

2016

YÜKSEK LİSANS

FİZYOLOJİ

Suna DEMİRTAŞ



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
FİZ-2016-0001

**TNBS İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT  
MODELİNDE DEKSPANTENOL'ÜN ETKİSİ**

Suna DEMİRTAŞ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Yüksel YILDIZ

AYDIN-2016

**T.C.**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FİZYOLOJİ (TIP) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TNBS İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT**  
**MODELİNDE DEKSPANTENOL'ÜN ETKİSİ**

**Suna DEMİRTAŞ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç.Dr. Yüksel YILDIZ**

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-15017 proje numarası ile desteklenmiştir

**AYDIN-2016**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Suna DEMİRTAŞ tarafından hazırlanan “TNBS ile Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Dekspantenol’ün Etkisi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15 / 01 /2016

Ünvanı, Adı Soyadı	Üniversite	İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Yüksel YILDIZ	ADÜ Tıp Fakültesi	
Üye : Prof. Dr. Rauf Onur EK	ADÜ Tıp Fakültesi	
Üye : Yrd. Doç. Dr. Onur ELMAS	MUĞLA Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi	

### ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün .....tarih ve .....sayılı oturumunda alınan .....nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında deneyimlerini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen, yardımlarıyla bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Yüksel YILDIZ'a teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmalarım ve eğitimim esnasındaki tüm katkılarından dolayı başta ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Rauf Onur Ek'e ve Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan CESUR'a, ADÜ Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kemal ERGİN'e, ADÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a ve Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İmran KURT ÖMÜRLÜ'ye ve çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araş. Gör. Ferhat ŞİRİNYILDIZ'a ve Yüksek Lisans Öğrencisi Pınar CENİK arkadaşşıma teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR .....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
RESİMLER DİZİNİ .....	x
EKLER DİZİNİ .....	xi
ÖZET .....	xii
ABSTRACT .....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) .....	3
2.1.1. Crohn Hastalığı.....	3
2.1.2. Ülseratif Kolit.....	4
2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji .....	6
2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Klinik .....	8
2.4. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Patogenez.....	9
2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tedavi .....	13
2.5.1. Aminosalisilatlar.....	14
2.5.2. Kortikosteroidler.....	14
2.5.3. İmmünmodülatör (İmmünosupresif) ilaçlar .....	14
2.5.4. Antibiyotikler .....	15
2.5.5. Nutrisyonel tedavi .....	15
2.5.6. Cerrahi Tedavi .....	15
2.6. Deneysel Kolit Modelleri .....	15
2.6.1 Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) Kolit Modeli .....	16

2.7. Serbest Radikaller.....	17
2.7.1 Serbest Radikal Çeşitleri .....	18
2.7.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri .....	20
2.7.3. Protein ve Nükleik Asitlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler.....	21
2.7.4. Serbest Radikallerin Antimikrobiyal Aktivitede Etkisi .....	21
2.7.5. Serbest Radikallerin İBH Patogenezinde Rolü.....	23
2.8. Vücudun Antioksidan Mekanizması .....	24
2.8.1. Glutasyon (GSH) .....	25
2.8.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) .....	26
2.8.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) .....	27
2.8.4. Glutasyon Redüktaz (GR).....	27
2.8.5. Katalaz (CAT) .....	28
2.8.6. Glutasyon-S-transferaz (GST) .....	28
2.8.7. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz .....	28
2.9. Dekspantenol (DXP: Dexpanthenol).....	29
2.9.1. Pantotenik Asit .....	30
2.9.2. Dermatolojik Etkileri.....	31
2.9.3. Hiperlipidemide Etkileri:.....	33
2.9.4. Radioprotektif ve adaptojen etkileri: .....	33
2.9.5. Emilimi .....	33
2.9.6. Kullanım Şekli ve Dozaj .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Gereç.....	35
3.1.1. Deney hayvanları .....	35
3.1.2. Deney Grupları .....	35
3.1.3. Kolit Oluşturma .....	36
3.1.4. Kullanılan Kimyasal maddeler ve Kitler .....	36
3.1.5. Kullanılan Cihazlar.....	37

3.2. Yöntem .....	38
3.2.1. Biyokimyasal Analiz .....	38
3.2.1.1. Dokuların Homojenizasyonu .....	38
3.2.1.2. Dokuda Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü.....	38
3.2.1.3. Doku malondialdehid (MDA) ölçümü .....	39
3.2.1.4. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü: .....	40
3.2.1.5. Dokuda Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Ölçümü .....	40
3.2.1.6. Dokuda Katalaz (CAT) aktivitesi ölçümü .....	41
3.3. Histolojik Analiz .....	41
3.3.1. Makroskopik Skorlama.....	42
3.3.2. Histolojik (Mikroskopik) Skorlama.....	42
3.4. İstatistiksel Analiz .....	42
4. BULGULAR .....	43
4.1. Biyokimyasal Bulgular .....	43
4.2. Makroskopik Skorlama.....	46
4.3. Histolojik Bulgular .....	47
4.3.1. Histolojik (Mikroskopik) Skorlama.....	47
4.4. Histolojik Sonuçlar .....	48
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR.....	58
EKLER .....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	75

## KISALTMALAR

<b>6-MP</b>	: 6- Merkaptopurin
<b>AA</b>	: Asetik asit
<b>ASA</b>	: Aminosalisilatlar
<b>AZA</b>	: Azatioprin
<b>CAPE</b>	: Caffeic Acid Phenethyl Ester
<b>CARD-15</b>	: Caspase recruitment domain-containing protein 15
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CH</b>	: Chron hastalığı
<b>CSA</b>	: Siklosporin
<b>DDS</b>	: Dekstran Sodyum Sülfat
<b>DNCB</b>	: Dinitroklorobenzen
<b>DXP</b>	: Dekspantenol
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GR</b>	: Glutasyon Redüktaz
<b>GSH</b>	: Redükte Glutasyon
<b>GSH-PX</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>GSSG</b>	: Okside Glutasyon
<b>GST</b>	: Glutasyon-S-transferaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Hidroperoksil radikali
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik asit
<b>IL-2</b>	: İnterlökin-2
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
<b>LPO</b>	: Lipid Peroksidasyonu



<b>MDA</b>	: Malonildialdehit
<b>MTX</b>	: Metotrexat
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NO·</b>	: Nitrikoksit radikali
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Nitronyum iyonu
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Azot dioksit
<b>NOD2</b>	: Nucleotide-binding oligomerzation domain-containing protein 2
<b>O<sub>2</sub><sup>· -</sup></b>	: Süperoksit anyon radikali
<b>OH<sup>-</sup></b>	: Hidroksil radikali
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroksinitrit
<b>PBS</b>	: Fosfat Tamponu (Phosphate buffer saline)
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>RO</b>	: Alkoksil radikali
<b>ROM</b>	: Reaktif oksijen metabolitleri
<b>ROO</b>	: Peroksil radikali
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>TNBS</b>	: Trinitrobenzen sülfonik asid
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör- alfa
<b>ÜK</b>	: Ülseratif Kolit

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Ülseratif kolitte tutulum yerleri ve isimlendirilmesi .....	5
<b>Tablo 2.</b> Ülseratif kolitte Truelove ve Witts Klinik aktivite kriterleri .....	6
<b>Tablo 3.</b> Ülseratif kolit ve crohn hastalığı arasındaki farklar .....	9
<b>Tablo 4.</b> Kolon mukozasının makroskopik skora kriterleri .....	42
<b>Tablo 5.</b> Kolon mukozasının mikroskopik skora kriterleri .....	42
<b>Tablo 6.</b> Doku MPO, MDA, GSH-PX, CAT, SOD seviyeleri ile Histoloji skorundaki değişiklikler.....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İBH patogenezi .....	10
Şekil 2. İBH etiyojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri.....	11
Şekil 3. MPO' nun etki mekanizması .....	23
Şekil 4. Oksidatif hasara karşı koruyucu mekanizmalar ve antioksidan sistem.....	25
Şekil 5. Glutatyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü.....	27
Şekil 6. Dekspantenolün yapısal formülü.....	29
Şekil 7. Doku MPO düzeyleri.....	44
Şekil 8. Doku MDA düzeyleri.....	44
Şekil 9. Doku GSH-PX düzeyleri.....	45
Şekil 10. Doku CAT düzeyleri.....	45
Şekil 11. Doku SOD düzeyleri.....	46
Şekil 12. Tedavi grubunda (TNBS+DXP) mikroskopik skorlama.....	48

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Dekspantenol 500 mg/2ml.....	29
<b>Resim 2.</b> Grupların kalın barsak örneklerinin makroskopik görüntüsü.....	47
<b>Resim 3.</b> DXP kontrol grubuna ait dokuların histopatolojik özellikleri.....	49
<b>Resim 4.</b> Sham kontrol grubuna ait dokuların histopatolojik özellikleri.....	49
<b>Resim 5.</b> TNBS grubuna ait dokuların histopatolojik özellikleri.....	50
<b>Resim 6.</b> TNBS+DXP grubuna ait dokuların histopatolojik özellikleri.....	50

## **EKLER DİZİNİ**

<b>EK 1:</b> ADÜ-HADYEK Etik Kurul Onayı.....	74
-----------------------------------------------	----

## ÖZET

### TNBS İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT MODELİNDE DEKSPANTENOL'ÜN ETKİSİ

**Demirtaş S. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2016.**

İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) patogenezinde, oksidatif stres ve inflamasyon önemli risk faktörleridir. Dekspantenol'ün antioksidan ve anti-inflamatuar etkisi üzerine pek çok çalışma yapılmış olsada, ratlarda oluşturulmuş Trinitrobenzen Sülfonik Asid (TNBS) kolit modeli üzerine etkilerinin araştırılması şeklinde gerçekleştirilmiş bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda antioksidan ve anti-inflamatuar mekanizmalar aracılığıyla, dekspantenol'ün (DXP) TNBS koliti üzerindeki etkileri araştırıldı.

Araştırmada, ağırlıkları 200-250g arasında değişen toplam 30 Wistar türü sıçan, DXP kontrol (n=6), Sham kontrol (n=8), TNBS (n=8), TNBS+DXP (n=8) olmak üzere 4 deney grubuna ayrıldı. Sham grubuna serum fizyolojik, TNBS grubuna da TNBS kanülle intrarektal olarak anestezi altında verildi. DXP kontrol grubuna kolit yapılmadan, TNBS+DXP grubuna da kolit sonrası 3 gün boyunca 500 mg/kg dozunda DXP intraperitoneal olarak verildi. Kolit, 24 saat aç bırakılmış ve barsakları boşaltılmış ratlara, 8 cm uzunluğundaki bir kanülle anal orifisten % 37'lik etanol içinde çözülmüş 25 mg 2,4,6-trinitrobenzen sülfonik asid (TNBS) verilmesiyle gerçekleştirildi. Kolit oluşturulduktan sonraki 4. gün hayvanlar sakrifiye edildi ve 10 cm'lik kolon segmenti çıkartıldı. Longitudinal olarak ikiye ayrılan kolon segmentleri biyokimyasal ve histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Sonuçların istatistiksel analizi SPSS programı kullanılarak yapıldı.

Dekspantenol, histolojik skorlama ile belirlendiği gibi kolon doku hasarında belirgin azalmaya neden oldu ( $p<0,05$ ). Doku malondialdehid (MDA) seviyeleri TNBS grubunda, Sham ve TNBS + DXP grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ). Bu değerler, DXP ile tedavi edilen ratlarda anlamlı derecede azaldı ( $p<0,05$ ). Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitesi TNBS grubunda DXP kontrol ve TNBS+DXP gruplarına göre, Süperoksid dismutaz (SOD) enzim aktivitesi ise TNBS grubunda Sham kontrol ve TNBS+DXP gruplarına göre düşüktü. DXP tedavisi ile her iki antioksidan enzim aktivitesi de TNBS grubuna göre artış gösterdi. Fakat bu artış GSH-Px'de anlamlı iken ( $p<0,05$ ),

SOD aktivitesinde değildi ( $p>0,05$ ). Katalaz (CAT) enzim aktivisinde ise gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Ayrıca DXP tedavisi, kolit sonrası kolon dokusunda meydana gelen myeloperoksidaz (MPO) aktivite artışını da azalttı. Fakat bu etki yakın olmasına rağmen anlamlı seviyelere ulaşmadı ( $p>0,05$ ).

Dekspantenol antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip gözükmektedir. DXP ile tedavi, ratlarda TNBS ile oluşturulan kolitte kolon doku hasarını azaltma potansiyeli taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-inflamatuar, antioksidan, dekspantenol, inflamatuvar barsak hastalıkları, kolit.

## ABSTRACT

**Demirtas S. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Physiology (Medicine) Graduate Program, Master Thesis, Aydın, 2015**

Oxidative stress and inflammation are considerable risk factors in the in pathogenesis of inflammatory bowell disease (IBD). Although many studies have done on the effects of anti-inflamatory and antioxidant of dexpanthenol, it has not observed in the form of a study that conducted to investigate the effects of Trinitrobenzen Sulfonic Asid (TNBS)-induced colitis model in the rats. In accordance with this information, it is intended to invastigate the effects of dexhpanthenol through the antioxidant and anti-inflammatory mechanisms in TNBS-induced colitis.

In the research, for a total of 30 rats which weights ranging from 200-250 g, divide into 4 experimental groups as DXP control (n=6), Sham control (n=8), TNBS (n=8), and TNBS+DXP (n=8). Saline was given to the Sham group and TNBS was given to the colitis group with canula as intrarectal under anesthesia. DXP was given to the DXP group without create colitis and given to the colitis group 3 days at a dose of 500 mg/kg intraperitoneally. After fasting the animals overnight and emptying the colons on the morning of experiment, inflammation was induced in the colon by the intrarectal administration of 0,8 ml of a 25 mg 2,4,6-trinitrobenzen sulfonic acid (TNBS) dissolved in 37 % ethanol using an 8 cm-long cannula under anesthesia. Animals were sacrificed on day 4. after induction of colitis and the last 10 cm of the colon was excised, opened longitudinally. Longitudinal colon segments were subjected to biochemical and histopathological examination. Statistical analyses of data were carried out using the SPSS program.

Dexpanthenol caused a significant decrease in intestinal injury as determined by the histological score ( $p < 0.05$ ). Tissue malondialdehyde (MDA) levels were higher in the TNBS group than in the Sham and TNBS + DXP groups ( $p < 0.05$ ). These values were reduced in the rats treated with DXP ( $p < 0.05$ ). Glutathione peroxidase (GSH-Px) enzyme activity was lower in the TNBS group compared to DXP control and TNBS+DXP groups. Superoxide dismutase (SOD) enzyme activity was lower in the TNBS group compared to Shame control and TNBS groups. These antioxidant enzyme activities were increased by DXP treatment compared to TNBS group. While the increase in GSH-Px activity was



significant ( $p < 0,05$ ), but that in the SOD was not ( $p > 0,05$ ). And any significant change wasnt observed between the groups in the catalase (CAT) enzyme activity. In addition, treatment with DXP also reduced elevations in myeloperoxidase (MPO) activity occurring in colonic tissue after induction of colitis. However, despite its closeness, it did not reach the significant level ( $p > 0.05$ ).

Dexpanthenol seems to have anti-inflammatory and antioxidant properties. Therapy with DXP carries a potential to reduce the intestinal injury on TNBS-induced colitis in rats.

**Key words:** Anti-inflammatory, antioksidan, dexpanthenol, inflamatory bowel disease, colitis.

# 1.GİRİŞ

Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK)'yi de içine alan İnflamatuvar Barsak Hastalığının (İBH) etyolojisi hala tam olarak bilinmemekle beraber; genetik, immünolojik ve çevresel faktörler, gelişmiş ülkelerde daha yaygın olan bu hastalıkta etken olarak suçlanmıştır (Martín ve ark, 2006). İBH; intestinal inflamasyon ve mukozal doku hasarıyla başlar, bozulmuş immun cevapla ilerler. Belirtileri, intestinal ve ekstraintestinaldir ve yaygın olarak görülen kronik seyirli bir gastrointestinal sistem hastalığıdır (Özkan, 2008). Genetik yatkınlık, alevlenme-remisyon dönemleri ile tanımlanan klinik seyir, barsak dışı belirtiler ve uzun süreli hastalıkta görülen kanser riski özellikleridir (Memik, 2004). İBH'nin patogenezi multifaktöriyeldir ve hala tam olarak açıklanamamıştır (Martins ve Peppercorn, 2004). Ama patogenezinde enfeksiyöz, genetik, immünolojik ve inflamatuvar faktörlerin önemli olduğunu; doku hasarının mekanizması ve moleküler mediatörlerin daha iyi anlaşılması göstermiştir (Ardizzone ve Bianchi, 2002).

İnflamatuvar barsak hastalığında; lamina propria'da lenfosit, makrofaj ve diğer hücrelerin infiltrasyonu gerçekleşir, bu da immün sistem aktivasyonunun mevcudiyetini gösterir (Göksoy ve Uzunismail, 2001). Nötrofil ve makrofajların İBH'de kolon doku hasarı; epitel bütünlüğüne etki etmesine ve bunun yanında reaktif oksijen türleri (ROS), nitrojen metabolitleri, sitotoksik proteinler, litik enzimler ve sitokinler gibi mediyatörleri salıverme kabiliyetine de bağlı bulunmuştur (Grisham ve ark, 1991; Yavuz ve ark, 1999). Koliti de içine alan birçok inflamatuvar barsak hastalığında ROS'un doku hasarının artmasında etkisi vardır (Norris ve ark, 1982; Selve 1992; Liu ve ark, 2003). İntraselüler savunma sistemlerinin etkinliğine bağlı olarak serbest radikallerin oluşturduğu doku hasarının derecesi ortaya çıkar. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve peroksidazlar gibi enzimler ve indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi çeşitli serbest radikal temizleyicileri savunma sistemlerini oluşturur (Valko ve ark, 2007).

