs 2015 yayınlandı:

25 Mayıs 2015

ÖZET Amaç:

Yoğun araştırmalara rağmen, karaciğer hastalıkları önemli bir sağlık sorunudur ve mevcut tıp, karaciğer hastalığının çeşitli evrelerine yol açan hepatotoksititeyi önemli ölçüde önleyebilecek bir madde sunmamaktadır. Bir glukan-humik asit (HA) kombinasyonunun koruyucu etkilerini gösteren daha önce yayınlanmış çalışmalarımıza dayanarak, bu iki doğal molekülün kombinasyonunun deneySEL olarak indüklenen hepatotoksititeye karşı profilaktik koruma sağlayabileceği hipotezine odaklandık. Gereç ve Yöntemler: DeneySEL olarak karaciğere zarar vermek için lipopolisakkarit, karbon tetraklorür ve etanol kullanıldı. Karaciğer hasarına tekabül ettiği bilinen aspartat aminotransferaz, alinin transaminaz, alkin fosfat, glutasyon, süperoksit dismutaz ve malondialdehit seviyeleri test edildi. Sonuçlar: Üç farklı hepatotoksin kullanarak, tüm vakalarda bazı HA örneklerinin ve en çok da glukan-HA kombinasyonunun karaciğer hasarına karşı güçlü koruma sağladığını bulduk. Sonuç: Glukan-HA kombinasyonu, karaciğer korumasında kullan

ANAHTAR KELİMELEER: Enzimler, humik asit, glukan, karaciğer, koruma

GİRİŞ

Karaciğer hastalığı kalıtsal olabilir veya virüsler ve alkol kullanımı gibi karaciğere zarar veren çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Ayrıca çeşitli çevresel faktörler de karaciğer hasarına neden olabilir. Kronik karaciğer hastalıklarından 36.000'den fazla ölümle, bir tedavi veya önleyici tedavi arayışının şu anda tıbbın ana odak noktalarından birini oluşturduğu açıktır.

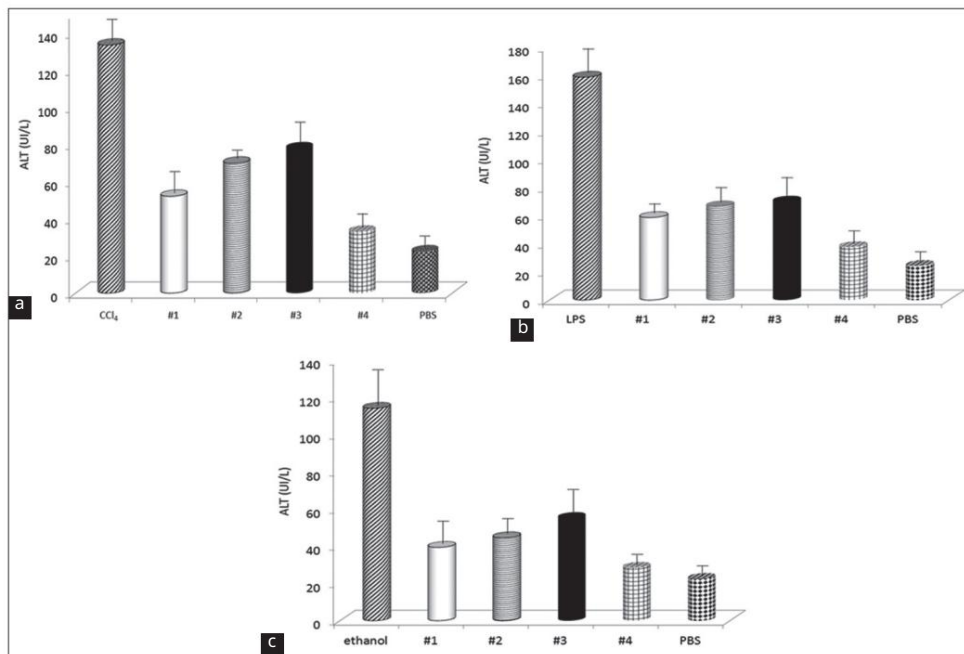
Mevcut ilaç, karaciğer hastalığına yol açan hepatotoksititeyi önemli ölçüde iyileştirebilen bir madde sunmadığı için, dikkatin giderek daha fazla immünomodülatörler de dahil olmak üzere çeşitli doğal moleküllere odaklanması şaşırtıcı değildir. Bu çalışmaların çoğunda, çeşitli doğal moleküllerin karaciğer hasarı üzerindeki açıklanan etkileri olumluydu [1-5].

Laboratuvarlarımızın uzun vadeli odak noktası, iki doğal molekülün, humik asitlerin (HA) ve β -glukanın sinerjik etkileridir. HA, organik maddenin ayrıştırıldığı her yerde bulunabilen her yerde bulunan moleküllerdir. Birinci Dünya Savaşı sırasında olduğu gibi, yaklaşık 100 yıl öncesine dayanan önemli çalışmalarla HA hakkındaki uzun bilgi birikimine rağmen, turba özleri

