

Karaciğer Fibrozisi: Antifibrotik Etki Gösteren Besinler ve Besin Bileşenleri

Tuğçe ÖZLÜ¹, Şule AKTAÇ²

Marmara Üniversitesi ¹Gastroenteroloji Enstitüsü, İstanbul

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ²Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, herhangi bir inflamasyon bulgusu olmayan basit steatozdan steatohepatit, belirgin fibrozis ve siroza kadar uzanan geniş spektrumlu bir kronik karaciğer hastalığıdır (1,2). Küresel prevalansı yaklaşık %25 olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tek ve basit bir patogenetik süreç içerisinde açıklanması mümkün olmamakla birlikte en önemli faktör obeziteye bağlı insülin direncidir. İnsülin direncine ek olarak; oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, sitokin regülasyonundaki anomaliler steatoza sebep olarak ilerleyen karaciğer hasarı oluşturur. Hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, tip 2 diyabet, uyku apnesi, pozitif aile öyküsü, beyaz ırk ve sedanter yaşam tarzı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için önemli risk faktörleridir (1,3).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatoz ve non-alkolik steatohepatit (NASH) olmak üzere iki alt gruptan oluşmaktadır. Basit steatozda yağlanma görülürken iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır. Yağlanma ile birlikte nekroinflamasyonun varlığı ile gelişen non-alkolik steatohepatit hastalığında ise fibrozis bulgusu görülmektedir. Karaciğerin fibrozisi karaciğerde hasar oluşturan tekrarlayıcı veya kronik uyarılara bağlı olarak sekonder gelişen, bağ dokusunun progresif birikimiyle sonuçlanan “yara iyileşme benzeri” karmaşık

ve dinamik bir süreçtir. Fibrozis tedavi edilmediği takdirde, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, karaciğer hasarının nedeni ortadan kaldırıldığında fibrotik karaciğerin normale döndüğü gösterilmiştir (4).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde metabolik sendrom, insülin direnci gibi eşlik eden metabolik bozuklukların tedavisini sağlamak, beslenme ve fiziksel aktivite programlarıyla hastaları ideal ağırlıklarına indirmek amaçlanmaktadır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde vücut ağırlığı kaybını sağlamaya ve fiziksel aktiviteyi arttırmayı amaçlayan yaşam tarzı modifikasyonlarını, insülin duyarlılığını arttırmaya yönelik tiazolidinedionlar gibi ilaçların ve E vitamini gibi antioksidanların kullanımını önermektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında sıklıkla görülen oksidatif stresin azaltılması için beslenme tedavisine antioksidanlar ile antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sebebiyle antifibrotik etki gösteren besin ve besin bileşenlerinin eklenmesi de potansiyel bir tedavi yaklaşımı olmaya başlamıştır (3,5).

Bu derlemenin amacı, besinlerin ve besin bileşenlerinin karaciğer fibrozisinin önlenmesi ve/veya tedavisindeki olası etkilerini incelemektir.

KARACİĞERDE FİBROZİS NASIL GELİŞİR?

Karaciğerin fibrozisi karaciğerde hasar oluşturan tekrarlayıcı veya kronik uyarılara sekonder olarak gelişen, bağ dokusunun progresif birikimiyle sonuçlanan “yara iyileşme benzeri” karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Fibrotik süreçte birçok hücre tipi ve faktörler rol oynamaktadır (4). Karaciğer fibrozisine neden olan faktörler konjenital ve kazanılmış olmak üzere iki ana başlıkta incelenmektedir. α -1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, hemakromatozise bağlı olarak gelişen konjenital fibrozis çok nadir görülmekle birlikte daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Kazanılmış fibrozis ise, bir dizi patojen ve toksik faktöre değişen seviyelerde maruz kalma sonucunda ortaya çıkmaktadır. Örneğin; uzun süreli aşırı alkol tüketimi, hepatit B ve C, kolestaz, demir veya bakır birikimi ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı bunlar arasında sayılabilmektedir (6-8).