Bağırsaklarda immün hücresel cevabı ortaya çıkaran çok sayıda bileşik tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, asetik asit (Terzioğlu ve ark, 1997), dinitroklorobenzen (DNCB) veya 2,4,6-trinitrobenzen sulfonik asid (TNBS) (Norris ve ark, 1982; Selve, 1992). TNBS ile oluşturulmuş kolit, ilaçların etkilerini gözlemlemede bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir ve deneysel model olarak yaygın kullanılmıştır ki bunun nedeni insan İBH'sine benzemesidir. Bu deneysel modelde, oksidatif stres ve polimorfonükleer

hücrelerin mukozal infiltrasyonu gerçekleşir. Askorbat tarafından süperoksit anyonu (O<sup>-</sup>) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) verecek şekilde TNBS kolon mukozasında metabolize edilir (Morris ve ark, 1989; Grisham ve ark, 1991; Southey ve ark, 1997).

Farklı antioksidan ajanlar oksidanlara maruziyetten dolayı koliti önleme aracı olarak kullanılmıştır. Bunlardan bazıları, Vitamin E ve selenyum, N-asetilsistein (Nosal'ova ve ark, 2000), melatonin (Pentney ve Bubenik,1995), askorbat (Simmonds ve ark, 1999), Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) (Ek ve ark, 2008), Isırgan otu (Genç, 2009) ve resveratrol (RSV) (Yıldız, 2013). Çalışmamızdaki amaç; TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde, intraperitoneal olarak verilen dekspantenolün TNBS koliti üzerindeki antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerini, dokudaki MDA, MPO SOD, CAT, VE GSH-PXdüzeylerini ölçerek araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)

İnflamatuvar barsak hastalıkları ÜK ve CH'yi içerir ve bunlar gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Endoskopik, klinik ve histolojik özelliklerinin birleşimi ile teşhis edilirler ancak tek başına bir bulgu, bir veya diğer hastalık için kesin olarak tanısal değildir. Tanımlanmamış kolit olarakta söylenen diğer grupta ise bazı hastalar iki hastalık arasında değişen klinik bir tabloya sahiptir (Goldman, 2006). Belirgin anormal immun cevap ÜK ve CH'nin karakterize özelliğidir. Vücudun enfeksiyona karşı korunması immun hücrelerle gerçekleşir ama İBH'li hastalarda immun sistem yabancı maddeleri yakalama noktasında, barsaktaki yiyecek, bakteri ve diğer maddeleri ayırt edemeyerek barsak hücrelerine hücum eder. Organizma bu süreçte lökositleri kronik inflamasyonun meydana geldiği yer olan barsak iç tabakalarına göndermektedir (Kaymakoglu, 2001).

İnflamatuvar barsak hastalığı genellikle dışkılama alışkanlıklarında değişikliklerle karakterizedir. Kronik seyirli bir hastalıktır. Başta İngiltere, Kuzey Amerika ve İskandinav ülkeleri olmak üzere dünya üzerinde geniş bir yayılım gösterir (Boztaş, 2003). İBH'nin görülme sıklığı etnik topluluklar ve farklı ırklar arasında da değişkenlik gösterir. Diğer dini toplumlara göre Musevilerde, Asyalılara ve zencilere göre ise beyaz ırkta daha fazla rastlanır (Carpenter ve ark, 2002; Uzunoğlu, 2005).

#### 2.1.1. Crohn Hastalığı

Potansiyel olarak gastrointestinal kanalın herhangi bir bölgesini ilgilendiren kronik inflamasyon durumu olarak bilinen Crohn hastalığı genellikle ince barsak sonu ile kalın bağırsak başlangıcını etkiler. Bu hastalıkta, bağırsağın bütün tabakaları tutulmuştur ve hastalıklı bölümler arasında sağlıklı bağırsak dokusu devam etmektedir (Hyams, 1999). İleum ve çekumda hastalık (hastaların % 40'ı), ince barsağa lokalize hastalık (hastaların %30) ve kolona lokalize hastalık (hastaların%25) olmak üzere Chron hastalığı üç majör formdan biri ile ortaya çıkar. CH daha az sıklıkta, ağız, dil, özofagus, mide ve duodenum gibi gastrointestinal kanalın daha proximal bölümlerini tutar (Goldman, 2006). Üst gastrointestinal sistem tutulumlu CH'de tablo çok belirgin değildir. Özofagus tutulumunda

disfaji, yanma olabilir (Kaymakoğlu, 2001). Hastalığın şiddeti, tutulum yeri, yaygınlık derecesi ve tutulan organ CH'deki semptom ve bulguları belirler. İleum en sık tutulan organdır. Tipik olarak sağ alt kadranda ağrısı, kitle ve diare ile karakterizedir. Suprapubik bölge veya sağ alt kadranda hassasiyet fizik muayene ile tespit edilir. Ani başlayan kolik tarzda karın ağrıları, bulantı, kusma barsak lümeninde daralmaya bağlı olarak olabilir. Hastaların % 70-90'ında diare görülür. Eğer rektum tutulumu varsa sık sık, az miktarda tenezmle birlikte olan kanlı mukuslu diare görülür. Steatoreli veya steatoresiz sulu diare ise diğer formlarda görülür. ÜK'ya göre CH'de kanlı dışkılama daha az görülür. Ciddi diare, ağır malabsorbsiyon tabloları olan gastrokolik, ileokolik, kolokolik internal fistüller bazı hastalarda gelişebilir (William, 1999).

Chron hastalığında inflamatuvar, stenoza, fistülizan klinik tip ayrımı yapılır. Karın ağrısı, ateş ve ishal inflamatuvar formda ön plandadır. Stenoza formda ise genelde tekrarlayan intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hakimdir. İnflamasyondan ileri gelen ödem ve spazm intestinal obstrüksiyonun nedeni olabileceği gibi, tekrarlayan alevlenmelerle gerçek fibrozisin gelişmesine bağlı striktür de neden olabilir (Kaymakoğlu, 2001). CH tedavisinde aminosalisilatlar (5-ASA), steroidler, immün modifikatörler (azatioprin (AZA), 6-Merkaptopurin (6-MP) ve metotrexat (MTX), antibiyotikler (metronidazol, ampicilin, ciprofloksin ve diğerleri) ve biyolojik tedavi (influxamab) kullanılır. Hastalarda ilaçlar semptomları kontrol edemediği zaman cerrahi tedavi gerekli olmaktadır. Crohn hastalarının 2/3-3/4'ü cerrahi tedavi almak zorunda kalmaktadırlar (Sutherland ve ark, 1991; Rutgeerts 1998)

### **2.1.2. Ülseratif Kolit**

Kronik bir gastrointestinal hastalık olan ülseratif kolit kalın barsak ile sınırlıdır. ÜK barsağın tüm tabakalarını etkilemez. Eşit ve sürekli bir dağılımda olacak şekilde sadece kolonun üst tabakalarını etkilemektedir (Hildebrand ve ark, 1994). İlk olarak 1875 yılında Wilks ve Mokon tarafından tanımlanmıştır (Cello ve Schneiderman, 1889). Bütün dünyada ÜK görülür ancak görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklılık göstermektedir (Aytekin, 2001). Hastalık her yaşta görülmekle beraber, sıklıkla 30'lu yaşlarda ortaya çıkmakta ve yaşlılıkta tekrarlayabilmektedir (Aytekin, 2001; Boztaş, 2003). Ülseratif kolitte dışkılama genellikle kanlı, kramp tarzı karın ağrısı ve tenezm ile birlikte. Diare ya yavaş ya da oldukça ani başlayabilir. Yorgunluk, iştah ve kilo kaybı yaygındır. Ciddi

kanama vakalarında anemi meydana gelebilmektedir. Ayrıca, deri lezyonları, eklem ağrısı, göz inflamasyonu ve karaciğer hastalıkları birlikte görülebilmektedir. Ülseratif kolitli çocuklar gelişme ve büyüme yetersizliği gösterebilmektedirler (Hildebrand ve ark, 1994). Ülseratif kolitte klinik tablo hastalığın şiddetine ve kolonun tutulum yaygınlığına bağlıdır. Ülseratif proktitde hastalık sadece rektumu tutar. Yaygın kolit veya pankolitte kolonun herhangi bir kısmını ya da tüm kolonu tutabilir (Freidman ve ark, 2007). ÜK tutulum yerine göre adlandırılmaktadır (Uzunismail, 2005). Ülseratif kolitin tutulum bölgeleri ve adlandırılması Tablo 1’de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Ülseratif kolitte tutulum yerleri ve isimlendirilmesi. Uzunismail (2005)’den modifiye edilmiştir.

TUTULUM YERİ	İSİMLENDİRİLMESİ
Rektum	Ülseratif proktit (1/4 olguda)
Rektosigmoid	Ülseratif proktosigmoidit
Rektosigmoid ve sol kolon	Sol taraf koliti
Tüm kolon	Pan kolit % 20 olguda

‘Geriye taşma iletisi’ olarak adlandırılan, ülser olmadan inflamasyonla karakterize bir tablo vardır. Tüm kolonun tutulduğu bu vakalarda terminal ileumun birkaç cm’lik bölümü de tutulabilir ve lezyonlar oluşabilir (Aytekin, 2001; Boztaş, 2003; Şerbetçioğlu, 2004). Hastalığın başlangıcında hastaların yaklaşık %50’sinde proktit (rektum iltihaplanması) veya proktosigmoidit (sigmoid kolon tutulumu) bulunur ancak ilerleyen yıllarda hastaların %30’undan fazlasında hastalık tüm kolona yayılır. Sık sık tuvalete gitme ihtiyacı duyma ve az miktarda müküs ve kan dışkılama proktitli hastalarda görülür (Carpenter, 2002). İnflamasyonun derecesine ve tutulum yerine bağlı olarak günde 20-25 kez aşan kanlı mukuslu ishaller görülür. Klinik olarak ÜK’nın ağırlık derecesini belirtmek için değişik aktivite kriterleri getirilmiştir. Bunlar içinde en çok kullanılanlardan biri Truelove ve Witts tarafından geliştirilmiş olanıdır (Boztaş, 2003). Ülseratif kolitte klinik semptomlar tablo 2’de gösterilmektedir.

**Tablo 2.** Ülseratif kolitte Truelove ve Witts Klinik aktivite kriterleri. Boztaş (2003)'den modifiye edilmiştir.

Semptom	Hafif	Orta	Ciddi
İshal sayısı/gün	<4	>4	>6
Dışkıda kan	Az	Orta	Çok
Ateş	Normal	Normal	>37.5°C
Taşikardi	Yok	Yok	Nabız>90/dk
Anemi	Yok	Hafif	<10gr/dl
Sedimentasyon	normal	<30mm/sa	>30mm/sa

Ülseratif kolitli hastaların %10-25'i ekstra kolonik bulgulara sahiptir (Boztaş, 2003; Freidman, 2007). Bu bulgular arasında eklem rahatsızlıkları (enteropatik artrit), gözde episklerit ve deride kırmızı ağrılı nodüller sayılabilir (Boztaş, 2003). Chron hastalığına göre ÜK'nın komplikasyonları daha azdır. Barsak perforasyonu, ciddi abdominal şişkinlik, derin ülserasyonlardan kanama ve normal ilaç tedavilerine hasta cevabının yetersizliği komplikasyonları arasındadır. ÜK'lı hastalar kolon kanseri için yüksek risktedirler ve ülseratif kolitin semptomları, hastaların rahatsızlık duymadıkları ve oldukça uzun olan alevlenmeler arası remisyon dönemleri ile gitme eğilimi gösterirler (Stenson, 1999). Genellikle kronik gidişli bir hastalık olan ÜK'nın intermittan tip denilen vakadaki hastalarda bu kronik seyir sürecinde zaman zaman alevlenme ve remisyon dönemi olabilmektedir. Kronik kontinü tip vakasında semptomlar hafiftir ve aynı zamanda devamlıdır. Bunların dışında iltihaplı koliti taklit edecek şekilde çok ani başlayıp ciddi tablolar oluşturan akut ÜK vakaları da mevcuttur buna fulminan tip denir (Boztaş, 2003).

Aminosalisilatlar (5-ASA), steroidler, immun modifikatörler (azatioprin, 6-MP ve metotrexat), antibiyotikler (metronidazol, ampisilin, ciprofloksin ve diğerleri) ÜK'da kullanılan 4 ana sınıf ilaçtır. Ülseratif kolitli hastaların % 25- % 33'ünde tıbbi tedavi tamamen başarılı değildir ve komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durumda cerrahi tedavi düşünülmektedir. Ülseratif kolit kolon uzaklaştırıldığında tedavi edilmiş olup CH' de olduğu gibi cerrahiden sonra tekrarlanmaz (Yıldız, 2013).

## 2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji

İmmünolojik, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalık grubu olan İBH'nin nedeni halen tam olarak aydınlatılamamıştır (Cromer ve ark,

2011). Coğrafi dağılımı ve seyri değişken olan İBH'nin nispeten seyrek görülmesi ve klinik tablonun bazı olgularda diğer inflamatuvar olmayan hastalıklardan kolay ayırt edilmeyecek kadar hafif olabilmesi tanıda gecikmeye yol açmaktadır. Bununla birlikte kesin tanının kolonoskopi, histopatoloji ve radyoloji ile konması ve de birinci basamak tanı merkezlerinde bu tetkiklerin bulunmayışı bir sınırlılıktır. Ayrıca infeksiyöz kolitlerin bu hastalıklarla karışabilmesi ve CH/ÜK ayrımının kolay yapılamaması epidemiyolojik çalışmalarda karşılaşılan diğer güçlüklerdir. Yapılan çalışmalarda -fast food- yeme alışkanlığı ve rafine şeker ile İBH arasında ilişki kurulmuş ama bu tam netlik kazanmamıştır. Yanmış yağların defalarca kullanılması özellikle bir risk faktörüdür. Diş macunu katkıları, yiyeceklerdeki katkı maddeleri, boyalar ve tatlandırıcıların CH'nin oluşumunda suçlandıkları bilinmektedir. Özellikle eğitilmiş, sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerde, şehirlerde yaşayan, ofiste çalışanlarda İBH görülmektedir. (Andres ve Friedman, 1999). Patogenezinde en az anlaşılan çevresel faktörlerin etkisidir. Geçen 50 yıl içinde az gelişmiş ülkelerde ilerleyen endüstrileşme ile hastalığın artması ve gelişmiş dünyada CH'nin sıklığındaki göze çarpan artışla, çevresel etkenlerin rolü desteklenmiştir. Nonfermante ve steril gıdaların tüketimi, gelişmiş hijyen, intestinal patojenlere ilk maruz kalma yaşı ve aşılama içeren çevresel etkenler barsak miktoflorasının, mukozal immün sistemin veya her ikisinde gelişmesini etkileyebilir (Shanahan, 2002). Gelişmiş ülkelerde İBH daha yaygındır. Anlamli derecede kuzey güney varyasyonu vardır. Taşra bölgelerine göre şehir toplumlarda daha sık görülür. Bütün bunlara bağılı olarak şehirleşme, hastalığın oluşumuna katkıda bulunan bir faktör olarak düşünülebilir. Sigara içme, güneş ışığına maruz kalmada değişimler, diyetdeki değişiklikler, hava kirliliği ve endüstriyel kimyasallar gibi hayat tarzındaki değişikliklerin İBH oluşumunu arttırdığı ileri sürülmüştür (Hanauer, 2006). Sigara içme en çok dikkat çeken çevresel faktörlerden biridir (Yıldız 2013). Birçok hastalık grubunda ve CH'de sigara içmenin negatif etkisi varken, ÜK'da koruyucu etkisi olduğu anlaşılmıştır. Sigara içmeyenlerin içenlere göre hastalığa yakalanma riski daha fazlayken, risk sigarayı bırakanlarda daha fazla olmaktadır (Aytekin, 2001; Freidman ve Blumerg, 2001).

İnflamatuvar barsak hastalıkları genel olarak Kuzey Amerika, Avrupa'nın kuzeyi ve Avusturalya'da sık görülmektedir. Kuzey Amerika'da insidansı her 100,000 kişide 6 ile 15,6 arasındadır. Prevalansı 38-246/100.000 kişidir. Asya, Afrika ve Latin Amerika'daki insidans 0,6-6/100.000 olarak saptanmıştır (Loftus, 2004). Ülseratif kolit insidansı yahudilerde diğer etnik gruplardan sık olarak görülmektedir (Sandler ve Loftus, 2004).



Herhangi bir yaşta meydana gelebilmesine rağmen, İBH başlaması en sık 15-30 yaşlarında görülür. Vakaların yaklaşık %10'u 18 yaşından genç bireylerdir. Crohn hastalığı kadınlarda daha fazla görülürken, ülseratif kolit erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (Loftus, 2004). 2009 yılında Türkiye'de yapılan 12 merkezin katıldığı çalışmada 661 ÜK ve 216 CH tanımlanmıştır. ÜK insidansı 4.4/100.000, CH insidansı ise 2,2 olarak gösterilmiştir. Bu sıklıklar gelişmiş ülkelere göre düşük saptansa da Asya'dan yüksektir. İBH'ler en sık 20-40 yaş arası erkek hasta grubunda gözlenmektedir (Tozun ve ark, 2009). İBH için en büyük görece risk, birinci derece akrabalar arasında bulunur. Bu da güçlü bir genetik komponenti önerir (Yıldız, 2013). Yine ÜK'nın birinci derecede akrabalarda görülme oranının %5,2 olması hastalığın ailevi yatkınlığı olduğunu düşündürmektedir (Boztaş,2003). Bunun yanı sıra monozygotiklerde % 8 iken dizigotiklerde % 0'dır (Friedman ve Blumerg, 2001).