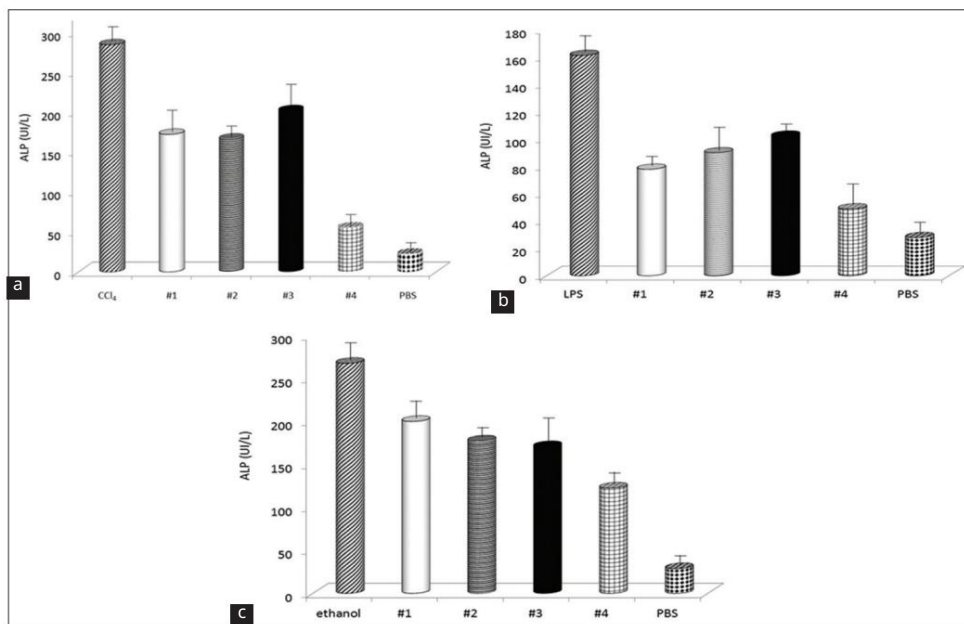
enfeksiyonları önlemek için kullanılmıştır [6]. Sağlıkla ilgili bazı etkileri hala belirsizdir. Bazı çalışmalar lenfositlerin uyarıldığını [7], bazı antiviral özellikleri [8] göstermiştir.

Polisakkaritlerin biyolojik özellikleri 1940'lardan beri araştırılmaktadır [9] ve şu anda 10.000'den fazla bilimsel çalışmanın konusudur. Glukanlar, makrofajlar, nötrofiller, monositler ve doğal öldürücü hücreler üzerindeki örüntü tanıma reseptörleri tarafından patojen olarak muamele edilir [10]. Farklı kaynaklardan gelen glukanlar, çoğunlukla makrofajlar ve nötrofiller üzerindeki Tamamlayıcı Reseptör 3 (CD11b/CD18) ve makrofajlar üzerindeki Dectin-1 reseptörü için farklı reseptör afinitelerine sahiptir [11,12]. Glukanların önemli etkileri anti-enfeksiyon ve anti-kanser bağışıklığında [13], kolesterolü düşürmede [14], stresin baskılanmasında [15] ve kronik hasta çocukların bağışıklığının uyarılmasında [16] saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalarımız, glukanın etkilerinin HA eklenerek daha da iyileştirilebileceğini ortaya koydu [17]. Daha ileri çalışmalar, glukan uygulamasının hepatositler üzerinde yararlı etkilere [18] ve deneySEL olarak indüklenen karaciğer hasarı üzerinde hepatoprotektif etkilere [19] sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak, kendi verilerimiz, lipopolisakkarit (LPS) hasarına karşı hepatoproteksiyonda HA-glukan kombinasyonunun güçlü sinerjistik etkilerini göst



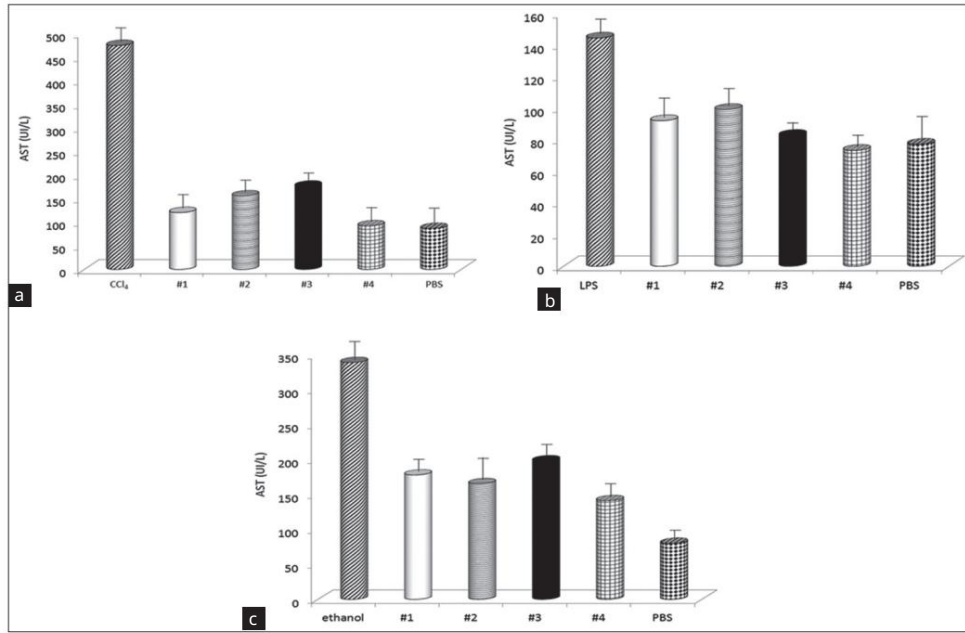
Şekil 1: (a, b ve c) Bir kontrol diyeti (kontrol) ile beslenen veya hümik asit (HA) veya glukan-HA kombinasyonu ile desteklenmiş farelerde karbon tetraklorür, Lipopolisakarit veya etanol yüklemesinden sonra serumdaki alanin aminotransferaz aktivitesi. Bireysel numuneler #1 (glukan), #2 (AH8), #3 (AH10) ve #4 (AH8+AH10+glukan) olarak adlandırıldı. Değerler, 15 farenin ortalamasını temsil eder. Desteklenen tüm gruplar, $P < 0.05$ seviyesinde, tehdit edilen gruptan önemli bir fark gösterdi.