Karaciğerin hücresel yapısının yaklaşık %70’ini hepatositler, %30’unu ise parankim dışı hücreler oluşturmaktadır. Parankim dışı hücre topluluğunun büyük kısmı ise endotelial hücreler (%70), Kupffer hücreleri (%20) ve karaciğer yıldız hücrelerinden (%10) meydana gelmektedir. Normalde vitamin A depolayan, bazal membran tipi gözenekli matriks sentezleyen ve ekstrasellüler matriks (ESM)’in başlıca üretim yeri olan karaciğer yıldız hücreler fibrozisin temel düzenleyicisidir. Bu hücreler arasındaki etkileşim ise dönüştürücü büyüme faktörü [transforming growth factor (TGF)]- β ’nin başlıca rol oynadığı bir takım kimyasal mediyatörler tarafından tetiklenmekte ve kolaylaştırılmaktadır (6).

Fibrozis gelişiminde önemli bir yeri olan lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres ile hücre nekrozu ve apoptoz gelişmekte, dev mitokondriler oluşmakta, bazı toksin ve sitokinler açığa çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonu ile oluşan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA), karaciğer yıldız hücrelerini aktive ederek, Mallory cisimciği oluşumuna, nötrofil kemotaksisine, kollajen üretimine ve fibrozise yol açmaktadır. Malondialdehit ayrıca tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-8 gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden nükleer faktör kappa beta (NF κ B)’yi aktive ederek inflamasyona katkıda bulunmaktadır. ESM’in aşırı yapımı, perisinüzoidal bölgede kollajenler (I, III ve IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hyalüronik asit, proteoglikanlar gibi moleküllerin yoğunlaşması ve skar dokusunun oluşma süreci karaciğer fibrozisini oluşturmaktadır (9-12).

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI, FİBROZİS ve BESLENME

Fibrozisin de eşlik edebildiği non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için geliştirilmiş bir ilaç tedavisi bulunmadığından bu hastalarda kişiye en uygun beslenme programları ve fiziksel aktivite ile ağırlık kaybının sağlanması en etkili tedavi yöntemidir. Özellikle ideal vücut ağırlığının %30’unun üzerinde olan hastalarda vücut ağırlık kaybı; haftada 0,5-1 kg olacak şekilde önerilmektedir. Hızlı ve kontrolsüz ağırlık kaybı, serbest yağ asitlerinin karaciğere akışını arttırabilir ve hepatik steatoz azalırken lipid peroksidasyonunun artışı gibi kötü seyreden prognoza neden olabilmektedir (1).

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği, Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği ve Avrupa Obezite Çalışmaları Birliği’nin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için 2016 yılında hazırladığı klinik uygulama kılavuzu verileri, fazla kilolu ve obez olan hastaların vücut ağırlığının %7-10’luk kaybının hedeflenmesini önermektedir. Akdeniz diyeti non-alkolik yağlı karaciğer hastaları için sıklıkla önerilen bir diyet planıdır, kılavuza göre de diyetin makro besin ögesi bileşiminin Akdeniz diyetine göre ayarlanması B kanıt düzeyinde verilmiştir. Beslenme düzeninde orta-yüksek karbonhidrat alımı ile karbonhidrat kaynaklarının meyveler, sebzeler, tam tahıllar, baklagiller ve glisemik indeksi düşük ve posa içeriği yüksek besinlerin olması ve düşük-orta yağ alımı önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişme riskini ve TNF- α üretimini önleyici etkileri sebebiyle tekli doymamış yağ asitlerine yer verilmeli, yüksek kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşük düzeyleri karaciğer hasarına yol açabildiğinden, kolesterol ve doymuş yağ alımı sınırlandırılmalıdır. İşlenmiş besinler ve yüksek früktoz içeren yiyecek ve içeceklerin sınırlandırılması gerekirken, meyvelerin früktoz kaynağı olması dışında antioksidan, potasyum, su ve lif kaynağı olması sebebiyle önerilen miktarlarda tüketilmesi önerilmektedir (1,13).