### **2.3. İnflamatuar Barsak Hastalığında Klinik**

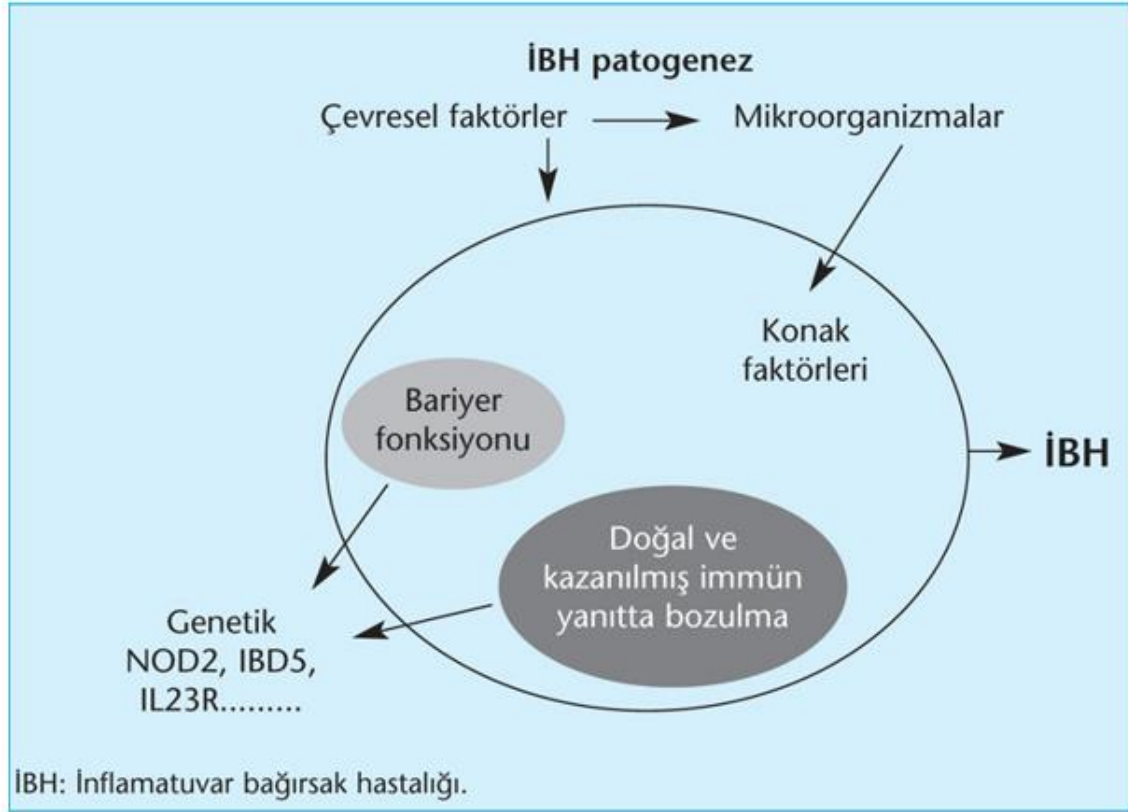
Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitin bulguları rektal kanama, ciddi diyare, abdominal ağrı, ateş ve kilo kaybıdır. CH ince ve kalın barsağı, ÜK kalın barsağı tutar. Histolojik incelemede CH'de granülatöz inflamasyonda aktif lökositler özellikle polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve monositler tespit edilir. İnflamatuar infiltratla beraber transmural hasar, azalmış goblet hücreleri, azalmış mukus sekresyonu, kript hücre hiperplazisi, erozyon ve ülserler görülür (Chidlow ve ark, 2007). ÜK ve CH arasındaki farklar aşağıda tablo 3'deki gibidir.

**Tablo 3.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki farklar. William (1999)'dan modifiye edilmiştir.

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Diare	++	++
Rektal kanama	++	+
Karın ağrısı	+	++
Palpable kitle	Yok	+
Fistül	+/-	++
Striktür	+	++
Rektal tutulum	++	+
Ekstreintestinal manifestasyon	% 95	% 50
Toksik magakolon	+++	++
Operasyondan sonra tekrar	Yok	+
Malignite	++	+

#### 2.4. İnflamatuar Barsak Hastalığında Patogenez

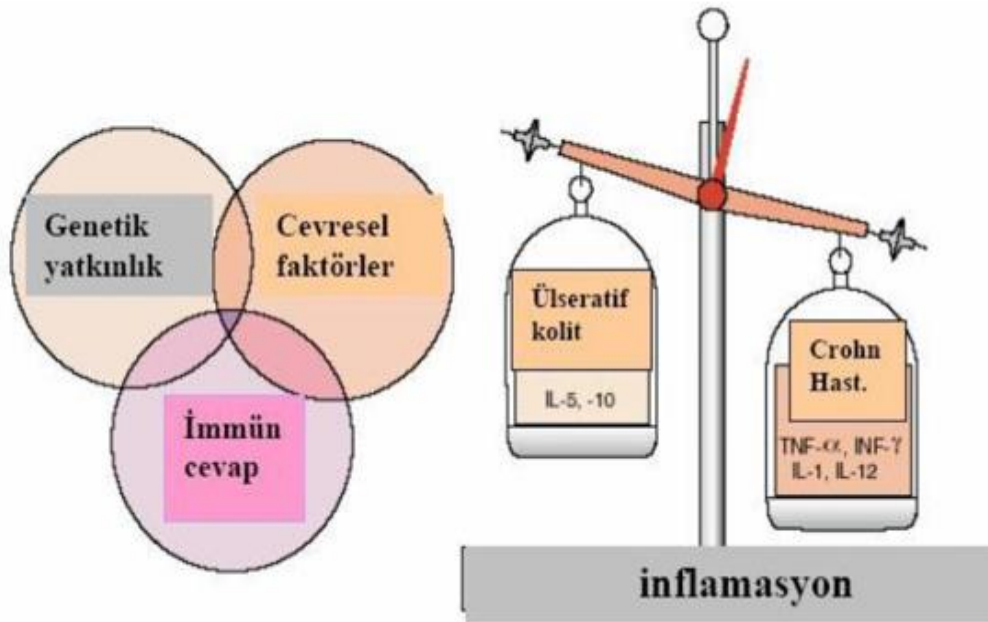
İBH patogenezinde konak faktörleri ve çevresel faktörler önemlidir bununla birlikte İBH'de genetik faktörlerin rolü artık kabul edilmektedir. Etiyolojisi karmaşık olan İBH'nin patogenezini özellikle 1950 sonrasında genetik ve immünolojik çalışmalar sayesinde aydınlatılmaya çalışılmıştır (Laharie ve ark, 2001). İBH tetiklenmesinde özellikle genetik zemini uygun bireylerde doğal ve kazanılmış immün yanıtta bozulma ve intestinal bariyer fonksiyonunda değişme, luminal faktörlerin de etkisiyle önemli rol oynar (Xavier ve Podolsky, 2007). Yapılan son araştırmalar göre kurulan hipotez ise, immün sistemin artık normal baskılamasını yapamayıp, vücudun kendi normal florasına karşı anormal immün cevap geliştirmesi şeklindedir. Bunun sebebi ise, immün mediatörlerdeki düzensizlik veya bariyer fonksiyonlarında bozukluk gibi nedenlerle sürekli inflamatuvar bakteri ürünleri ile karşı karşıya kalması ve tolerans kaybına uğrayan immün sistemin artık normal baskılamasını yapamamasıdır. Bu nedenle çevresel tetikleyici etmenler, bakteriyel ve viral organizmalara ve son yüzyılda gıda üretimi ve tüketiminde meydana gelen belirgin değişimler sonucu kolon mikroflorasındaki olası değişikliklere odaklanmakta ve hangi bakteriyel türlerin gastrointestinal kolonizasyon yapacağı konusunda genetik faktörler önem kazanmaktadır (Blumberg ve Strober, 2001). Şekil 1'de İBH patogenezinde genetik zeminin ÜK ve CH için en önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmektedir.



Şekil 1. İBH patogenezi. Xavier ve Podolsky (2007)'den modifiye edilmiştir.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde güçlü genetik yatkınlık olduğu yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir. İBH'li bireylerin birinci derece akrabalarında İBH görülme riski 4 ila 20 kat artmıştır (Orholm ve ark, 1991; Podolsky, 2002). İBH'li bireylerde farklı kromozomlardaki çeşitli genler sorumlu tutulmuştur ki bunlardan en çok üzerinde durulan NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) olarakta bilinen CARD-15 (Caspase recruitment domain-containing protein) genidir. NOD2 geni makrofajlarda ve panet hücrelerinde eksprese edilir. Genin varyant formunun bakterilerin peptidoglikan tabakasına karşı duyarlılığı azaltmasıyla bakteriler konakta immun sistemin ilk basamağını by-pass etmiş olur ve mukozal immun sistemde artmış stimülasyona neden olur (Martins ve Peppercorn, 2004). NOD2 ve İBH ile ilgili yapılan çalışmalarda, sadece NOD2 yolunun bozuk regülasyonunun, intestinal inflamasyonu tamamıyla uyararak için yetersiz olabileceği ve NOD2 mutasyonu taşıyan hastalarda Crohn hastalığı gelişmesi için başka ilave katkıda bulunan faktörlerin gerekli olduğu bildirilmiştir (Abraham ve Cho, 2009).

Hastalık insidansının Musevilerde Musevi olmayanlara göre, beyaz ırkta siyah ırkagöre yüksek olması, birinci derece akrabalarda görülme oranının %10 olması ve monozigot ikizlerde hastalığın insidansında artış gözlenmesi ülseratif kolitte genetik faktörlerin etkisini destekleyen bulgulardır (Cello ve Schneiderman, 1989; Uzunismail, 2005). Çevresel faktörlerin, genetik yatkınlığın saklandığı bazı genleri modüle ettiği düşünülmektedir. HLA DR-2, DR-B1-0103, DR-12 bu gruplardan sayılabilir. ÜK'lı hastalarda HLA DR-B1\*1502 aleli ile pozitif bir ilişki, DR B1\*13 aleli ile negatif bir ilişki saptanmıştır (Devecioğlu, 1996). Monozigot ikizlerde insidans artmıştır. Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile medikal tedaviye cevabı gibi klinik fenotipi belirleyen genler ile hastalığa yatkınlığı belirleyen ve hastalık spesifitesini etkileyen genler farklı görünmektedir (Tysk, 1988). Neticede, neden olan uyaran ne olursa olsun inflamatuvar yanıt tetiklenmektedir (Şekil 2). Akıbetinde de makrofajlardan salınan sitokinler, özellikle TNF- $\alpha$  (Tümör nekrozis faktör- alfa) ve IL-2 (İnterlökin-2), T hücrelerini sitotoksik hale getirmekte, proliferasyonlarını uyarılmaktadır. Bu yanıt özellikle yardımcı T ve B hücrelerini stimüle eder, böylelikle hem özgül olmayan sitotoksik etkiyi hem de özgül antikor yapımını arttırarak, antikora bağımlı sitotoksisiteyi körüklemektedir. Sonuç olarak, lenfositlerle birlikte diğer lökositlerin de eklenmesiyle araşidonik asit metabolizmasındaki ürünler ve serbest oksijen radikalleri nedeni ile doku yıkımı oluşur (Aşık, 1998).



**Şekil 2.** İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri. Baykal (2005)'den modifiye edilmiştir.

Reaktif oksijen metabolitleri (ROM), kolon epitelinin apikal kısmında bulunan koruyucu musin tabakasını yıkarak mukozal bariyeri ortadan kaldırır. Bu şekilde fagositik lökositlerin infiltrasyonuna ve bakteriyel toksinlerin lamina propriaya difüzyonuna neden olur. Lökosit infiltrasyonu ve aktivasyonu ise ROM'un üretimini daha da arttırarak meydana gelen hasara katkıda bulunmaktadır. ROM'un ortadan kaldırılması ile deneysel kolitte doku hasarının hafifletildiği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (Grisham ve Granger, 1988). Reaktif oksijen radikalleri, lipid membran peroksidasyonu, protein denaturasyonu ve DNA hasarı yapar ve böylece hücre ve doku düzeyinde hasara yol açarlar. İnflamasyonlu dokuda nötrofil infiltrasyonu; MPO enzimi aracılığıyla, güçlü sitotoksik oksidanların ortaya çıkmasını kolaylaştırır (Girgin ve ark, 2000). Hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleri bu serbest oksijen radikalleri ile hızla reaksiyona girer ve sonuç olarak lipid peroksidasyonu meydana gelir (Haliwell, 1989; Karihtala ve Soini, 2007). Oluşan lipid peroksil radikalleri; hidroperoksidlere, hidroperoksidler de daha zararlı radikal özelliği olan aldehitlere dönüşürler. MDA bu aldehidler içinde en çok bilinenidir. Neticede bir dokuda MDA seviyesinin artması serbest oksijen radikallerinin ve bunlara bağlı olarak da yıkımın arttığını gösterir (Slater, 1984). Doku hasarının oluşmasında hücrelerin enerji metabolizmalarının bozulması önemli olabilir. Bu, patogeneizde oksijen radikallerinin yerini ve antioksidan tedavinin de anlamlı bir yaklaşım olduğunu göstermektedir (Mckenzie ve ark, 1996).

İnflamatuvar barsak hastalığında barsak florasının sağlıklı insanlardan farklı olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ÜK hastalarının barsak florasında *Bacteroides vulgatus*'un en sık izole edilen ve konsantrasyonu en yüksek olan bakteri olduğu ve bu hastaların serumlarında *Bacillus vulgatus*, *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium ramosum* aglutinin titrelerinin de kontrollerdekinden daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (Matsuda ve ark, 2000). İnflamatuvar barsak hastalığının gelişimi için luminal floranın gereklidir kanısına yapılan hayvan deneyleri ile varılmıştır. Genetik olarak yatkın hayvanlar doğuştan itibaren mikropdan arındırılmış ortamda tutulmuşlardır ve bu hayvanlarda immun sistem aktivasyonu ve kolit gelişmediği tespit edilmiştir. Aynı hayvanlar luminal flora edindiklerinde immun sistemlerinin aktive olduğu ve kolit geliştiği görülmüştür (Hay ve Hay, 1992).

Appendektomi erken yaşlarda yapıldığında, CH olan bireylerde risk arttırıcı etkiye sahipken ÜK olanlarda koruyucu rol oynamaktadır (Loftus, 2004). Gastrointestinal sistem

(GİS) ve otonom sinir sistemini önemli derecede etkileyen fizyolojik stress ÜK hastalarında önemli bir faktör olup uzun süreli kronik stres durumlarında hastalığın alevlenme riski artar (Levenstein, 2000).

Diyet, perinatal ve çocukluk infeksiyonları veya atipik mikobakteriyel infeksiyonlar ve oral kontraseptifler gibi diğer faktörlerin de İBH'nin ortaya çıkışında bir rol oynayabileceği ileri sürülmekle beraber henüz ispatlanmamıştır (Feldman ve ark, 2006). CH için risk faktörü olan oral kontraseptif kullanımının ÜK üzerindeki etkisi belirgin değildir. Bu şekilde olan doğum kontrolünün ÜK relapslarını etkileyebileceği söylenmiştir. İBH'de beslenme ve diyetinde etkin olduğu bilinmektedir. Süt ürünlerinin ağırlıklı olduğu diyet ve lifli besinlerden yoksun bir beslenmenin ÜK relapslarıyla ilgili olduğu görüşü hakimdir (Lukas ve ark, 2006).

Yapılan bazı çalışmalarda Mycobacterium paratüberculosis CH olanlarda tespit edilmiş, tedavi için uygun antibiyotik kullanılmış ama hastalığın iyileşmediği görülmüştür (Bozbaş, 2004; Uzunismail, 2005). Araştırmalar sonucu genetik yatkınlığı olan kişilerde bakterilerin hastalık etkeni olabileceği savunulmaktadır (Campieri ve Gionchetti, 2001).

## **2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tedavi**

İnflamasyonun azaltılması, semptomatik iyileşmenin sağlanması, hastalık belirtilerinin sönmesi ve bunun devamlılığının sağlanması, ayrıca hastanın beslenmesinin düzeltilmesi İBH tedavisindeki amaçlardır (Kaymakoğlu, 2001). Hastalığın tutulum yerine ve klinik derecesine göre hastanın tedavisi farklılık gösterir (Boztaş, 2003). Halen hastalığın tamamen iyileştirilmesi ve tekrarının önlenmesi sağlanamamıştır (Şerbetçioğlu, 2004). İBH'li hastaların çoğunun geniş çaplı bakıma ihtiyacı vardır. Bunun nedeni de hastalığın hayatın birçok yönünü etkilemesidir. Tedavi; beslenme, psikososyal destek, barsak hastalığının kontrolü ve ekstraintestinal tutulumları içerecek şekilde olmalıdır. İBH tedavisi bir piramit sisteminden oluşmaktadır. Aminosalisilatlar hafif ya da orta şiddette koliti olan hastalarda kullanılırken, hastalık alevlenmelerinde de çoğunlukla kortikosteroidler kullanılmaktadır (Podolsky, 2002). Tedavide en çok kullanılan bu ilaçlardan tedavide olumlu yanıt alınamazsa güçlü immünomodülatör olan siklosporin kullanılmaktadır (Oktay,2001; Boztaş, 2003). İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi tedaviye yönelinir (Boztaş, 2003).