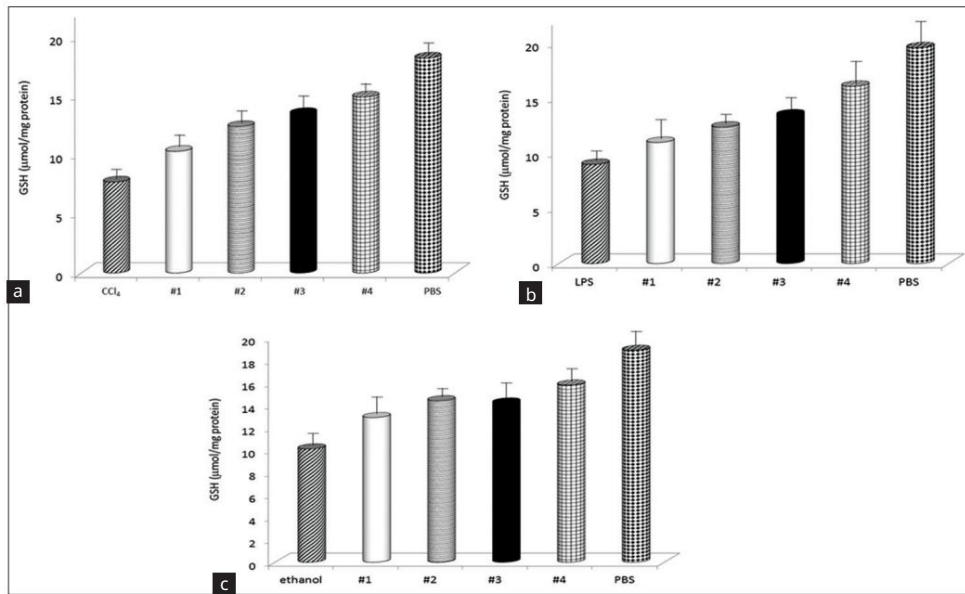
Şekil 2: (a, b ve c) Bir kontrol diyeti (kontrol) ile beslenen veya hümik asit (HA) veya glukan-HA kombinasyonu ile desteklenmiş farelerde karbon tetraklorür, lipopolisakarit veya etanol yüklemesinden sonra serumdaki alkalın fosfataz aktivitesi. Bireysel numuneler #1 (glukan), #2 (AH8), #3 (AH10) ve #4 (AH8+AH10+glukan) olarak adlandırıldı. Değerler, 15 farenin ortalamasını temsil eder. Desteklenen tüm gruplar, $P < 0.05$ seviyesinde, tehdit edilen gruptan önemli bir fark gösterdi.

Bununla birlikte, bu veriler HA-glukan kombinasyonunun iyileştirici özellikler sunabileceğini doğruladı, ancak karaciğer hasarından önce kullanıldığında etkileri hakkında hiçbir bilgi sunmadı. Bu eksiklik bizi, deneysel olarak indüklenen hepatotoksisitenin bir HA-glukan kombinasyonunun olası profilaktik etkilerini değerlendiren mevcut çalışmaya götürdü. Bulgularımızın genel olduğundan emin olmak için,

ulaşmak için, üç farklı, ancak köklü hepatotoksisite modeli kullandık: LPS ile indüklenen [21], etanol ile indüklenen [22] ve karbon tetraklorid (CCl₄) ile indüklenen [23]. Bu üç modeli kullanmaya karar vermemizin ana nedeni, araştırmalarda yaygın olmaları ve birlikte deneysel olarak indüklenen hepatotoksik çalışmaların çoğundan fazlasını temsil etmeleridir.



Şekil 3: (a, b ve c) Bir kontrol diyeti (kontrol) ile beslenen veya hümkik asit (HA) veya gluklan-HA kombinasyonu ile desteklenmiş farelerde karbon tetraklorür, lipopolisakarit veya etanol yüklemesinden sonra serumdaki aspartat aminotransferaz aktivitesi. Bireysel numuneler #1 (glukan), #2 (AH8), #3 (AH10) ve #4 (AH8+AH10+glukan) olarak adlandırıldı. Değerler, 15 farenin ortalamasını temsil eder. Desteklenen tüm gruplar, $P < 0.05$ seviyesinde, tehdit edilen gruptan önemli bir fark gösterdi.



Şekil 4: (a, b ve c) Bir kontrol diyeti (kontrol) ile beslenen veya hümkik asit (HA) veya gluklan-HA kombinasyonu ile desteklenmiş farelerde karbon tetraklorür, lipopolisakarit veya etanol yüklemesinden sonra serumdaki glutatyon aktivitesi. Bireysel numuneler #1 (glukan), #2 (AH8), #3 (AH10) ve #4 (AH8+AH10+glukan) olarak adlandırıldı. Değerler, 15 farenin ortalamasını temsil eder. Desteklenen tüm gruplar, $P < 0.05$ seviyesinde, tehdit edilen gruptan önemli bir fark gösterdi.