2007 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde, non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında takviye kullanımına yönelik yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Amerikan Diyabet Birliği’nin 2013 yılında yayınlanan raporunda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına sıklıkla eşlik eden tip 2 diyabet hastalığında da genel nüfusa yönelik tavsiye edilenin üzerinde mikro besin ögesi alımı önerilmemektedir. Bu bilgilerle birlikte antioksidanların non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında görülen oksidatif stresi önleyebileceği ve beslenme tedavisine eklenen *antifibrotik etki* gösteren ve bu etki-

nin genellikle antioksidan, antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığı besin ve besin bileşenlerinin, basit steatozun ilerleyerek fibrozis oluşmasının önlenmesi ve fibrozisin teda-

vi edilmesinde rol oynadığı bilinmektedir (14). Antifibrotik etki gösteren besinler ve besin bileşenleri, kaynakları ve sağlık üzerine etkileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Antifibrotik etki gösteren besinler ve besin bileşenleri, kaynakları ve sağlık üzerine etkileri

Besin ve Besin Bileşenleri	Kaynakları	Sağlık Etkileri
Yaban mersini (15,16)		Antioksidan etki Antiinflamatuvar etki Antitümör etki
Kahve (17,18)		Kanser, kalp damar hastalıkları, Parkinson, depresyon gibi hastalıklara karşı koruyucu etki Antioksidan etki
Astaksantin (19)	Somon Kırmızı alabalık Karides Yengeç Istakoz	Antioksidan etki Sağlıklı büyüme ve üremenin devamı
Kuersetin (20,21)	Turpgiller Üzüm Elma Domates Yaban mersini Soğan	Osteoporoz, belirli kanser türleri, pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklara ve yaşlanmaya karşı koruyucu etki Antioksidan etki Antiinflamatuvar etki
Silimarin (22,23)	Devedikeni bitkisi	Antiinflamatuvar etki Antioksidan etki
Epigallokateşin - 3 gallat (21,24)	Yeşil çay Böğürtlen Çikolata Kırmızı şarap	Antioksidan etki Antikarsinojenik etki Antihipertansif etki
Kurkumin (21,25)	Zerdeçal	Antikarsinojenik etki Antimikrobiyal etki Antiviral etki Antioksidan etki Antiinflamatuvar etki
E vitamini (26)	Yağlı tohumlar ve yağlar Yeşil yapraklı bitkiler Kuru baklagiller	Antioksidan etki Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi Kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi Alzheimer gibi nörolojik hastalıklara karşı koruyucu etki
C vitamini (26)	Maydanoz Yeşil sivri biber Turunçgiller Kuşburnu	Antioksidan etki Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi Kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi Demir, kalsiyum, folik asit gibi besin öğelerinin vücutta kullanımı Kollajen sentezi
D vitamini (27-29)	Güneş ışığı Somon, uskumru, sardalya gibi yağlı balıklar Yumurta sarısı	Kalsiyum ve kemik homeostazı Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi Antiinflamatuvar etki
Resveratrol (30,31)	Üzüm Yer fıstığı Kırmızı şarap	Lipit metabolizmasının modülasyonu Düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunun inhibisyonu Antiinflamatuvar etki Antikarsinojenik etki

ANTİFİBROTİK ETKİNİN ALTINDA YATAN POTANSİYEL MEKANİZMALAR

Astaksantin, kuersetin ve resveratrolün karaciğer fibrozlu fareler üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda TGF- β 1 sinyalizasyonunu bloke ederek TGF- β 1, kolajen tip 1 (Col-1) gibi profibrotik moleküllerin gen ekspresyonunda azalma sağladığı ve karaciğer yıldız hücreleri inaktive ederek anti-fibrotik etki gösterdiği bulunmuştur (32-34).