### **2.5.1. Aminosalisilatlar**

Lokal veya oral yol ile kullanılmaktadır (Oktay, 2001). İBH'de uzun zamandır remisyona indüksiyonu ve bunun devam etmesinde ilk sırayı aminosalisilatlar (ASA) almıştır. Sülfasalazin, sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşur.

Kolonda bakteriyel flora 5-ASA'yı açığa çıkarır ve 5-ASA da lokal olarak anti-inflamatuar etki gösterir (Martins ve Peppercorn, 2004). Hafif ve orta derecede hastalığın tedavisinde ve remisyona sağlanmasında 5-ASA ve sülfasalazin etkili olan ilaçlardır. Sülfasalazin 5-ASA'dan kaynaklanan anti-intinflamatuar etkiye sahip olmakla beraber sülfapiridinden kaynaklanan antibakteriyel özelliğe sahiptir. Oral olarak alınır, bir kısmı jejunumda emilir geri kalanı kolona geçer ve burada azoredüktaz enzimi (bakteriyel kökenli) ile sülfapiridin ve 5-ASA'ya ayrılır. 5-ASA mukozadan emilmediğinden dolayı kolonda intraluminal, lokal tedavi edici etkisini gösterir. Sülfapiridin grubu ise yan etkilerden sorumludur (Göksel ve Uzunismail, 2001; Tezel, 2006).

### **2.5.2. Kortikosteroidler**

Orta ve ciddi şiddetteki İBH'li hastalarda kullanılmakta olup ÜK'nın alevlenme dönemlerinde hızlı ve etkin olarak bulguları azalttıkları için hala önem taşırlar. Proinflamatuvar sitokin üretiminin azalması, arasıdonik asit oluşumunun engellenmesi ve lökosit fonksiyonlarının değişmesi gibi etki mekanizmalarına sahiptirler (Haderslev ve ark, 2000). Uzun dönemli kullandıklarında sıvı retansiyonu, psikolojik bozukluklar, miyopati, kilo artışı, osteopoz ve katarakt gibi yan etkileri olduğundan uzun süre kullanım için uygun olmamaktadırlar (Boztaş, 2003).

### **2.5.3. İmmünmodülatör (İmmünosupresif) ilaçlar**

Steroid dirençli olgularda ve steroid dozu azaltılınca semptomların yeniden başladığı durumlarda yani ilacın etkisiz olduğu ve sürekli steroid kullanılmayacağı durumlarda immünosupresif ilaçlardan faydalanılır (Uzunismail,2005). Bu ilaçlar etkilerini lenfositlerin aktivasyonunu, poliferasyonunu ve bazı mekanizmaları bloke ederek etkilerini gösterirler (Oktay, 2001). Azatioprin (AZA), Metatoraksat (MTX),6 Merkaptopurin (6-

MP), Siklosporin (CSA) ve diğerkleri immünosupresif ilaçlar arasındadır (Oktay, 2001; Uzunismail, 2005; Freidman ve ark, 2007; Kozuch ve Hanauer, 2008).

#### **2.5.4. Antibiyotikler**

Mikrobiyal ajanlar inflamasyonu uyaran etkenler olarak düşünülür. Dolayısıyla tedavide antibiyotikler kullanılmaya başlamıştır. Çok fazla tercih nedeni değildir çünkü sepsis dışında ÜK tedavisinde pek bir etkileri yoktur (Oktay, 2001; Campieri ve Gionchetti, 2001).

#### **2.5.5. Nutrisyonel tedavi**

Tıbbi tedavinin yanında beslenme şeklinin değiştirilmesi hastalığın tedavi sürecine fayda sağlamaktadır. Kafein, süt laktozu, turunçgiller, buğday ve buğdaygiller ve mısır gibi gluteinli besinlerin İBH'yi tetiklediğini yapılan çalışmalar göstermiştir (Hadley ve Gaarder, 2005).

#### **2.5.6. Cerrahi Tedavi**

Tıbbi tedavi yetersizliği veya başarısızlığı gibi durumlarda ve kanser gelişmesi veya gelişme riski olması hallerinde cerrahi tedaviye yönelilir (Oktay, 2001; Carpenter ve ark, 2002; Freidman ve ark, 2007). Bu gibi durumlarda ÜK'lı hastalarda kolonun tümü hastalığın yaygınlığına bakılmaksızın çıkarılmalıdır (Kayhan, 1993; Oktay, 2001).

### **2.6. Deneysel Kolit Modelleri**

İnflamatuar barsak hastalıklarının patogeneğinde bulunan mekanizmaları incelemek için deney hayvanlarında çeşitli ajanlar kullanılarak akut ve kronik inflamasyon modelleri geliştirilmiştir (Oktar ve Alican, 2000) . İnsan İBH'sine benzer olan ve barsağın morfolojik değişikliklerini, inflamasyonu ve semptomları patofizyolojiyi yansıtacak nitelikte olan uygun hayvan modeli olmalıdır. Bunun yanında immün sistem ve genetik özellikleri iyi bilinen denek seçilmelidir (Azılı, 2007).



Deneysel kolit için kullanılan hayvan modelleri 4 grupta toplanır. Bunlar; genleri hedefleyerek oluşturulan modeller, spontan modeller, immün defisitli hayvanlara özel hücre popülasyonlarının nakledildiği transfer modeller ve ekzojen ajanlarla indüklenen modellerdir. Akut ya da kronik intestinal inflamasyon için kullanılabilen bu modeller insandaki İBH'yi tam olarak yansıtmaz (Işık, 2009).

Kimyasal ajanlarla da uyarılan kolit modelleri geliştirilmiştir. Asetik asit (AA), trinitrobenzensülfonik asit (TNBS) ve dekstran sodyum sülfat (DDS) gibi kimyasallar kronikleşebilecek bir inflamasyon oluşturma kabiliyetindedirler. Her üçünün oluşturduğu hasarlar için aynı histolojik olaylar ve mekanizma geçerlidir (İşman, 2002).

### **2.6.1. Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) Kolit Modeli**

Akut ve kronik intestinal inflamasyon, bazı kimyasallarla ratların kolonları hassaslaştırılarak oluşturulabilir. Bariyer kırıcı etanol ve hapten karışımının intrarektal verilmesiyle barsaklarda kolonik hasar oluşur (Morris ve ark, 1989). Trinitrobenzen sülfonik asit koliti, etanolde çözülmüş TNBS hapteni ile oluşturulan bir kolit modelidir. Barsaklarda kronik inflamasyon ve ülserasyonlara uyardığı hücrel immünite ile neden olur. Bu kolit modelinde, deneysel periyot kısadır, farklı deney hayvanlarında kolit oluşturulabilir, çok az miktarda madde gerektirir ve insan İBH'sine benzerlik çoktur. Bu nedenlerdendir ki tercih sebebidir (Yıldız, 2013).

TNBS'nin etanol içinde çözülerek verilmesinin nedeni, etanolün epitel tabakasını yararak alttaki lamina proprianın bakteriyel komponentlere maruz kalmasını sağlamasıdır (Özkan, 2008). TNBS-etanol ile mukoza bütünlüğü bozulur, TNBS kolon duvarının proteinlerine bağlanır ve proteini modifiye eder. Neticede protein-TNBS kompleksi T lenfositleri ve makrofajlarca antijen olarak görülür, inflamasyon başlamış olur. İnsan İBH'sine çok yönden benzerlik göstermesi bakımından, kronik kolon inflamasyonunu etiopatolojisini aydınlatmasında ve terapötik modellerin değerlendirilmesinde oldukça uygun bir modeldir (Yavuz, 1997; İşman, 2002; Şerbetçioğlu, 2004).

TNBS koliti ratlarda transmural granülatöz inflamasyona ve buna bağlı olarak kilo kaybı, barsak duvarında kalınlaşma ve şiddetli diareye sebep olur. Kronik kolitte mukozal immün sistem aktivasyonu lenfosit ve özellikle de CD4+T hücrelerinin lamina propriada toplanmasıyla birliktedir (Neurath, 1995).

## 2.7. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitalinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron içerirler. Bağımsız olarak bulunabilen, kimyasal reaktiviteleri yüksek olan molekül ya da bileşiklerdir. Pozitif veya negatif yüklü ya da elektriksel olarak nötrdürler. Üst kısma yazılan bir nokta ile paylaşılmamış elektronu gösterilir. H atomu, O<sub>2</sub> molekülü ve birçok geçiş metal iyonu bu tanımın içine girer (Şenel, 2005; Emekli, 2006). Kimyasal olarak kararsız yapıda olan serbest radikaller stabil duruma geçebilmek için diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerek eşleşmemiş elektronlarını paylaşırlar. Reaksiyona girdikleri moleküllerin bir elektronu azaldığından bunlarda reaktif duruma gelmiş olur. Böylece bu reaksiyon zincirleme devam eder (Yılmaz, 2008).

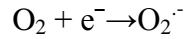
Serbest radikaller organizmada normal metabolizma sırasında oluşur. Aerobik yaşam için mutlak gerekli olan oksijenin % 95'inde fazlası mitokondrilerde ATP formunda enerji oluşumunda kullanılmaktadır. Geri kan % 5 'i ise fazlasıyla toksik olan ROS'a dönüştür (Cantürk ve Sayek, 2005). Bununla birlikte çeşitli dış etkenler de serbest radikallerin oluşmasında etkilidir. Kimyasal ve radyasyon, oksijen ve diğer gaz yaralanmaları, fagositik hücrelerle mikrobiyal öldürme, makrofajlarla tümör yıkımı, hücre yaşlanması ve inflamatuvar hasar gibi çeşitli olaylar sonucu özellikle reaktif oksijen türleri oluşmaktadır (Nakazawa ve ark, 1996). Yaşam süreleri oldukça kısadır ama yapılarındaki dengesizlik sebebiyle çok aktif yapıldırlar, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilirler (Halliwell 1996; Nakazawa ve ark, 1996).

Hücrede bulunan başlıca serbest radikaller; süperoksid radikali (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>), hidroksilradikali (OH<sup>·</sup>), hidroperoksil radikali (HO<sub>2</sub><sup>·</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve nitrikoksittir (NO<sup>·</sup>) (Williams ve ark, 1990). Serbest radikaller, sinirlerdeki iletişimi azaltarak, enzim aktivitesinde değişiklik yaparak, DNA hasarı ve buna bağlı mutasyonlar oluşturarak hücre yapısında bozulma sağlayıp lipid peroksidasyonuna sebep olarak, koenzimlerin etkilerini yavaşlatarak ve protein ve diğer moleküller ile kovalen bağ oluşturarak hücrede hasarlara neden olur (Emekli ve ark, 2008).

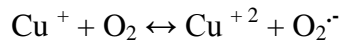
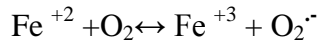
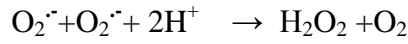
### 2.7.1 Serbest Radikal Çeşitleri

#### -Süperoksit Radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )

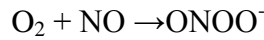
Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar paylaşılmadığında, ayrı ayrı orbitallerde bulduklarında ve spinleri aynı yönde olduğu zaman en düşük enerji seviyesindedirler. Bu dış orbitallerden her biri birer elektron daha kabul edebilir. Bu orbitallerin tek elektron alması ile süperoksit anyonu (süperoksit radikali,  $O_2^{\cdot-}$ ) oluşur (Fridovich, 1975).



Süperoksit radikalının önemi  $H_2O_2$  kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır, diğer türlü biyolojik dokulara direkt olarak fazla zarar vermez. (Greenwald, 1991).

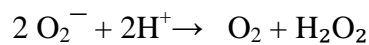


Süperoksit fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile birleşir ve reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit ( $ONOO^{\cdot-}$ ) oluşur. Böylece NO'nin normal etkisi inhibe edilmiş olur. Peroksinitlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve ayrıca azot dioksit ( $NO_2$ ), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) ve nitronyum iyonu ( $NO_2^{\cdot-}$ ) gibi farklı toksik ürünlere dönüşürler (Grace, 1994).



#### -Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )

Uzun ömürlü bir oksidan olan  $H_2O_2$  membranlardan kolayca geçer ve asıl üretimi biyolojik sistemlerde süperoksidin dismutasyonu ile gerçekleşir. İki  $O_2^{\cdot-}$  molekülü iki proton alarak  $H_2O_2$  ve moleküler oksijeni oluştururlar:

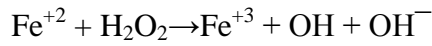


Hidrojen peroksit  $O_2^{\cdot-}$  ile reaksiyona girip en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabildiğinden, bir serbest

radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen türleri içinde sayılır ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir yeri vardır (Erden, 1992).

### **-Hidroksil Radikali (OH<sup>-</sup>)**

Fenton reaksiyonu denilen yani hidrojen peroksitin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile oluşan hidroksil radikali son derece reaktiftir. Fenton reaksiyonunun yanında hidrojen peroksitin süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucunda da (Haber-Weiss reaksiyonu) oluşur. Bu reaksiyon katalizörsüz çok yavaş gerçekleşir ama Fe<sup>+3</sup> katalizörlüğünde çok hızlı oluşur (Akkuş, 1995).



### **-Singlet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)**

Singlet, normalde serbest radikal olmadığı halde serbest radikal reaksiyonları esnasında üretilmesinden ötürü serbest oksijen radikalleriyle beraber değerlendirilen reaktif oksijen çeşididir (Akkuş, 1995).

### **-Nitrik Oksit (NO)**

Makrofajlar, endotel hücreler, hepatositler ve nötrofiller tarafından üretilen Nitrik oksit organizmanın savunma mekanizmalarında ve hemostatik olaylarda otokrin ve parakrin etkisi olan bir araçtır. Vücudun çeşitli dokularında interlökin-1 ve sitokinlerin etkilerine paralel bir işlev görmesien önemli fonksiyonudur (Aktan ve Yalçın, 1998). Tümör hücrelerini, mantar hücrelerini, bakterileri ve parazitleri yok etmede görevlidir fakat fazla miktarlarda olunca normal hücreler üzerinde toksik etki yaratır. O<sub>2</sub><sup>-</sup> anyonları ile inaktifleşir ve SOD enzimi ile korunur. Bu bakımdan serbest radikal tutucu olarak kabul edilse de uygun ortamlarda süperoksit ile güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Düşük pH'da durağan olmayıp spontan olarak parçalanarak hidroksil radikali ve nitrojen oksit oluşur (Greenwald, 1991; Grace, 1994).

## 2.7.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Lipid peroksidasyonu (LPO); serbest radikaller tarafından tetiklenmeye başlar. Membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna kadar devam eden kimyasal bir olaydır. Patofizyolojik bir durum olan LPO, membran yapısını değiştirir buna bağlı olarak hücre yapı ve fonksiyonlarını bozar ve hatta hücre ölümüne kadar gidebilir. Bu kimyasal olay otokatalitik zincir reaksiyonu ile başlar, ilerler ve hücrede hasar oluşturarakbiter (Tunalı, 1996; Canbakan, 2000; AYTEKİN, 2001). Lipid peroksidasyonunu başlatan radikaller; süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ), peroksil radikali ( $ROO^{\cdot}$ ) ve alkoksil radikalidir ( $RO^{\cdot}$ ) (Tunalı, 1996).

Okside edici serbest radikaller hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini etkiler. LPO, poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif hasarına denir. LPO ile hücrede kendiliğinden ilerleyen zincir reaksiyonları başlar. Oksidasyon sonucunda oluşan peroksil radikalleri ( $LOO^{\cdot}$ ) bir sonraki doymamış yağ asidini okside eder ve yeni zincir reaksiyonları başlar. Hidroperoksitler ( $LOOH$ ) zincirleme reaksiyonlar sonucunda oluşur. Hidroperoksitler sonuç olarak daha zararlı radikal türlere, özellikle aldehitlere çevrilirler (AKKUŞ 1995). Lipid peroksidasyonu neticesinde membrandaki kolestrol ve yağ asitlerinin doymamış bağları peroksidasyon ürünleri oluşturur ve bunlar serbest radikallerle reaksiyona girerek membranda bazı farklılıklara neden olurlar. Bunlar kısaca (Long ve Bielski, 1980) ;

1. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitleri biyomembranlar üzerindeki enzimleri inhibe ederler.
2. Membran üzerindeki yağ asitleri azalır.
3. Membranın yapı taşlarından olan yağların akışkanlığını bozar.
4. Membran üzerindeki protein-lipid ilişkisini, tiyol gruplarını oksidasyona uğratarak bozar.
5. Lipid peroksidasyonuneticesinde oluşan serbest radikaller membran dışında da çeşitli moleküllerde bozulmalara sebep olur.

LPO zincirleme bir reaksiyondur ve lipid hiperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu bileşiklerden sonuncusu olan MDA miktarı

tiyobarbitürük asit ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Uysal, 1998).

Lipid peroksidasyonunda son ürün olan aldehitler hücre membranından kolayca geçebilirler. Yarı ömürleri uzundur. Bu nedenlerden ötürü doku hasarından sorumlu tutulurlar. MDA nonenzimatik oksidatif LPO sonucu oluşur yani LPO'nun bir göstergesidir. Hücre içindeki çeşitli bileşiklerin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girebilmektedir. MDA etkisini, proteinlerin amino grupları, nükleik asit bazları, fosfolipidlerin azotlu bazları veya nükleik asitlere bağlanarak gösterir. Çeşitli interensek membran özelliklerini değiştirir bunların arasında; membran akışkanlığı, deformasyon kabiliyeti, iyon transportu, enzim aktivasyonu, hücre yüzeyi agregasyonu vardır. MDA; mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir çünkü kolaylıkla DNA'nin nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir. Hücre içindeki savunmanın etkinlik derecesine göre LPO'nun hücre hasar derecesi belli olur. (Canbakan, 2000; İşman, 2002).