MALZEMELER VE YÖNTEMLER

Hayvanlar

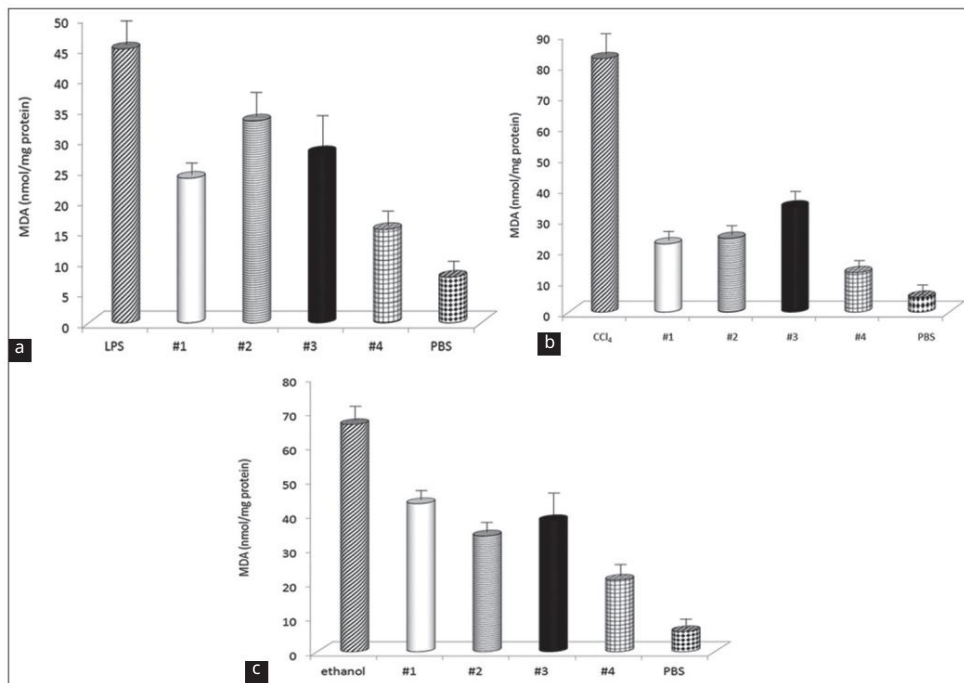
Dişi, 6-10 haftalık BALB/c fareleri, Jackson Laboratuvarı'ndan (Bar Harbor, ME) satın alındı. Tüm hayvan çalışmaları, Louisville Üniversitesi IACUC protokolüne göre yapıldı. Hayvanlar CO₂ ile boğularak öldürüldü.

Malzemeler

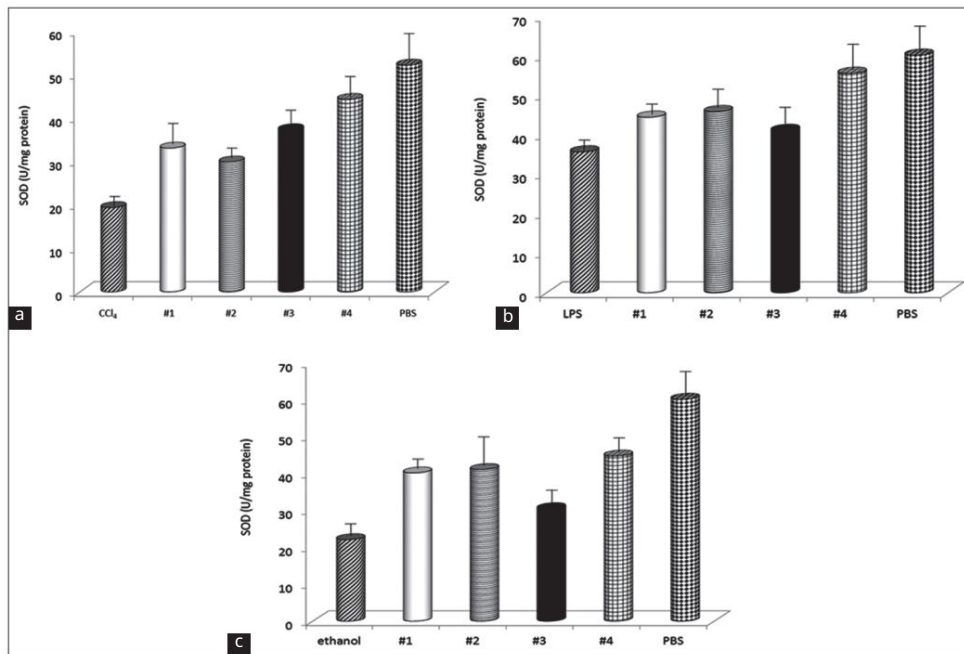
Etanol, LPS (*Escherichia coli*'den) ve karbon tetraklorür Sigma'dan (St. Louis, MO, ABD) satın alınmıştır.

β - 1, 3 Glukan

Saccharomyces cerevisiae'den yüksek otoliz ile ekstrakte edilen mannoooligosakkaritler ve β -glukan kombinasyonunu kullandık.