Hernandez-Ortega ve arkadaşları (2012) ile Shen ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmalarda astaksantin ve kuersetinin karaciğer fibrozlu farelerin diyetlerine eklenmesiyle alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi hepatik belirteç düzeylerinde azalma sağlandığı saptanmıştır (33,35).

Karaciğer fibrozlu farelerde kuersetin, silimarin, E vitamini, C vitamini, yaban mersini suyu ve kahve alımının katalaz, süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz gibi enzim aktivitelerini arttırdığı bulunmuştur. Enzim aktivitelerindeki artışa ek olarak hepatik hidroksiprolin düzeylerini ve malondialdehid aktivitesini azaltarak karaciğer fibrozisini önlediği belirlenmiştir (15,18,33,36-39).

Astaksantin, kuersetin, kurkuminin karaciğer fibrozlu farelerin serum ve karaciğer TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflatuvar sitokin düzeylerini azaltması ve antifibrotik etkileri antiinflatuvar kapasiteleriyle ilişkilendirilmiştir. Fibrotik farelerde diyetle alınan kurkumin monosit kemoatraktan protein-1 düzeylerini azaltmıştır. D vitamini eksikliğiyle karaciğer fibrozlu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, D vitamini eksikliğinin IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerini belirgin olarak yükselttiği, inflamasyon ve karaciğer fibrozunu arttırdığını göstermektedir (33,40-44). Kahve tüketiminin karaciğer fibrozuna etkisini inceleyen 2015 yılında yayınlanan meta-analiz çalışmasının sonuçları, kahvenin karaciğerdeki proinflatuvar ve inflamatuvar sitokin düzeylerini ve karaciğerdeki oksidatif stresi azaltarak karaciğer hasarını önlediğini göstermiştir (45).

KAYNAKLAR

1. Güngör H, Türker PF. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve tıbbi beslenme. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:296-304.
2. Yaunossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alkoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64: 73-84.

Fibrotik farelerde epigallokateşin-3-gallat'ın α -düz kas anti-koru (α -SMA) ve kollajen Tip 1 Alfa 1 (COL1A1) gibi fibrotik genlerin ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur. Ayrıca kurkuminin de karaciğer yıldız hücrelerin aktivasyon belirteçleri olan α -SMA ve COL1A1 gen ekspresyonlarını azaltıp, karaciğer yıldız hücrelerinin inaktivasyonunu uyardığı ve böylelikle karaciğer fibrozunu önlediği belirlenmiştir (46-48).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar astaksantin, kuersetin, silimarinin kollajenin ana bileşeni olan hidroksiprolin düzeyleri ile hepatik kollajen birikimini azaltarak karaciğer fibrozisini önlediğini göstermiştir (33,35,36,49). D vitamini TIMP-1 protein düzeylerini azalttığı ve böylece kollajen birikimini engelleyebildiği gösterilmiştir (50,51). Shin ve arkadaşlarının (2010) yaptıkları bir çalışmada, karaciğer fibrozlu farelerde kahve tüketimiyle karaciğerde katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitesi artarken hidroksiprolin birikiminin azaldığı belirlenmiştir (39).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiş ve ilerleyen yıllarda da sıklığının giderek artması beklenmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının bir alt grubu olan non-alkolik steatohepatitte görülen yara iyileşmesi benzeri karmaşık bir süreç olan karaciğer fibrozisi tedavi edilmediği takdirde siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir. Beslenme ve fiziksel aktivite programlarıyla hastaları ideal ağırlıklarına ulaştırmak non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisi ve önlenmesinde şuan için en etkili yöntem olarak görülmektedir. Beslenme tedavisine eklenen astaksantin, kurkumin, silimarin, D vitamini, E vitamini, C vitamini, resveratrol, kuersetin, epigallokateşin-3-gallat, yaban mersini, kahve gibi besin ve besin bileşenlerinin antifibrotik özellikleriyle fibrozisin önlenmesinde etkili oldukları bulunmuştur. Sonuç olarak, bu besinlerin ve besin bileşenlerinin beslenme tedavisinde yer alması karaciğer fibrozisinin tedavisi ve/veya önlenmesinde etkili olabilmekte ve potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır.

3. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 2011;15:98-106.
4. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014;14:181-94.

5. Ayyıldız F, Ülker İ, Yılmaz B, Çakır Y, Akbulut G. Karaciğer hastalıkları ve beslenme. Gamze Akbulut (Ed.), In: Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi Ankara, Nobel Tıp 2017;185-269.
6. Kayadibi H, Sertoğlu E. Karaciğer fibrozisinin invaziv olmayan dolaylı biyokimyasal belirteçleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2014;23:427-42.
7. Baranova A, Lal P, Birerdinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterol. 2011;11:91
8. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005;115:209-18.
9. Saka M, Kösele E, Metin S. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve beslenme tedavisi. In: Emel Tüfekçi Alphan (Ed.), Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Ankara, Hatiboğlu 2014;541-639.
10. Jansen PLM. Non-alcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1079-85.
11. Combettes L, Dumont M, Berthron B, Erlinger S, Claret M. Release of calcium from endoplasmic reticulum by bile acids in rat liver cells. J Biol Chem 1988;263:2299-303.
12. Savaş CM. Hepatik fibrozisin patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:5-10.
13. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.
14. Conlon AB, Beasley JM, Aebersold K, et al. Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nutrients 2013;5:4093-114.
15. Wang Y, Cheng M, Zhang BF, et al. Dietary supplementation of blueberry juice enhances hepatic expression of metallothionein and attenuates liver fibrosis in rats. PLoS One 2013;8:e58659.
16. Wang YP, Cheng ML, Zhang BF, et al. Effects of blueberry on hepatic fibrosis and transcription factor Nrf2 in rats. World J Gastroenterol 2010;16:2657-63.
17. Khalaf N, White D, Kanwal F, et al. Coffee and caffeine are associated with decreased risk of advanced hepatic fibrosis among patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1521-31.
18. Shi H, Dong L, Zhang Y, et al. Protective effect of a coffee preparation (Nescafe pure) against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. Clin Nutr 2010;29:399-405.
19. Higuera-Ciagara I, Felix-Valenzuela L, Goycoolea F. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. Crit Rev Food Sci Nutr 2006;46:185-96.
20. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. Eur J Pharmacol 2008;585:325-37.
21. Yalçın AS, Yılmaz AM, Altundağ EM, Koçtürk S. Kurkumin, kuersetin ve çay kateşinlerinin anti-kanser etkileri. Marmara Pharm J 2017;21:19-29.
22. Sokar SS, El-Sayad ME, Ghoneim ME, Shebl AM. Combination of Sitagliptin and Silymarin ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. Biomed Pharmacother 2017;89:98-107.
23. El-Lakkany NM, Hammam OA, El-Maadawy WH, et al. Anti-inflammatory/anti-fibrotic effects of the hepatoprotective silymarin and the schistosomicide praziquantel against Schistosoma mansoni-induced liver fibrosis. Parasit Vectors 2012;5:9.
24. Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea--a review. J Am Coll Nutr 2006;25:79-99.
25. Yao QY, Xu BL, Wang JY, et al. Inhibition by curcumin of multiple sites of the transforming growth factor-beta1 signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. BMC Complement Altern Med 2012;12:156.
26. Baysal A. Beslenme. Hatiboğlu Yayınları, Ankara, 14. baskı. 2012;184-241.
27. Özgelik D, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özkara A. D Vitamini. Turk Med J 2012;6:61-7.
28. Terrier B, Carrat F, Geri G, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. J Hepatol 2011;55:756-61.
29. Ko BJ, Kim YS, Kim SG, et al. Relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and liver fibrosis as assessed by transient elastography in patients with chronic liver disease. Gut Liver 2016;10:818-25.