### **2.7.3. Protein ve Nükleik Asitlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler**

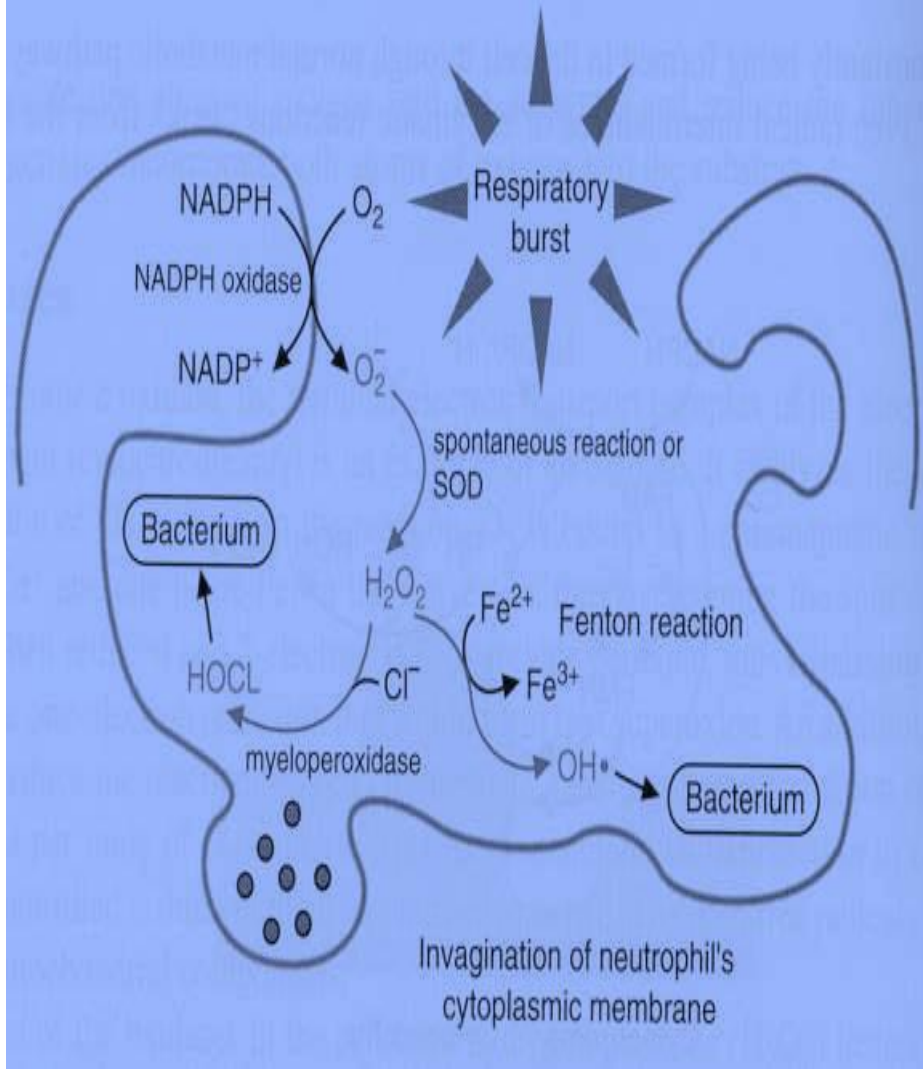
Protein ve nükleik asitler serbest radikallerin etkilerine karşı, duyarlı olan poliansatüre yağ asitlerine göre daha dirençlidir. Çünkü protein ve nükleik asit moleküllerinde şiddetli hasar meydana getiren zincir reaksiyonlarının gerçekleşmesi çok zayıf bir ihtimaldir. Biyologlar tarafından da gösterildiği gibi, DNA molekülü, okside edici radikallerce ancak serbest radikaller DNA molekülüne çok yakın bir yerde oluşuyorsa kolaylıkla hasar uğratılabilir. Hızlı zincir reaksiyonlarının gerçekleşme ihtimali proteinlerde olduğu gibi düşüktür (Akyol 1994). Bununla birlikte serbest radikallerden kolaylıkla etkilenen sülfür ve doymamış bağ içeren tirozin, sistein, triptofan, fenilalanin, metionin, histidin gibi aminoasitlere sahip proteinler vardır. Hasar sonucu protein fragmentasyonu ve agregasyonu neticesinde enzim aktivitesinde değişiklikler ve hücre sel fonksiyonlarda bozukluklar ortaya çıkar (Freemanve Crapo, 1982).

#### 2.7.4. Serbest Radikallerin Antimikrobiyal Aktivitede Etkisi

Fagositik solunumsal patlama esnasında aktive olmuş makrofajlar, eozinofiller ve nötrofillerde çeşitli serbest radikaller oluşur. Fagositik lökositler partiküler veya çözünebilir bir uyarıcıyla uyarıldıklarında lizozomal komponentleri dışarıya vermeye başlarlar ve reaktif oksijen metabolitleri oluşur ve bununla birlikte mitokondri dışında solunumsal patlama gösterirler. Böylece solunumsal patlama ürünlerinin etkisiyle fagosite edilmiş bakteri ölür. Ama bunun yanında bu oksidan ürünler hücrelerin antioksidan savunma güçlerini aştığında normal konak hücrelere zarar verir ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynarlar (Akkuş, 1995). Heksoz monofosfat şantı yoluyla glukozun oksidasyonunda artışa fagositlerin uyarılması yol açar. NADPH solunumsal patlama sırasında elektron vericisi olarak kullanılır ve moleküler oksijenin ( $O_2$ ) süperoksit radikaline ( $O_2^{\cdot-}$ ) indirgenmesi sonucu  $NADP^+$  üretimi artar ve heksoz monofosfat yolu aktive olur (Segal ve Abo, 1993).

Monositler ve nötrofiller, primer lizozom granüllerinde bir hem enzimi olan MPO bulundurur. Nötrofiller; reaktif oksijen radikalleri, kompleman fragmanları, sitokinler ve HO tarafından aktive edilirler. Elastaz, kollojenaz, katyonik proteinler, proteaz, laktoferrin ve MPO gibi enzimleri dokuya gelen aktive olmuş lökositler açığa çıkarırlar. Bu enzimlerle doku hasarı artar, daha fazla radikal oluşur. Nötrofil birikiminin işareti olarak MPO aktivitesi ölçümü duyarlı bir testtir çünkü inflamasyon sırasında MPO ekstraselüler ortama salınır (Krawisz ve ark, 1984).

Miyeloperoksidaz (MPO) nötrofillerin azurofilik granüllerinde depo edilen lizozomal bir enzimdir (Kinkade ve ark, 1983). Nötrofillerin respiratuar burstları sırasında  $H_2O_2$  ve klordan hipoklorik asit (HOCl) oluşturur. [Respiratuar (oxidative) burst, farklı hücre tiplerinden reaktif oksijen türlerinin (ROS) ( süperoksit radikali ve  $H_2O_2$ ) hızlı salınımıdır]. Ayrıca yine okside edici ajan olarak  $H_2O_2$ 'yi kullanarak tirozini tirozil radikaline dönüştürür (Heinecke ve ark, 1993). HOCl ve tirozil radikali, nötrofiller tarafından bakteri ve diğer patojenleri öldürmek için kullanılır (Hampton ve ark, 1998). Fakat bu HOCl konak dokuda da oksidatif hasara neden olabilir (Shao ve ark, 2010).



Şekil 3. MPO'nun etki mekanizması. Heinecke ve ark (1993)'den modifiye edilmiştir.

### 2.7.5. Serbest Radikallerin İBH Patogenezinde Rolü

Ülseratif kolit patogenezinde dokuda kan akımının azalmasının rolü yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Kolonda doku iskemisinin oluşması barsak ksantin oksidaz enziminin aktivasyonuna sebep olur. Kan akımının azalması strese bağlı olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonu neticesinde olur. Ksantin oksidaz enziminin aktive olmasıyla ortama bir dizi ROS serbestlenir. Süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hipoklorik asit (HOCl), hidroksil radikali (OH•), ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gibi reaktif oksijen ürünleri mikrovasküler ve mukozal geçirgenliği artırır, ayrıca kolon epitelinin ucunda bulunan müsün tabakasını bozar ve mukozal engeli ortadan kaldırır. Böylelikle, fagositik lökositler, bakteri ürünleri daha derin barsak tabakalarına geçer (Grisham ve Granger, 1988).

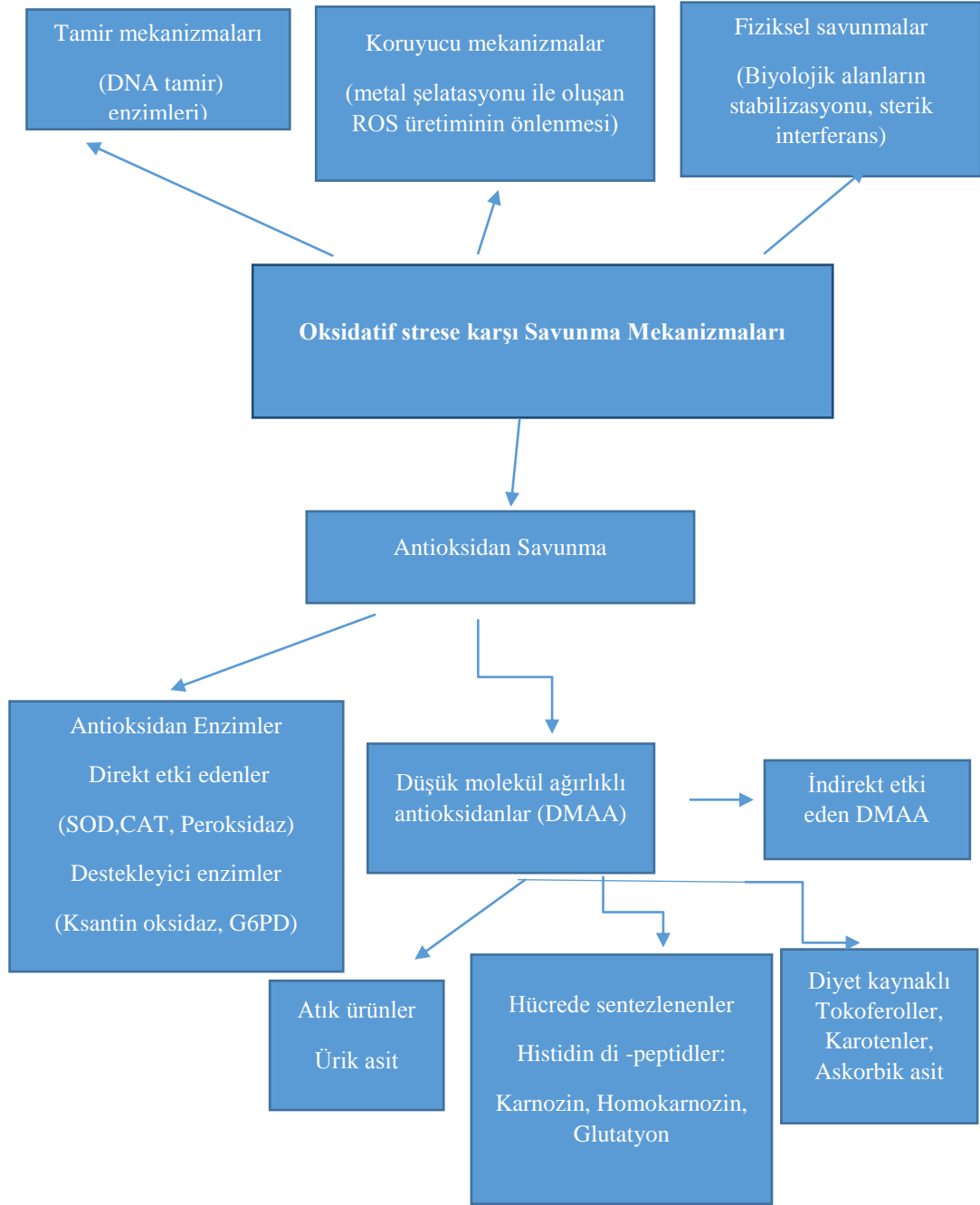


Kolonda polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu İBH'de inflamatuvar reaksiyonun karakterize özelliğidir. Çeşitli deneysel kolit modelinde (Carter ve Wallece, 1995; Higa ve ark, 1997) aktive olmuş makrofaj ve nötrofillerin varlığı gösterilmiştir. Bol miktarda ROS üretimi kolonik inflamasyonda bilhassa nötrofiller tarafından gerçekleştiği görülmüştür (Wallace ve ark, 1998). Bu sonuç, yapılan çeşitli kolit modellerinde anti-ROS ajanlarından dolayı hasar derecesindeki azalma ile desteklenmiştir. Ayrıca ROS artışı ile inflamasyonun şiddeti arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (Keshavarzian ve ark, 1990). Kemilüminisans yöntemi ile de hastalardan alınan biyopsi örneklerinde ROS kaynağının nötrofiller olduğu gösterilmiştir (Sedghi ve ark, 1993).

## **2.8. Vücudun Antioksidan Mekanizması**

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu mekanizmalar vardır. Bunlar ya serbest radikal oluşumunu ya da oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu görevi yerine getiren maddelerin hepsine antioksidanlar denir (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Ames ve ark, 1993; Frei, 1994). Antioksidanlar; hidroksil radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunun başlamasını önlerler, peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüşümünde etkili rol oynarlar, zincir reaksiyonlarına sebep olan bütün radikallerle reaksiyona girip zinciri kırar, lokal oksijen konsantrasyonunu azaltır ve geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirirler. Antioksidanlar intrasellüler ve ekstrasellüler olmak üzere iki grupta veya eksojen ve endojen kaynaklı olarak ikiye ayrılarak sınıflandırılabilir. Bunun dışında fonksiyonlarına göre de iki başlık altında toplanabilir. Enzimatik olmayan antioksidanlar ki bunlar radikallerin dokudaki etkilerini önler (E vitamini, ubikinon, retinoikasit, glutatyon, urat ). Enzimatik antioksidanlar, bunlarda radikal oluşumunu önler ( SOD, katalaz, metal şelatörler ve glutatyon peroksidaz) (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Yanbeyi 1999).

Okside olan substratlara oranla çok daha azmiktarlarda bile, substratın oksidasyonunu geciktirmeleri ve inhibe etmeleri en belirgin özellikleridir. (Halliwell ve Gutteridge, 1990).



**Şekil 4.** Oksidatif hasara karşı koruyucu mekanizmalar ve antioksidan sistem. Ames ve ark (1993)'den modifiye edilmiştir.

### 2.8.1. Glutatyon (GSH)

Bir tripeptid (gamaglutamilsisteinilglisin) olan glutatyon (GSH), metabolizmada önemli rol oynar ve birçok hücrede bulunur. Genetik bilgi olmadan karaciğerde sistein,

glisin ve glutamattan sentezlenir. Glutamat, sisteine gama-karboksil aracılığı ile bağlanır. Molekölün aktif kısmı sisteinin sülfidril grubudur, gama-glutamil kısmı hücre için stabiliteyi ve peptidazlara direnci sağlamaktadır (Yıldız, 2013).

İndirgenmiş GSH serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Toksik bir bileşik olan hidrojen peroksiti (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) kimyasal olarak detoksifiye edebilir. GSH peroksidaz ile katalizlenen bu reaksiyon, antioksidan etkisi olmayan okside glutasyonu (GSSG) oluşturur. Pentozfosfat yolundan elde edilen NADPH'a (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen) bağlı olarak GSSG'nin GSH'a indirgenmesi gerçekleşir. Ortamdaki GSH/GSSG oranı ne kadar büyük olursa hücrenin oksidatif hasara karşı savunması o kadar güçlüdür. Oksidan stresin belirtisi GSSG'nin miktarındaki artıştır. NADPH azalması ve GSSG'nin artması hücredeki radikal stresin göstergesidir (İşman, 2002; Şerbetçioğlu, 2004).

Dokuların çoğunda antioksidan savunmanın önemli bir elemanı olan GSH'nin birçok hücre içi görevi vardır. Bunlar; DNA ve protein sentezi, aminoasit transportu, endojen birçok bileşiğin metabolizması, enzim aktivasyonudur. Ayrıca hücreleri; radyasyon, oksijen metabolitleri, serbest radikaller ve ksenobiyotiklerin zararlı etkilerinden korur (Canbakan, 2000; AYTEKİN, 2001; Şerbetçioğlu, 2004).

### 2.8.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enzimi, antioksidan savunmanın ilk basamağı olan süperoksitin hidrojen peroksite dismutasyonunu gerçekleştirir (McCord, 1969). Aerobik hücrelerde intraselüler savunmada oksijenin zararlı etkisine karşı rolü büyüktür. Yaşlanmaya bağlı olarak SOD'un aktivitesinde azalma meydana gelir (Criolo, 1991).

Metalloenzim olan SOD bir enzim grubudur. McCord ve Fridovich, (1969) tarafından keşfedilmiştir ve aşağıdaki reaksiyonu yani süperoksidin hidrojen perokside dönüşümü reaksiyonunu katalizler.

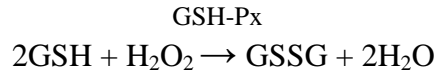


Bu reaksiyonda SOD, hem oksidan hem de redüktan olarak rol oynar. SOD, oluşan hasara karşı CAT ve glutatyon enzim sistemiyle beraber çalışan bir savunma mekanizmasıdır. Oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CAT ve glutatyon peroksidaz enzimleriyle su ve oksijene

redüklenir. Hidrojen peroksit doku için biyolojik avantaj sağlar. SOD'un aerobik canlılarda süperoksidin zararlı etkilerine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Akkuş, 1995).