Şekil 5: (a, b ve c) Bir kontrol diyeti (kontrol) ile beslenen veya hümik asit (HA) veya glukan-hümik asit ile takviye edilmiş farelerde karbon tetraklorür, Lipopolisakkarit veya etanol yüklemesinden sonra serumdaki lipid peroksidasyon (malondialdehit) aktivitesi kombo bireysel numuneler #1 (glukan), #2 (AH8), #3 (AH10) ve #4 (AH8+AH10+glukan) olarak adlandırıldı. Değerler, 15 farenin ortalamasını temsil eder. Desteklenen tüm gruplar, $P < 0.05$ seviyesinde, tehdit edilen gruptan önemli bir fark gösterdi.



Şekil 6: (a, b ve c) Bir kontrol diyeti (kontrol) ile beslenen veya hümik asit (HA) veya glukan-HA kombinasyonu ile desteklenmiş farelerde karbon tetraklorür, lipopolisakkarit veya etanol yüklemesinden sonra serumdaki süperoksit dismutaz aktivitesi. Bireysel numuneler #1 (glukan), #2 (AH8), #3 (AH10) ve #4 (AH8+AH10+glukan) olarak adlandırıldı. Değerler, 15 farenin ortalamasını temsil eder. Desteklenen tüm gruplar, $P < 0.05$ seviyesinde, tehdit edilen gruptan önemli bir fark gösterdi.

kontrollü pH'ta sıcaklık. Tamamlandığında hücre duvarları ve ekstraktlar santrifüjleme ile ayrılır ve hücre duvarı spreyle kurutulur. Glikosidik bileşim %21 mannan, %24 β -glukandır (Lallermund Animal Nutrition, Montreal, Kanada).

Hümik asit

Tarafından açıklanan metodoloji kullanılarak çeşitli organik malzemelerden iki lignin türevi organik sistem elde edildi.

[24]'te açıklandığı gibi hümitik maddeleri ve HA'yı çıkarmak için Uluslararası Humik Maddeler Derneği (IHSS). İlk HA siyah turbadan (Galiçya, İspanya) (HA8) ve diğeri kırmızı Quebracho (Schinopsis spp.) kabuklarından (HA10) çıkarıldı [20].

Hepatoprotektif Aktivite

Hepatotoksisite, Park ve ark. [22], Prasanna ve Purnima'ya [25] göre CCl4 (zeytinyağında 0.5 ml/kg vücut ağırlığı, ip. enjekte) veya bir ip. tarafından tarif edildiği gibi 100 ng/kg vücut ağırlığı (LPS) enjeksiyonu. [21]. Alkol su içinde, LPS fosfat tamponlu salin (PBS) içinde seyreltildi. Fareler rastgele birkaç gruba ayrıldı ve 14 gün boyunca oral olarak sondayla uygulandı: Grup 1 - glukan ile tedavi edildi; Grup 2 - AH8 ile tedavi edildi; Grup 3 - AH10 ile tedavi edilen; Grup 4 - bir glukan, AH8 ve AH10 kombinasyonu ile tedavi edildi; ve Grup 5 - PBS ile tedavi edilen kontrol grubu. Çalışma sonunda kan alındı ve serum hazırlandı.

Bundan sonra, fareler öldürüldü ve karaciğerler hemen kesildi ve homojenatlar için kullanıldı.

Biyokimyasal Belirteçler

Aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve alkalın fosfatazın (ALP) enzimatik aktiviteleri (Antech Diagnostics, Louisville, KY, ABD) tarafından spektrofotometrik olarak test edildi. Karaciğer homojenatı aşağıdaki tekniklerle hazırlandı: Karaciğerler eksise edildi ve salin içinde durulandı. Histolojik slaytlarda kullanılmak üzere her bir karaciğerden küçük bir kesit %10 PBS-formalin solüsyonuna yerleştirildi. Geri kalanı sıvı nitrojen içinde donduruldu. Dondurulmuş karaciğer ince bir toz haline getirildi ve 20-25 mg toz çözündürüldü. Glutasyon (GSH) seviyeleri, Prasanna ve Purnima [25] tarafından tarif edildiği gibi GSH test kiti (Dojindo Labs, Kumamoto, Japonya), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) [26] ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz, bir GraphPad Prism 502 yazılımı (GraphPad Software, ABD) kullanılarak bir Pair t-testi ile gerçekleştirilmiştir. P = 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamızda kullanılan her üç malzeme de yaygın olarak kullanılan deneysel karaciğer hasarı modellerini temsil etmektedir. Tüm hayvanlar rastgele bireysel gruplara seçildi. Bir grupta, üç tedaviden (LPS, CCl4 veya etanol) biri uygulanarak karaciğer hasarı oluşturuldu. Diğer dört grup, ya glukan, iki farklı HA tipi ya da glukan ve her iki HA'nın bir kombinasyonu ile tedavi edildi. Bu dört grup, karaciğere zarar veren tedaviden önce 14 gün boyunca bu malzemelerle ön işleme tabi tutuldu.