30. Çaylak B, Çetinkaya N, Yücel U. Cabernet sauvignon ve Merlot şaraplarının resveratrol düzeyleri ve ekolojik koşulların etkileri. Gıda 20**,**.***
31. Fremont L. Biological effects of resveratrol. Life Sci 2000;66:663-73.
32. Yang Y, Kim B, Park YK, Koo SI, Lee JY. Astaxanthin prevents TGF-beta1-induced profibrogenic gene expression by inhibiting Smad3 activation in hepatic stellate cells. Biochim Biophys Acta 2015;1850:178-85.
33. Hernandez-Ortega LD, Alcantar-Diaz BE, Ruiz-Corro LA, et al. Quercetin improves hepatic fibrosis reducing hepatic stellate cells and regulating pro-fibrogenic/anti-fibrogenic molecules balance. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1865-72.
34. Chavez E, Reyes-Gordillo K, Segovia J, et al. Resveratrol prevents fibrosis, NF-kappaB activation and TGF-beta increases induced by chronic CCl4 treatment in rats. J Appl Toxicol 2008;28:35-43.
35. Shen M, Chen K, Lu J, et al. Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF-beta1 expression and autophagy. Mediators Inflamm 2014;2014:954502.
36. Tzeng JI, Chen MF, Chung HH, Cheng JT. Silymarin decreases connective tissue growth factor to improve liver fibrosis in rats treated with carbon tetrachloride. Phytother Res 2013;27:1023-8
37. Prathibha P, Rejitha S, Harikrishnan R, et al. Additive effect of alpha-tocopherol and ascorbic acid in combating ethanol-induced hepatic fibrosis. Redox Rep 2013;18:36-46.
38. Esposito F, Morisco F, Verde V, et al. Moderate coffee consumption increases plasma glutathione but not homocysteine in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:595-601.
39. Shin JW, Wang JH, Kang JK, Son CG. Experimental evidence for the protective effects of coffee against liver fibrosis in SD rats. J Sci Food Agric 2010;90:450-5.
40. Ni Y, Nagashimada M, Zhuge F, et al. Astaxanthin prevents and reverses diet-induced insulin resistance and steatohepatitis in mice: A comparison with vitamin E. Sci Rep 2015;5:17192.
41. Huang R, Liu Y, Xiong Y, et al. Curcumin protects against liver fibrosis by attenuating infiltration of Gr1hi monocytes through inhibition of monocyte chemoattractant protein-1. Discov Med 2016;21:447-57.
42. Cai Y, Lu D, Zou Y, et al. Curcumin protects against intestinal origin endotoxemia in rat liver cirrhosis by targeting PCSK9. J Food Sci 2017;82:772-80.
43. Yang Y, Bae M, Park YK, et al. Histone deacetylase 9 plays a role in the antifibrogenic effect of astaxanthin in hepatic stellate cells. J Nutr Biochem 2017;40:172-7.
44. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. Hepatology 2012;55:1103-11.
45. Liu F, Wang X, Wu G, et al. Coffee consumption decreases risks for hepatic fibrosis and cirrhosis: A meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0142457.

46. Ding Y, Sun X, Chen Y, et al. Epigallocatechin gallate attenuated non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Eur J Pharmacol* 2015;761:405-12.
47. Rivera-Espinoza Y, Muriel P. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. *Liver Int* 2009;29:1457-66.
48. Jin H, Lian N, Zhang F, et al. Activation of PPARgamma/P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence. *Cell Death Dis* 2016;7:e2189.
49. Kim M, Yang SG, Kim JM, et al. Silymarin suppresses hepatic stellate cell activation in a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis: analysis of isolated hepatic stellate cells. *Int J Mol Med* 2012;30:473-9.
50. Neeman R, Abramovitch S, Sharvit E, et al. Vitamin D and S-farnesylthiosalicylic acid have a synergistic effect on hepatic stellate cells proliferation. *Dig Dis Sci* 2014;59:2462-9.
51. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;308:G112-20.



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)

Hayat, hiç teşekkür etmeden alınır, gelişi güzel kullanılır, farkında olmadan yitirilir.