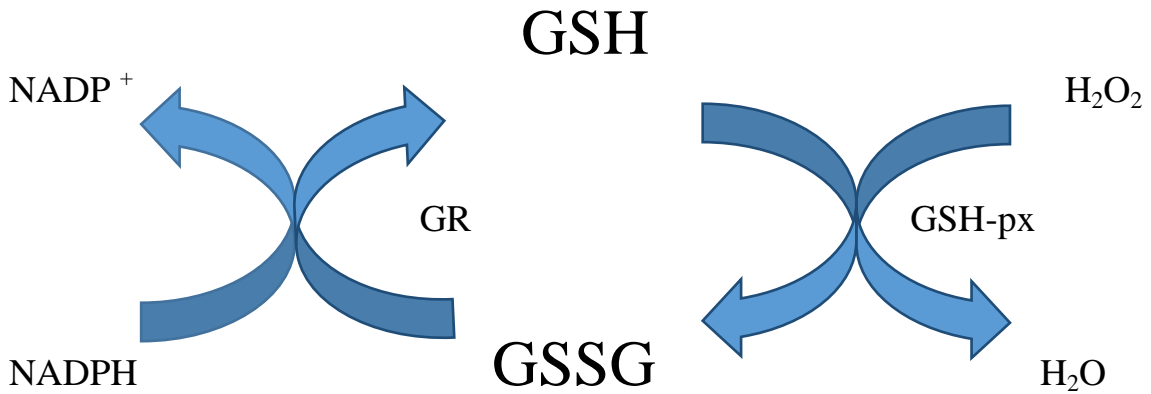
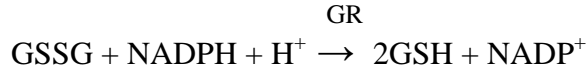
### 2.8.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-PX)

Dokuları H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve lipoperoksitlerin oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruyan başlıca enzim GSH-Px enzimidir, aktivitesi için koenzim olarak selenyuma (Se) ihtiyaç duymaktadır (Özben, 1998).



### 2.8.4. Glutatyon Redüktaz (GR)

Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutatyon (GSSG), GSSG-R'in katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH'a ihtiyaç vardır (Tekkeş, 2006).



Şekil 5. Glutatyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü.

Halliwell (1974); Halliwell ve Gutteridge (1999)'den modifiye edilmiştir.

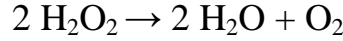
(GSH=Redükte glutatyon, GSSG=Okside glutatyon, GSH-Px=Glutatyon peroksidaz,

GR=Glutatyon redüktaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=Hidrojen peroksit)

### 2.8.5. Katalaz (CAT)

Tüm hücre çeşitlerinde farklı miktarlarda bulunan, dört tane hem grubu içeren bir hemoprotein olan katalaz (CAT) hidrojen peroksidin moleküler oksijen ve suya dönüşümünü katalizler. Kan, karaciğer, kemik iliği, böbrekler ve müköz membranlarda fazlaca bulunur (Tekkeş, 2006).

Katalaz



Ortamdaki hidrojen peroksidin fazla olduğu durumlarda CAT'ın aktivitesi artar, az olduğu hallerde ise hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler örneğin GSH-Px devreye girer ve hidrojen peroksidi ortamdaki uzaklaştırırlar (Agar ve ark, 1986).

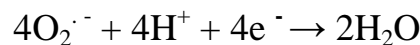
### 2.8.6. Glutatyon-S-transferaz (GST)

Glutatyon-S-transferazlar oksidasyon ürünlerinin ya da eksojen toksik maddelerin vücuttaki makromoleküllerle birleşmesini engeller ve bu maddelerin hücre komponentlerine zarar vermeden atılmasını sağlar (Stevens ve ark, 1998).

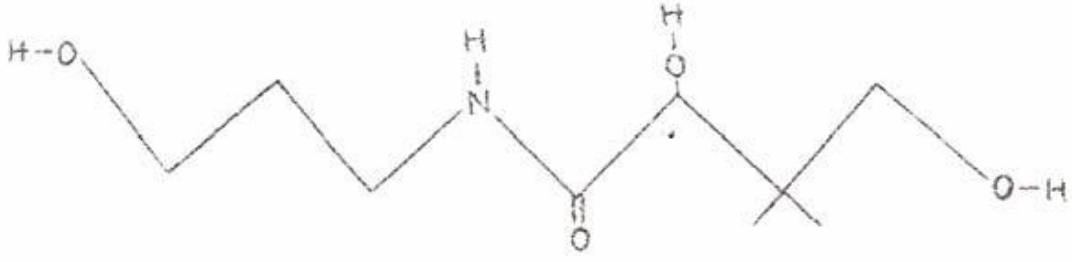
Glutatyon-S-transferazlar'ın redükte özelliği, membran komponentlerini lipid peroksidasyonlarından korur. Ayrıca bu enzimin antikanser ilaçlar, herbisid, pestisid, kimyasal kanserojenler ve çevresel kirlilikler gibi elektrofilik ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda da önemli bir rolü vardır (Gyamfi ve ark, 2004).

### 2.8.7. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Sitokrom oksidaz, mitokondrial elektron transport sisteminde normal şartlarda bir  $\text{O}_2$  molekülüne 4 elektron aktararak 2 molekül su oluşturulurken, bu elektronlanmış oksijen moleküllerini kendi aktif merkezinde sıkıca tutarak elektronların ortama sızmasını engel olur. Bu nedenle ortamdaki diğer moleküllerin oksidasyona uğramasına engel olmasından dolayı antioksidan etkisi vardır denilir (Akkuş, 1995).



## 2.9. Dekspantenol (DXP: Dexpanthenol)



Şekil 6. Dekspantenolün yapısal formülü. Canpolat(2006)'dan modifiye edilmiştir.

Dekspantenolün kimyasal yapısı: (R)-2,4-Dihidroksi-N-(3-hidroksi propil)-3,3-Dimetilbutiramid (Canpolat, 2007).



Resim 1. Dekspantenol 500mg/2ml

Dekspantenol (ProvitaminB5), biyolojik olarak pantotenik asidin (PA) (VitaminB5) aktif alkolüdür ve oral veya parenteral olarak verildiğinde sıçan ve memeli dokularında pantotenik asite dönüştürülür (Abiko ve ark, 1969; Loftus ve ark, 1997). Dekspantenol doğal olarak bulunmaz, sentetik bir formdur, vücutta pantotenik asite dönüştürülür. Çok çeşitli yiyeceklerle pantotenik asit alınabilir. Karaciğer, dalak, balık, kabuklu deniz ürünleri, yumurta sarısı, süt, yoğurt, maya, patates, brokoli, mantar ve avakado pantotenik asit bakımından zengindir. Ayrıca tüm tahıllar da pantotenik asit için zengin bir kaynaktır

fakat rafineri edilmesi ve işlenmesi sonucu % 35-70 kayba uğramaktadır. 5-6 mgr pantotenik asit insanlar için yeterli bir miktardır (Solakhan, 2008). Emilimin çoğunluğu ince barsaklarda olur. Portal dolaşım ile karaciğere gelerek buradan tüm vücuda dağılır. Kalın barsak florası tarafından da üretilir ama yeterli ve anlamlı bir miktar olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Ama kolon mukozasından elde edilen hücre kültürlerinde biotin ve pantotenik asit absorpsiyonu için özel bir mekanizma zamanlarda yapılan bir çalışmada açıklanmıştır (Aprahamian ve Dentinger, 1985).

Dekspantenol sıvılarda pantotenik asitin en stabil formudur; pratik olarak yağda çözünmez, su ve alkolde çözünür. Deride ve mukozal lezyonlarda % 2-5 'lik konsantrasyonlarda merhem emülsiyon veya solüsyon şeklinde tedavide kullanılır. % 5'lik konsantrasyonlardaki topikal formülasyonlar avrupada satışa sunulmuştur. Ayrıca % 2'lik dekspantenol preparatları şiddetli kaşıntıyı gidermede ve çeşitli dermatozlarda US Gıda ve İlaç Yönetimi tarafından kullanıma onaylanmıştır. Dekspantenol preparatlarının çeşitli patolojik durumların tedavisinde yararlı olduğu klinik araştırmalarla gösterilmiştir. Dekspantenolün özellikle şu endikasyonlarda da kullanılabilmesi belirtilmiştir (Ebner ve ark, 2002), gözün korneal veya konjunktival lezyonlarında; burundaki mukozal lezyonlarda adjuvan olarak topikal kullanımı (Verse ve ark, 2004) ve ameliyat sonrası barsak tonüsünün azalması ve peristaltik hareketlerin ağırlaşmasında sistemik olarak kullanım (Sachs ve ark, 1990).

### **2.9.1. Pantotenik Asit**

Pantotenik asit, her taraftan veya her yer anlamına gelen Yunanca pantothen kelimesinden gelmiştir. Bütün hayvan ve bitki dokularında bulunur. Yaygın pantotenik asit kaynakları; karaciğer, kraliçe arı jöle, maya, pirinç kepeği, pekmez, fıstık, fındık, kepekli tahıllar, mantar, yumurta, süt ve patatestir (Gennaro, 2000; Bourre ve Galea, 2006),

Pantotenik asit vitamin B kompleksinin bir üyesidir ve koenzim A'nın (CoA) biyosentezinde önemlidir. CoA; karbonhidratlardan enerji sağlanmasında, aminoasit ve yağ asitleri metabolizmasında, sterollerini içeren bileşiklerin sentezlenmesinde, steroid hormonlarda ve asetilkolin ve diğer reaksiyonlarda önemli bir maddedir (Gennaro, 2000; Bratman ve Kroll, 2000). Pantotenik asit koenzim A'nın bir bileşenidir. CoA'nın sülfidril grubuyla çeşitli uzunluktaki tepkime fragmentleri olan asetil grupların transferi gibi

enzimle katalizlenen reaksiyonlarda kofaktör olarak görev alır. Bahsedilen bu reaksiyonlar sterollerin, porfirilerin, steroid hormonların sentezi kadar, yağ asitlerinin yıkımı, glikoneogenesis ve karbonhidratların metabolizmasında önemlidir. Açıl taşıyıcı proteinlerin bir bileşeni olan pantotenat yağ asidi sentezinde gerekmektedir. CoA yağ asidi asetilasyonu, internal aminoasitlerin asetilasyonu ve N-terminal asetilasyonda olduğu gibi proteinlerin modifikasyonuna da katılır. CoA hücre membranı boyunca taşınmaz fakat pantotenik asit taşınır. Pantotenik asit, asetilkolin sentezinin son basamağında koline asetil koenzim A'dan bir asetil grubunun transferine katkıda bulunur. Asetilkolin içeriğinde azalma, azalmış peristaltizmle sonuçlanabilir (Canpolat, 2006).

Pantotenik asithücrelerde, indirgenmiş glutatyon (GSH), koenzim A (CoA) ve ATP sentezini artırır ( Slyshenkov ve ark, 1999; Slyshenkov ve ark, 2001; Slyshenkov ve ark, 2004). GSH ve GPX lipid peroksidasyonuna ve oksidatif strese karşı önemli savunma sistemleridir (Slyshenkov ve ark, 1995; Van Haaften ve ark, 2003).

Vitamin B5 yani pantotenik asit ticari olarak D-pantotenik asit ve onun sentetik türevleri dekspantenol ve kalsiyum pantothenate şeklinde satışa sunulmuştur. Pantotenik asit, çeşitli vitamin B- kompleks formülasyonlarında sıklıkla görülür. Pantotenik asitin sıvı ürünleri D-pantotenil alkol ya da pantenol olarak piyasada bulunur (Gennaro, 2000).

### **2.9.2. Dermatolojik Etkileri**

Bilimsel literatürlerde cilt ve kardiyvasküler hastalıklarda pantotenik asitin klinik kullanımını belgelenmektedir.

Akne (Klinik Veriler): Akne vulgaris etkin bir şekilde hem oral hem de topikal pantotenik asit ile 100 hastada tedavi edilmiştir. Hastalar 4'e bölünmüş dozlar halinde oral olarak 10g/gün pantotenik asit ile ve topikal pantotenik asit kreminin (20 % ağırlıkça) günde 4 ile 6 kez uygulanmasıyla ile tedavi edilmiştir. Sonuç ölçümleri tedavinin 1 ile 2 gün sonrası sebum sekresyonunda azalma içermiş; 1-2 hafta içinde hem akne lezyonları hem de patlamalar gerilemiştir. 35 hasta 18 ay boyunca takip edilmiş ve akneyi kontrol için gerekli olan doz 1 ile 5 g/gün olarak saptanmıştır ( Leung, 1995). İzotretinoin terapinin mukokutanöz ters reaksiyonları % 5 dekspantenol krem ile etkili bir şekilde tedavi edilmiştir (Romiti R ve Romiti N, 2002).



Dekspantenol anti-inflamatuar (Romitti R ve Romiti N, 2002) aktivitesinden dolayı, bebek bakım preparatlarına ve güneş sonrası koruyucuları gibi çeşitli kozmetik ürünlerine eklenmiştir (Ebner ve ark, 2002; Biro ve ark, 2003). Aynı zamanda klinik ve deneysel çalışmaların sonucu belirsizdir; % 4,2'lik pantenol merhem in ultraviyole radyasyonu sonucu inflamasyonun oluşmasında ve ilerlemesinde koruyucu etkisi ve dekspantenol kremin radyoterapi sırasında yararlı etkisi yoktur. Aksine dekspantenol yüklü küçük partiküller plaseboya göre daha üstündür (Ebner ve ark, 2002). Buna bağlı deneysel UV-bağımlı eritem üzerine anti-inflamatuar etkileri doza bağımlıdır.

Yara iyileşmesinde fibroblastların proliferasyonu önemli bir faktördür. Dekspantenol ile yapılan in vitro deneylerde insan fibroblastlarının proliferasyonu kanıtlanmıştır (Grenier ve ark,1982; Aprahammian ve ark, 1985; Ebner ve ark, 2002). % 0,5-10'luk konsantrasyonlardaki dekspantenol merhem in vitro insan gingival fibroblastlarında etkisi tanımlanmıştır. Denenilen tüm konsantrasyonlarda mitotik indeks artmıştır. Ancak, % 0,5'lik en düşük konsantrasyonda en önemli etki gözlenmiş, en düşük etki ise en yüksek konsantrasyonda elde edilmiştir. Pantotenik asit veya türevlerini içeren kültürlerde, kollajen sentezi, fibroblastların tutunması, hücre göçü ve artmış proliferasyon, insan fibroblastları üzerine yapılan birçok in vitro çalışmada gösterilmiştir. Dekspantenol fibroblast hücre kültürlerinde, hücre koruyucu etkiyle ve fibroblast hücrelerini aktifleyerek yara iyileşmesi faaliyetini göstermiştir (Grenier ve ark, 1982; Ebner ve ark, 2002). Yara iyileşmesini hızlandırdığı % 5 dekspantenol içeren emülsiyon Suction-blister modelindeki in vivo bir çalışmada gösterilmiştir. Yara iyileştirme hızının karşılaştırılmasında dekspantenollü formülasyonlarda yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu birçok deneyde saptanmıştır (Grenier ve ark, 1982; Aprahammian ve ark, 1985).

Yapılan klinik deneylerde Eggersperger'e göre deri transplantasyonlarında, skar tedavisinde (Grenier ve ark, 1982), yanık yaralarında ve farklı dermatozlarda dekspantenolün yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Biro ve ark, 2003).

### **2.9.3. Hiperlipidemide Etkileri:**

Pantotenik asit vücutta pantetine dönüştürülür. Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında kritik bir rol oynayan koenzim A biyosentezi için gereklidir. Bazı çalışmalar pantotenik asit ve pantetini takviyeler ve dislipidemi tedavisinde tıropatik ajan olarak değerlendirmiştir. Pantetin ile yapılan diyetle civcivlerin karaciğerinde ve

plazmasında kolesterol seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (Tanaka ve ark, 1989). İndüklenmiş hipotalamik obeziteli farelere pantotenik asit türevlerinin verilmesiyle gıda alımı, vücut ağırlığı, insülin, glukoz ve trigliserit değerleri düşürülmüştür ayrıca kolesterol azaltılmış ve diğer parametreler geliştirilmiştir (Naruka ve Buko, 2001). Belli bazı pantetin preparatları verilen ratlarda da hipolipidemik etkiler gözlenmiştir (Kirilina ve ark, 1991). Ratlarda pantetin lipolitik aktiviteyi stimüle eder, serbest yağ asitlerinin seviyesini düşürür ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Kumerova ve ark, 1991). Pantetin içeren diyetlerle tavşanların aortta ve koroner arterlerdeki ateroskleroz lezyonları düşürülmüştür (Sasuga ve ark, 1990). Etkilenen keçilere verilen pantetin karaciğer trigliserid normalleşmesini hızlandırmıştır (Tanaka ve ark, 1992).

#### **2.9.4. Radioprotektif ve adaptojen etkileri:**

Pantotenik asit ve türevleri, oksijen radikal türlerinden ve iyonize radyasyondan korunmaya yönelik CoA ve glutatyon seviyesini arttırmaya yönelik hareket edebilir (Slyshenkov ve ark, 1998). Pantetin ve diğer bitkisel maddeler, hayvanlar ve insanlara adaptif bir tepkiyi sürdürmeye ve adrenal korteks işlevlerini arttırarak stresin etkilerini en aza indirmeye izin verebilir (Kelly, 1999).