CCl4, LPS veya etanol kullanımı, AST, ALT ve ALP'nin serum seviyelerinin önemli ölçüde uyarılmasına neden oldu [Şekil 1-3]. ön arıtma

Test edilen materyalin yüzdesi, test edilen dört grubun hepsinin bu enzimlerin seviyelerini önemli ölçüde azalttığını ve glukan-HA kombinasyonunun her zaman en aktif olduğunu gösterdi. Hepatik enzimlere odaklandığımızda da benzer veriler bulundu. Deneysel tedavimiz GSH düzeylerinde güçlü bir düşüşe neden oldu [Şekil 4], MDA düzeyini uyardı [Şekil 5] ve SOD düzeylerini düşürdü [Şekil 6]. Yine, tüm profilaktik tedavilerimiz aktiftir ve enzimatik seviyelerle test edilen karaciğer hasarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Çalışmanın ilk bölümünde olduğu gibi, glukan-HA kombinasyonu en güçlü etkileri gösterdi.

TARTIŞMA

Kemoterapötik ajanların neden olduğu karaciğer hasarı, hem araştırmacıların hem de klinisyenlerin yoğun ilgisini çekmektedir. Etanol, LPS ve CCl4, karaciğer dokusunda iyi bilinen hemotoksik hasar modellerini temsil eder. Etanol, etanolün %80'inden fazlasını çeşitli oksijen türlerine daha da oksitlenen yüksek derecede toksik asetaldehit dönüştüren canlı metabolik süreçler yoluyla çalışır [27]. CCl4 son derece güçlü bir karaciğer toksindir, çünkü CCl4'e tek bir maruz kalma çok sayıda enzim, nekroz ve steatoz seviyelerinde hızlı bir artışa neden olur [28]. CCl4 söz konusu olduğunda, bu tip karaciğer hasarı, kronik oksidatif hepatotoksisite için en yoğun çalışılan modeldir [29], bu tip karaciğer hasarını çeşitli olası hepatoprotektif ilaçların etkinliğinin taranması için tercih edilen model haline getirir. Toksik etkilerin çoğuna triklorometil serbest radikalleri neden olur [4].

Karaciğer hasarına karşı mücadelede giderek daha fazla doğal molekül ilgi görüyor. Bunlar arasında, glukanlar en umut verici olarak kabul edilir. Mantar glukanının sıçanlarda hem hepato hem de nefroprotektif etkilere sahip olduğu bulundu [30], glikoprotein Antrodan için benzer etkiler tarif edildi [31].

Yulaf türevi glukanın LPS kaynaklı karaciğer hasarını önlediği [32] ve bir glukan-melatonin kombinasyonunun karaciğer hasarına karşı koruyucu etkileri olduğu bulunmuştur [33]. Kendi verilerimiz, LPS, CCl4 etanolünün neden olduğu karaciğer hasarında bir glukan-HA kombinasyonunun palyatif etkisini gösterdi [20,34].

Bu çalışmaların tümü, karaciğer hasarından sonra glukanların veya diğer doğal moleküllerin etkilerini değerlendirdi; bu, bunların ya aynı anda ya da karaciğer toksik tedavisinden sonra kullanıldığı anlamına gelir. Bu çalışma, deneysel olarak indüklenen karaciğer hasarını bu kadar güçlü bir şekilde tersine çeviren glukan-HA kombinasyonunun aynı zamanda bir koruma sağlayıp sağlamadığı sorusuna odaklanmıştır. Bu nedenle, karaciğere zarar veren maddeyi kullanmadan önce hayvanları numunelerimizle tedavi ettik.

Birçok yazar lipid peroksidasyonunun karaciğer patogenezi ile yakından ilişkili olduğunu tekrarlamıştır. MDA, oksidan kaynaklı karaciğer proteini ve lipid oksidasyonunun bir yan ürünüdür, GSH ise antioksidan sistemin bir bileşenidir. SOD, endojen antioksidanı temsil eder ve süperoksit anyonlarının dismutasyonu yoluyla etki eder.

Karaciğer koruma mekanizmaları, yoğun araştırmalara rağmen hala bilinmemektedir. Glukanlar iyi kurulmuş ücretsiz

antioksidan etkilere sahip radikal temizleyiciler [35]. Bu nedenle, karaciğer hasarı üzerinde olumlu etkileri olabileceğini varsaydık. Benzer şekilde, antioksidan etkiler HA'da tarif edilmiştir [36], çünkü serbest radikal seviyesindeki keskin artış karaciğer hasarında tarif edilmiştir [37].

Herhangi bir hepatoprotektif molekülün etkinliği, büyük ölçüde onun zararlı etkileri bastırma yeteneğine bağlıdır. Çalışmamızın sonuçları, günlük oral takviyenin, test edilen hayvanların serumundaki ALT ve AST düzeylerini düşürmeye yardımcı olduğunu gösterdi.

Tek başına HA ve özellikle kombinasyon çok aktifti ve karaciğer hasarında önemli bir azalma sağladı. Profilaktik etkilere, hepatotoksinler tarafından karaciğer hasarı tarafından baskılanan GSH düzeylerinin korunmasıyla desteklenen antioksidan koruyucu sistemin güçlü bir şekilde güçlendirilmesi neden olabilir. CCl4, sitokrom 450 tarafından triklorometil serbest radikale [38] metabolize edilir, bu daha sonra hücre sel nekroza yol açan endoplazmik retikulumda lipidlere saldıran triklorometil peroksil radikalini oluşturur [39]. Glukan HA kombinasyonunun bu serbest radikalleri temizleyerek etki etmesi ve bu nedenle zararlı etkilerini sınırlandırması mümkündür.