Yapılan iki çalışmada pantotenik asidin sıçanları gamma radyasyonuna maruz kalmaya karşı koruduğu görülmüştür (Slyshenkov ve ark, 1998; Slyshenkov ve ark, 1999). Pantotenik asit ve ilgili bileşikler asit tümör hücrelerinin plazma zarlarını digitonin zararlı etkilerine karşı daha dirençli hale getirir (Slyshenkov ve ark, 1996). Pantetin sıçan karaciğerinde ilaç metabolizma sistemi üzerinde koruyucu bir etki sağlar (Hiramatsu ve ark, 1989). Pantetin pantotenik asit veya sistamine karşı ratlarda uyarılmış hepatotoksisiteye karşı en büyük korumayı sağlar (Nagiel-Ostaszewski ve Lau-Cam, 1990).

#### **2.9.5. Emilimi**

Dekspantenol pantotenik asidin tersine deriden iyi emilir ve süratle pantotenik aside çevrilir. İn vivo çalışmalarda dekspantenolün deri yolu ile emilimi kesilmiş insan derisi ile yapılmıştır ve sonuçta dekspantenolün canlı epidermise penetre olduğu gözlenmiştir. Merhem şekline kıyasla zeytinyağı içinde dekspantenolün uygulanmasından sonra

emilimin azaldığı saptanmıştır. Tırnaklar, saç, saç kökleri, derinin dermis ve epidermis tabakasında pantotenik asidin artmış konsantrasyonları, insanda yapılan topikal uygulamalarda gösterilmiştir (Ebner ve ark, 2002; Biro ve ark, 2003).

#### **2.9.6. Kullanım Şekli ve Dozaj**

Pastil formu 100 mg dekspantenol, şeker, ıhlamur çiçeği aroması ve portakal aroması içerir. Ağız ve farenks hastalıklarında günde 2-6 pastil ağızda yavaşça eritilir. Merhem formu yağdan zengin olup 1 gr' ında 50 mg dekspantenol (% 5) bulunur ve kurulezyonlarda günde 1-2 kez kullanılır. Krem formu (% 5) hafif ve hızla nüfuz eden formülü ile, sulantılı lezyonlarda, korunmasız deri yüzeylerinde (örnek: yüz) ve saçlı deride günde 1-2 kez kullanımı tavsiye edilmektedir. Ampul formu 500 mg dekspantenol içerir, günde bir veya haftada birkaç defa s.c, i.m. veya i.v. olarak kullanılır. Ayrıca dekspantenolün solüsyon ve plus krem formuda bulunmaktadır (Canpolat, 2006).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Deney hayvanları

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan, ağırlıkları 200-250g arasında değişen toplam 30 adet Wistar türü rat kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Adnan Menderes Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulundan 12.08.2014 Tarih ve 64583101/2014/100 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Tüm hayvan deneyleleri ADÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında Eylül 2014 tarihinde yapılmıştır. Hayvanlar deney öncesi kafeslerde, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu sağlanan kontrollü bir odada tutuldu. Standart rat yemi beslenmeleri ve suluktan su içmeleri sağlandı. Ortam uyumu sağlandıktan sonra tüm hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakılarak deney başlandı. Laboratuvar analizleri Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Histopatolojik incelemeler Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

##### 3.1.2. Deney Grupları

Ağırlıkları 200-250g arasında değişen, toplam 30 Wistar Albino cinsi rat, Sham kontrol (8), DXP kontrol (n=6), TNBS (n=8), TNBS+DXP (8), olmak üzere 4 deney grubuna ayrıldı:

1. Sham kontrol grubu: Kanülle serum fizyolojik verildi.
2. TNBS grubu: Kanülle TNBS verildi.
3. DXP kontrol grubu: Kolit yapılmadan 3 gün boyunca 500 mg/kg dozunda DXP intraperitoneal olarak verildi.
4. TNBS+ DXP grubu: Kolit sonrası 3 gün boyunca 500 mg/kg dozunda DXP intraperitoneal olarak verildi.

### **3.1.3. Kolit Oluşturma**

Kolit yapılacak hayvanlar uygulama yapılmadan yaklaşık 24 saat önce aç bırakıldı. Çalışma günü hayvanların bağırsakları boşaltıldı. Bağırsak boşaltma işlemi, defekasyon refleksini uyarmak üzere hayvanı kuyruğundan tutup arka ayakları üzerinde zıplattırılarak yapıldı. Her hayvan, yaklaşık 20 dk bu işleme tabi tutuldu. Ketamin (75 mg/kg) ve Ksilazin (8 mg/kg) anestezisi altında, 0,8 ml TNBS (% 37'lik etanol içinde çözülmüş 25 mg 2,4,6-trinitrobenzen sülfonikası) bir polietilen kanül yardımıyla anal orifisten 8 cm içeriye girilerek verildi. Kolit oluşumu sonrasında sıçanlar bir süre baş aşağı pozisyonda tutuldu. Sham grubu hayvanlara ise aynı işlemler yapıldı. Fakat kanülle TNBS yerine serum fizyolojik verildi.

Ratlar, dekapitasyon ile kurban edilmelerinden hemen önce kalpten kardiyak puncture ile kan örnekleri alındı, sonra anüsten içeriye doğru kolonun son 10 cm'lik segmenti çıkartıldı. Kolon segmenti longitudinal olarak açıldı ve serum fizyolojik ile yıkandı, segmentin bir yarısı histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere direkt formol solusyonuna konurken, geri kalan kısım biyokimya çalışmalarında kullanılmak üzere -80°C'ye konuldu. Dokuların biyokimyasal analizinde, myeloperoksidaz (MPO), malonildialdehid (MDA), süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroxidaz (GSH-PX) düzeylerine bakıldı.

### **3.1.4. Kullanılan Kimyasal maddeler ve Kitler**

Analizler sırasında kimyasal madde ve kit olarak aşağıdakiler kullanılmıştır.

1. TNBS (SIGMA, P2297 )
2. NaCl (sodyum klorür) (Merck, 6400)
3. Etanol absolute (Sigma, 32221)
4. Ketamin (Alfasan international B.V. Holland)
5. Ksilazin (Alfazyne % 2 Alfasan Holland)

6. Dexpenthanol (DXP) (Bepanthen 500mg/2ml Ampul/ Dekspantenol, Bayer, İstanbul,

7. Fosfat tamponu (PBS)

8. MPO Kiti (Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog #K744-100)

9. MDA Kiti (Lipid Peroxidation Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K739-100)

10. GSH-Px Kiti (Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog #K762-100)

11. SOD Kiti (Süperoxide Dismutase Activity Assay Kit, BioVision, Catalog #K335-100)

12. CAT Kiti (Catalase activity Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K773-100)

### **3.1.5. Kullanılan Cihazlar**

Analizler sırasında Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma laboratuvarında bulunan aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

1. Santrifüj ( Hettich Zentrifügen Mikro 200R UK, San Bio Medikal)

2. Santrifüj (Hettich Zentrifügen Rotina 420)

3. Vorteks(Labnet International Inc. Edison NJ, USA)

4. Ultra saf su cihazı(SS 200 Şimşek Lab. ANKARA)

5. Hassas terazi (SARTORIUS AG BP 610, GERMANY)

6. Derin Dondurucu ( -80)(SANYO MDF U5186S, JAPAN)

7. Elisa Okuyucu(Diagnostic Automation, Inc. DAR800)

8. İnkübasyon Cihazı (Microtec. Type Ak120, Infors Ag Switzerland)
9. Homojenizasyon cihazı (Ultra-Turrax T8 IKA-Werke SİGMA-ALDRICH)
10. Otomatik Plate yıkayıcı (Plate Washer DAS)

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Biyokimyasal Analiz**

#### **3.2.1.1. Dokuların Homojenizasyonu**

Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanların barsak dokuları çıkarıldı. Dokular tartıldı ve doku homojenizörü ile (Ultra Turrax, IKA-WERKE, Germany) ayrı ayrı homojenize edildi. Doku glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi, malonildialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, katalaz (CAT) aktivitesi ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin hesaplanması için, dokular fosfat tamponu içinde (PBS; phosphate buffer saline; 50 mM pH 7,4) homojenize edildi. Doku homojenatları daha sonra vortekslendi ve santrüfjü edildi (15000 rpm; 15 dk; 4°C) ve süpernatantlar analiz için -80°C' de bekletildi.

#### **3.2.1.2. Dokuda Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü**

MPO Kiti (Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, K744-100) kullanılmıştır. Deney gününe kadar kit -20'de saklandı.

Miyeloperoksidaz nötrofillerde ekspre edilen bir peroksidazdır. Nötrofillerin azurofilik granüllerinde depo edilen lizozomal bir proteindir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve klor anyonundan (Cl<sup>-</sup>) hipoklorik asit (HClO) oluşumunu katalizler. Ayrıca yine okside edici ajan olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi kullanarak tirozini tirozil radikaline dönüştürür. Kitte, HClO taurin ile reaksiyona girerek taurin kloramin oluşturur, taurin kloraminde sonradan TNB probe ile rengi elimine etmek için reaksiyona girer ( $\lambda=412\text{nm}$ ).

Saptama limiti: 0.05 nmol/well

Deneyin yapılışı: 1-50 µl doku süpernatı 96 kuyucuğa, 5-10 µl pozitif kontrol da pozitif kontrol kuyucuklarına aktarılır ve hacim 50 µl'ye MPO tampon ile tamamlanır. 50 µl reaksiyon mix'i her kuyucuğa konur ve karıştırılır. 25°C 'de 30-120 dk. inkübe edilir ve sonra 2 µl stop mix eklenir tüm kuyucuklara. Tekrar 10 dk. inkübe edilir ve 50 µl TNB eklenir. 412 nm 'de okuması yapılır.

### **3.2.1.3. Doku malondialdehid (MDA) ölçümü**

Lipid Peroxidation Colorimetric/Fluorometric Assay Kit (BioVision, K739-100, USA) kullanılarak yapıldı. Deney gününe kadar kit -20'de saklandı.

Lipit peroksidasyonu oksidatif stres nedeniyle oluşur. Lipit peroksidasyonunun iyi bir göstergesi doğal olarak oluşan malonildialdehiddir (MDA). Serum ve dokularda bulunan MDA, tiyobarbitürik asit (TBA) ile asit ortamda ve yüksek ısıda reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda absorbsiyon piki veren MDA-TBA ürünü oluşturur.

Saptama limiti: 1 nmol/well

TBA Hazırlanması: 250 mg TBA 7,5 ml glasiyel asetik asit içinde çözündürüldü ve iyice karıştırıldı. Toplam hacim 25 ml olacak şekilde distile su ilave edildi. İyice karıştırıldı ve aynı gün çalışıldı.

MDA Standardının hazırlanması: Öncelikle 0,1 M MDA standardı hazırlandı: 10 uL MDA standardı 407 uL distile su ile dilüe edildi. 0,1 M standarttan 20 uL alındı ve 980 uL distile su ile karıştırıldı. Ve böylece 2 mM MDA standardı hazırlanmış oldu. Bu standarttan kalibrasyon için ayrılan kuyucuklara sırasıyla 0,2,4,6,8,10 uL pipetlendi ve her bir kuyucuğun final volümü 200 uL olacak şekilde distile su eklendi. Bu şekilde, 0,4,8,12,16 ve 20 nmol MDA standartları oluşturulmuş oldu.

Deneyin yapılışı: Deney için kapaklı cam tüpler kullanıldı. Her bir cam tüpe 200 uL doku süpernatantı eklendi. Üzerine 600 uL TBA solüsyonu eklendi, 95 Derecede 1 saat inkübe edildi. Buzlu suda aniden soğutuldu ve 200 uL her bir örnekten alınarak mikroplak üzerinde bulunan örnek kuyucuklarına transfer edildi. Absorbanslar 532 nm dalga boyunda ELİSA plak okuyucuda okundu ve standartlar kullanılarak kalibrasyon grafiği çizildi ve sonuçlar hesaplandı.



#### **3.2.1.4. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü:**

SOD Kiti (Superoxide Dismutase Activity Assay Kit, BioVision, K335-100) kullanılarak yapıldı. Deney gününe kadar kit +4’de saklandı.

SOD en önemli antioksidan enzimlerden biridir. Süperoksit anyonunu  $H_2O_2$  ve  $O_2$ ’ne dönüştürür. Bu deneyde, süperoksit anyonu kullanılan reaktifle farmazan boyası oluşturur. Süperoksit anyonundaki azalma hızı ksantin oksidaz aktivitesi ile doğru orantılıdır, SOD tarafından inhibe edilir. SOD inhibisyonu kolorimetrik olarak 540 nm’de mikropalak okuyucuda belirlendi.

Deneyin yapılışı: 20 uL doku homojenatı tüm kuyucuklara transfer edildi. 20 uL dilüsyon buffer ve enzim çalışma solüsyonu eklendi. 37 C’de 20 dakika inkübe edildi. Absorbans mikropalak okuyucuda 450 nm’de okundu. Sonuçlar inhibisyon hızı olarak ifade edildi.

#### **3.2.1.5. Dokuda Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Ölçümü**

GSH-Px Kiti (Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, K762-100) kullanılarak yapıldı. Deney gününe kadar kit -20’de saklandı.

Okside glutatyonun NADPH kullanan GR enzimi tarafından tekrar indirgenmiş glutatyon şekline dönüştürmesi sırasında harcanan NADPH miktarı GSH-PX ile doğru orantılıdır. NADPH daki azalma 340 nm’de okunur.

Saptama limiti: 0,5 mU/ml

NADPH standardı: 40 mM NADPH solüsyonu için 0,5 ml  $dH_2O$  liyofilize NADPH ile karıştırılır.

Deneyin yapılışı: 50 uL doku süpernatantı tüm kuyucuklara transfer edildi (kör ve standart kuyucukları hariç) sonra 40 uL reaksiyon karışımı (33 uL assay buffer, 3 uL 40 mM NADPH solüsyonu, 2 uL GR, 2 uL GSH solüsyonu) eklendi. 15 dk inkübe edildi (süpernatanttaki mevcut okside glutatyonu yok etmek için). Sonra 10 uL  $H_2O_2$  eklendi ve absorbanslar mikropalak okuyucuda belirlendi. Sonuçlar mg yaş doku başına mU olarak ifade edildi.

### 3.2.1.6. Dokuda Katalaz (CAT) aktivitesi ölçümü

Katalaz (CAT) Kiti (Catalase activity Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, K773-100) kullanılmıştır. Deney gününe kadar kit +4'de saklandı.

Katalaz canlılarda çok önemli bir antioksidandır. Bu deneyde, dışarıdan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> verilerek katalazın peroksidi tüketmesi izlenir. Tüketilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miktarı ile katalaz arasında doğrudan ilişki vardır.

Saptama limiti: 1 uU/well

Deneyin yapılışı: Kör ve standart hariç tüm kuyucuklara 78 uL doku süpernatantı konuldu. Sonra, taze hazırlanmış 12 uL 1 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> örnek kuyucuklarına eklendi. Ve 25 C'de 30 dk inkübe edildi. 10 uL stop solüsyonu eklenerek sonraki basamağa geçildi. Tüm kuyucuklara reaksiyon karışımından (46 uL assay buffer, 2 uL oxired prop, 2 uL HRP solüsyon) 50 uL eklendi. 25C'de 10 dk beklendi. ELİSA plak okuyucuda 570 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

### 3.3. Histolojik Analiz

Barsak örnekleri, % 10'luk nötral formaldehid solüsyonunda 4°C'de 24 saat boyunca fikse edildi. Örnekler daha sonra rutin histolojik prosedüre (etanolde dehidrasyon ve xylene'de temizleme) tabi tutuldu ve parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki örnekler, bir mikrotomla (Leica RM 2135) randomize şekilde 5-µm'luk dilimlere ayrıldı. Bu dilimler, haematoxylin-eosin ile boyandı ve daha sonra da entellan ile inkübe edildi. Fotoğraflar, Olympus BX51 microscopa monte edilmiş bir Olympus DP20 Digital kamera ile alındı.

TNBS ile oluşturulmuş TNBS kolitinin derinliğini tespit etmek için bir histolojik gradleme skalası kullanıldı (Gue ve ark, 1997; Gonzalez ve ark, 1999). Değerlendirilen parametreler, doku hasarı/nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal ödem ve mukoza hemorajisi idi. Her parametre, değişikliklerin derecesine göre 0 ile 3 arasında gradlendi. Doku örneklerinin mikroskopik skorlanması grupların içeriğinden habersiz bir gözlemci tarafından uygulandı.

### 3.3.1. Makroskopik Skorlama

Makroskopik skorlama, tablo 4' deki kriterlere göre yapıldı.

**Tablo 4.** Kolon mukozasının makroskopik skorlama kriterleri. Millar ve ark (1996)'dan modifiye edilmiştir.

Kolit skoru	Gözle görülen morfoloji
0	Makroskopik değişiklik yok
1	Sadece mukozal eritem mevcut
2	Hafif mukozal ödem, yüzeysel kanama ya da küçük erozyonlar
3	Orta derecede ödem, kanayan ülserler ya da erozyonlar
4	Ciddi ülserasyon, erozyonlar, ödem ve doku nekrozu

### 3.3.2. Histolojik (Mikroskopik) Skorlama

Hasar/ Nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal ödem, mukozal hemoraji histopatolojik incelemede kalın bağırsakta değerlendirilen parametrelerdir (Gonzalez ve ark 1999, Guéve ark 1997).

**Tablo 5.** Kolon mukozasının mikroskopik skorlama kriterleri. Gonzalez ve ark (1999); Guéve ark (1997)'dan modifiye edilmiştir.