Özet olarak, bulgularımız, karaciğer toksik maddelerine karşı enflamatuar tepkinin, hayvanlara oral olarak takviye edilmiş hümkik asit kombinasyonu ile ön tedavi uygulanarak önemli ölçüde azaldığını gösterdi. Bu etkiler, deneysel olarak indüklenen karaciğer hasarının neden olduğu AST, ALT, ALP, GSH, SOD ve MDA'daki değişikliklerin engellenmesi ile uyumluydu. Bu nedenle, HA-glukan kombinasyonunun, karaciğer hasarını azaltmaya yardımcı olan doğal moleküller için iyi bir olasılık sunabileceğini öneriyoruz.

REFERANSLAR

- Sun ZL, Gao GL, Xia YF, Feng J, Qiao ZY. Semen *Celosia cristata*'den yeni bir hepatoprotektif saponin. *Fitoterapia* 2011;82:591-4.
- Wang Y, Lou Z, Wu QB, Guo ML. *Celosia cristata* L. *Fitoterapia* 2010;81:1246-52'den yeni bir hepatoprotektif saponin.
- Yang J, Li Y, Wang F, Wu C. Elma polifenollerinin farelerde CCl4 kaynaklı akut karaciğer hasarı üzerindeki hepatoprotektif etkileri. *J Agric Gıda Kimyası* 2010 26;58:6525-31.
- Brent JA, Rumack BH. Toksik karaciğer hasarında serbest radikallerin rolü. II. Toksin kaynaklı karaciğer hasarının nedeni serbest radikaller midir? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:173-96.
- Jadeja RN, Thounaojam MC, Ansarullah, Jadav SV, Patel MD, Patel DK, et al. *Clerodendron glandulosum*'un toksikolojik değerlendirilmesi ve hepatoprotektif potansiyeli. *Coleb yaprağı ekstresi*. *Hum Exp Toksikol* 2011;30:63-70.
- [PubMed] 6. Haanen BF. Turba hakkında gerçekler. Ottawa: Maden Markası Yayını Maden Borçları; 1924.s. 614-5
- Jooné GK, Dekker J, van Rensburg CE. Oksihumatın immün sistemi uyarıcı özelliklerinin araştırılması. *Z Naturforsch C* 2003;58:263-7.
- Klocking R, Sprossing M, Witzer P, Thiel KD, Helbig B. Antiviral olarak etkili hümkik asit benzeri polimerler. *Z Physiother* 2003;33:95-101.
- Novak M, Vetvicka V. Beta-glukanlar, tarihe ve günümüze: İmmünomodülatör yönler ve etki mekanizmaları. *J Immunotoksikol* 2008;5:47-57.
- Novak M, Vetvicka V. Biyolojik yanıt düzenleyiciler olarak glukanlar. *Endocr Metab Bağışıklık Bozukluğu İlaç Hedefleri* 2009;9:67-75.
- Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR, et al. Oral olarak uygulanan beta-1,3-glukanların murin tümör modellerinde antitümör monoklonal antikorların tümörisidal aktivitesini arttırdığı mekanizma. *J Immunol* 2004;173:797-806.
- Brown GD, Herre J, Williams DL, Willment JA, Marshall AS, Gordon S. Dectin-1, beta-glukanların biyolojik etkilerine aracılık eder. *J Exp Med* 2003;197:1119-24.
- Doğal Biyolojik Tepki Değiştiriciler Olarak Vetvicka V. β -Glukanlar. *Yeni York: Nova Biyomedikal*; 2013.
- Vetvicka V, Vetvickova J. Mayadan üretilen beta-glukanların kan kolesterolü ve makrofaj işlevselliği üzerindeki etkileri. *J Immunotoksikol* 2009;6:30-5.
- Vetvicka V, Vancikova Z. Ağızdan verilen birkaç β -glukanın anti-stres etkisi. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Çek Cumhuriyeti* 2010;154:235-8.
- Richter J, Svozil V, Král V, Rajnohová Dobiášová L, Stiborová I, Vetvicka V. Çocuklarda mayadan üretilen β -(1,3) glukanın klinik denemeleri: Etkiler doğuştan gelen bağışıklık üzerinde. *Ann Transl Med* 2014;2:15.
- Vetvicka V, Baigorri R, Zamarreño AM, Garcia-Mina JM, Yvin JC. Glukan ve hümkik asit: Bağışıklık sistemi üzerinde sinerjik etkiler. *J Med Gıda* 2010;13:863-9.
- Uskokovic A, Mihailovic M, Dinic S, Jovanovic AJ, Grdovic N, Markovic J, et al. β -glukanla zenginleştirilmiş bir ekstraktın uygulanması, streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda faydalı hepatik antioksidan ve anti-inflamatuar mekanizmaları aktive eder. *J İşlevli Gıdalar* 2013;5:1966-74.
- [PMC ücretsiz makale] [PubMed] 19. Keles ON, Can S, Cıgır G, Çolak S, Erol HS, Arakas N, et al. β f,3-(D)-glukanın sıçanlarda bortezomib kaynaklı karaciğer hasarı üzerindeki hepatoprotektif etkileri. *Kafkas Üniv Vet Fakül Derg* 2014;20:929-38.
- Vetvicka V, Garcia-Mina JM, Proctor M, Yvin JC. Deneysel karaciğer hasarına karşı hepatoproteksiyonda hümkik asit ve glukanın sinerjistik etkileri. *Austin J Clin Pathol* 2014;1:4.
- [PMC ücretsiz makale] [PubMed] 21. Olleros ML, Vesin D, Fotio AL, James-Raber ML, Tuzin S, Szymkowski DE, et al. Çözünür TNF, ancak membran TNF değil, LPS ile indüklenen hepatitte kritiktir. *J Hepatol* 2010;53:1059-68.
- Park HJ, Lee SJ, Song Y, Jang SH, Ko YG, Kang SN ve diğerleri. *Schisandra chinensis*, sıçanlarda alkolün neden olduğu yağlı karaciğer hastalığını önler. *J Med Gıda* 2014;17:103-10.
- Ferreira EA, Gris EF, Felipe KB, Correia JF, Cargnini-Ferreira E, Wilhelm Filho D, et al. *Myrcia multiflora* kaynaklı floroasetofenon farelerinde CCl(4) ile indüklenen karaciğer hasarında güçlü hepatoprotektif etki . *Libya J Med* 2010 8;5.
- Fuentes M, Olaetxea M, Baigorri R, Zamarreño MA, Etienne P, Laine P, et al. Hümkik bazlı yapılarda Fe(III) ve Cu(II) kompleksleşmesinde yer alan ana bağlanma bölgeleri. *J Geochem Keşfi* 2013;129:14-7.
- Prasanna GS, Purnima A. *Trichilla connaroides* yaprak ekstraktının hiperkolesterolemik kaynaklı oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkisi. *Int J Pharmacol* 2011;6:106-12.
- Yadav D, Herten HI, Schweitzer P, Norkus EP, Pitchumoni CS. Kronik hepatit C hastalarında serum ve karaciğer mikro besin antioksidanları ve serum oksidatif stresi. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2634-9.
- Tuma DJ, Casey CA. Alkol parçalanmasının tehlikeli yeni ürünleri - eklentilere odaklanın. *Alkol Res Sağlık* 2003;27:285-90.
- Zimmerman, H. Kimyasal karaciğer hasarı ve tespiti. İçinde: Plaa RO, Hewitt W, editörler. *Karaciğer Toksikolojisi*. New York: Kuzgun Basını; 1982. s. 1-45.
- Brautbar N, Williams J. Endüstriyel solventler ve karaciğer toksisitesi: Risk değerlendirmesi, risk faktörleri ve mekanizmalar. *Int J Hyg Çevre Sağlığı* 2002;205:479-91.
- Nworu CS, Ihim SA, Ugwu LE, Laiyemo KA, Akah PA. Sıçanlarda kimyasal olarak indüklenen organ toksisitesinde Nijerya yerel kral yumru istiridyeye mantarı *Pleurotus tuberregium*'un (daha yüksek Basidiomycetes) hepatö- ve nefroprotektif aktiviteleri . *Int J Med Mantarları* 2014;16:305-18.
- Ker YB, Peng CC, Chang WL, Chyau CC, Peng RY. *Antrodia cinnamomea mycelia*'dan izole edilen glikoprotein antrodan'ın hepatoprotektif biyoaktivitesi . *PLoS Bir* 2014;9:e93191.
- You S, Hu X, Zhao Q, Chen X, Xu C. Yulaf β -glukanı, farelerde lipopolisakarit kaynaklı alkolsüz steatohepatiti inhibe eder. *Yiyecek İşlevi* 2013;4:1360-8.
- Aydoğan MS, Erdoğan MA, Polat A, Yücel A, Özgül U, Parlakpınar H, et al. Sıçanlarda karaciğer hasarına karşı melatonin ve β -d-glukanın koruyucu etkileri - karşılaştırmalı bir çalışma. *Adv Clin Exp Med* 2013;22:621-7.
- Vetvicka V, Garcia-Mina JM, Proctor M, Yvin JC. Hümkik Asit ve glukan: Karbon tetrakloridin neden olduğu karaciğer hasarına karşı koruma. *J Med Gıda* 2015;18:572-7.
- Kofuji K, Aoki A, Tsubaki K, Konishi M, Isobe T, Murata Y. Antioksidan aktivite of β -Glucan. *ISRN Pharm* 2012;2012:125864.
- Graf E. Ferulik asidin antioksidan potansiyeli. *Free Radic Biol Med* 1992;13:435-48.

37. Lukivskaya OY, Naruta E, Sadovnichy V, Kirko S, Buko VU. Hodan yağı ile deneysel etanol kaynaklı karaciğer steatozunun tersine çevrilmesi. *Fitother Res* 2012;26:1626-31.
38. Clawson GA. Karbon tetraklorür hepatotoksitesinin mekanizmaları. *Pathol Immunopathol Res* 1989;8:104-12.
39. Rees KR, Spector WG. Fenegan kullanımıyla gösterildiği gibi, karbon tetraklorüre bağlı karaciğer hücresi hasarının tersine çevrilebilir doğası. *Doğa* 1961;190:821-2.

© SAGEYA. Bu, herhangi bir ortamda sınırsız, ticari olmayan kullanıma, dağıtım ve çoğaltmaya izin veren Creative Commons Ticari Olmayan Atıf Lisansı (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) koşulları altında lisanslanan açık erişimli bir makaledir. , çalışmaya uygun şekilde atıfta bulunulması koşuluyla.

Destek Kaynağı: Yok, Çıkar Çatışması: Açıklanmadı.