Skor	Etkilenme düzeyi
0	Etkilenme yok
1	Hafif etkilenme
2	Orta düzeyde etkilenme
3	Şiddetli etkilenme

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (SPSS Inc, Chicago, USA) 17 paket programı ile değerlendirildi. Kolmogorov Smirnov testi ile nicel verilerin normal dağılım gösterdiği gözlemlendi. Enzim aktivitesi ve skor değişkeni için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin hepsinde tanımlayıcı istatistikler, median (%25-%75 persantil) şeklinde gösterildi.  $P < 0.05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmamızda; TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde dekspantenol. iletdevinin sıçan barsak dokusu üzerine olan etkileri incelenmiştir

**Tablo 6.** Doku MPO, MDA, GSH-PX, CAT, SOD seviyeleri ile Histoloji skorundaki

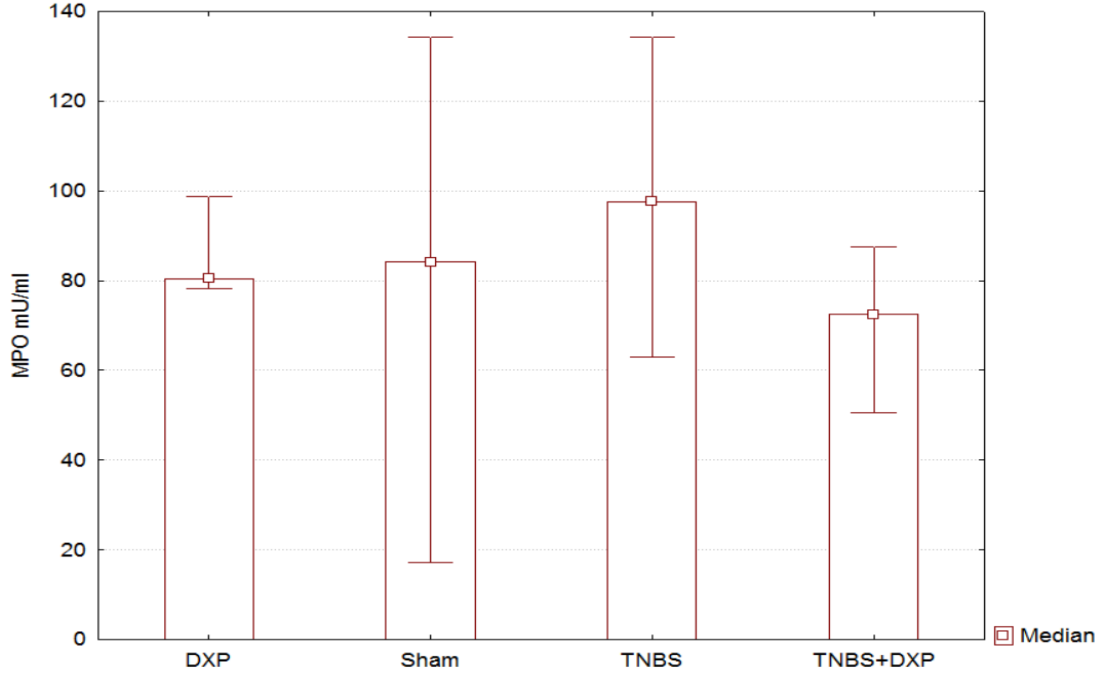
	DXP	Sham	TNBS	TNBS+DXP
Histoloji Skoru	1.5 (0.0-2.25)	0.5 (0.0-1.75) <sup>b</sup>	10.0 (9.0-10.0)	7,5 (5.5-9.0) <sup>a</sup>
MPO (mU/ml)	80.44 (72.88-93.17)	84.08(63.70-121,72)	97.61 (63.22-130.88)	72.46 (54.61-83.28)
MDA (nmol/mg)	4.94 (3.97-17.35)	5.45 (4.32-6.41) <sup>a</sup>	14.41 (4.82-21.84)	4.41 (3.99-5.76) <sup>a</sup>
GSH-PX (mU/mg)	6.42 (2.55-10.20)	2.65 (2.55-4.53)	4.54 (2.65-6.42)	10.20 (5.48-15.87) <sup>a</sup>
CAT (mU/ml)	1.4 (1.08-6)	1.52 (1.30-1.65)	1.72 (1.42-2.16)	1.62 (1.45-2.35)
SOD (% inhibisyon)	82.58 (80.90-85.12)	85.39 (80.90-86.24)	83.15 (79.49-84.27)	84.27 (83.15-85.96)

değişiklikler

a, P<0,05 önem derecesinde; b, P<0,001 önem derecesinde TNBS grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

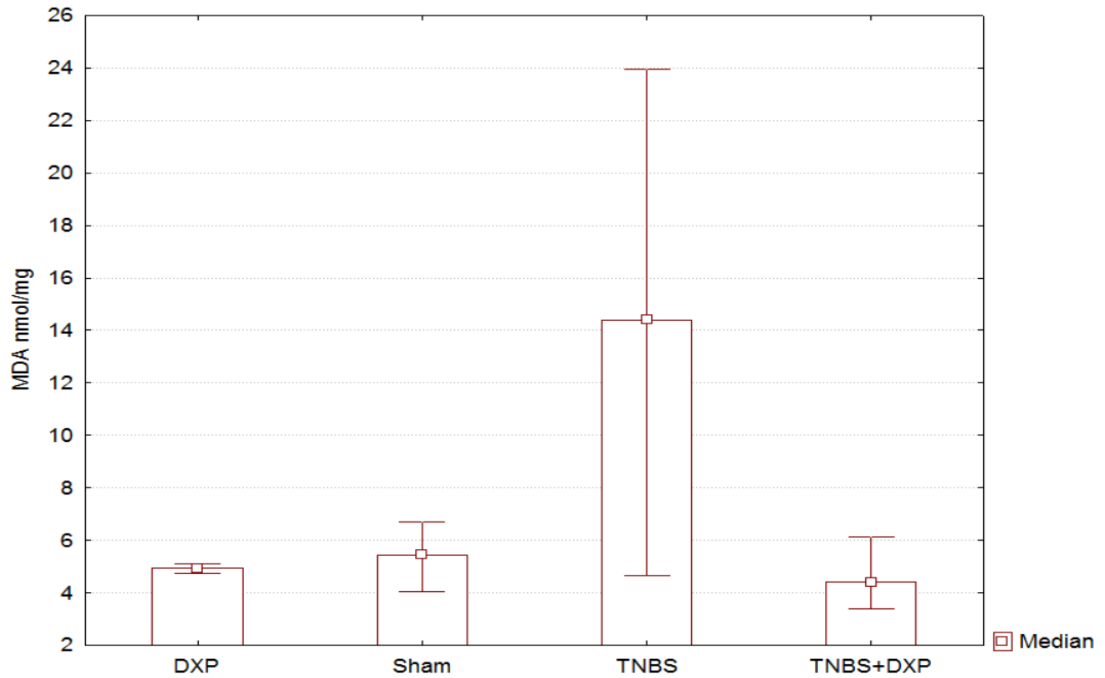
### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal analizde doku MPO düzeyleri, TNBS grubunda [97.61 (63,22-130,88)], Sham [84,08 (63,70-121,72)] ve Tedavi gruplarına [72,46 (54,61-83,28)] göre artmış, fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşamamıştır (p>0,05, Tablo 6, Şekil 7).



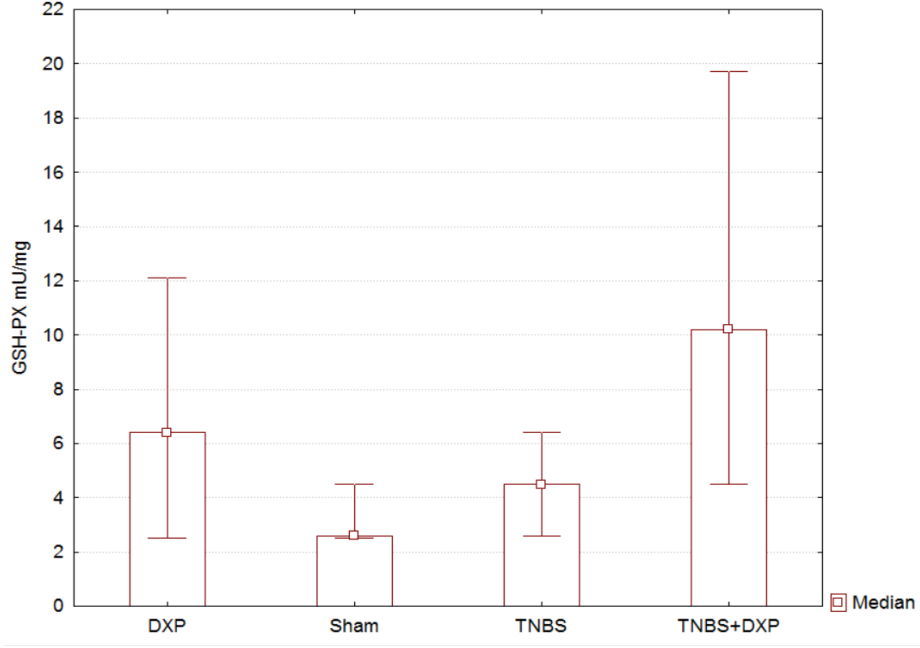
Şekil 7. Doku MPO düzeyleri.

Doku MDA düzeyleri, TNBS grubunda [ 14,41 (4,82-21,84)] Sham grubuna [5,45 (4,32-6,41)<sup>a</sup>] göre anlamlı seviyede artmış ( $p < 0,05$ ), TNBS+DXP grubunda [4,41 (3,99-5,76)<sup>a</sup>] ise DXP tedavisi ile anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p < 0,05$ , Tablo 6, Şekil 8).



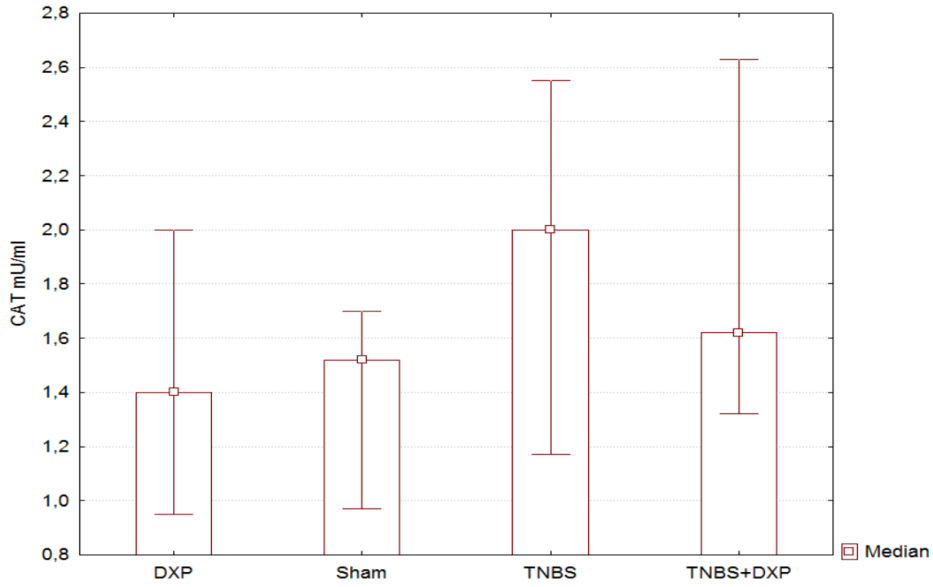
Şekil 8. Doku MDA düzeyleri. a, TNBS grubuna göre anlamlı ( $p < 0,05$ )

Doku GSH-Px düzeylerinde en yüksek değer TNBS+DXP tedavi grubunda [10.20 (5.48-15.87)<sup>a</sup>] gözlenmiştir, bu değer TNBS grubundan [4.54 (2.65-6.42)] anlamlı şekilde yüksektir (p<0.05, Tablo 6, Şekil 9).



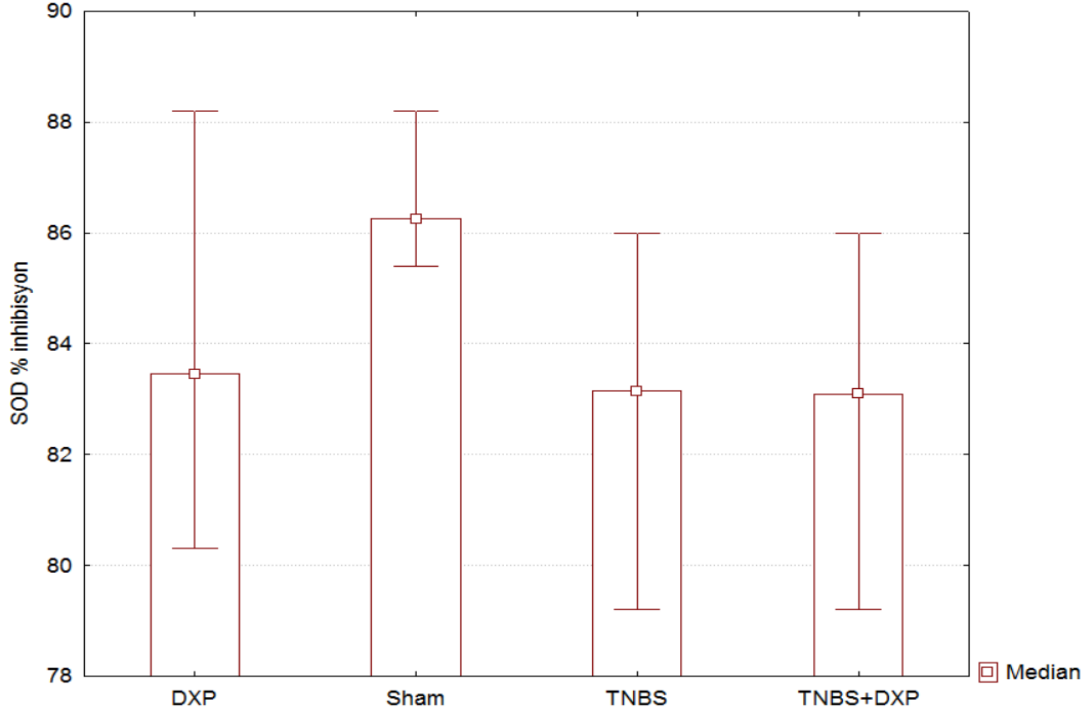
Şekil 9. Doku GSH-PX düzeyleri. a, TNBS grubuna göre anlamlı (p<0,05)

Doku CAT düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. (Toblo 6, Şekil 10)



Şekil 10. Doku CAT düzeyleri.

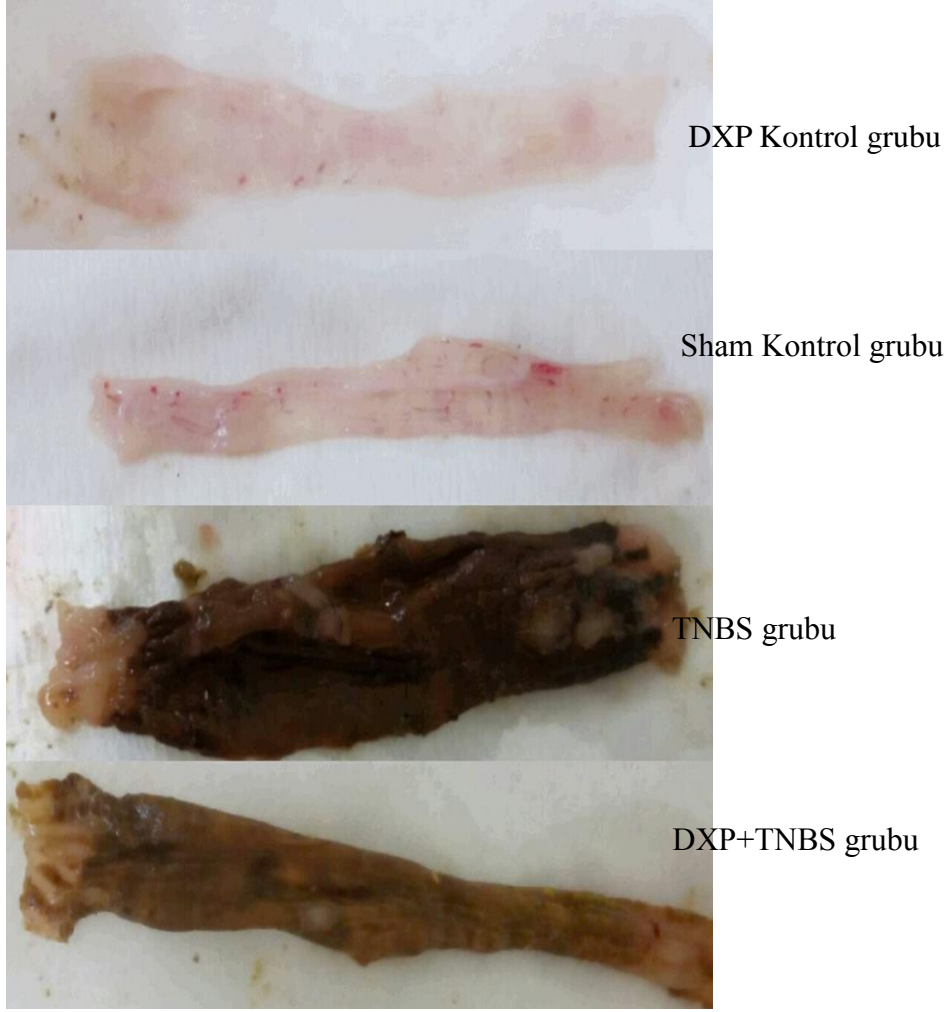
SOD düzeyleri, TNBS grubunda [83.15 (79.49-84.27)] şeklinde iken tedavi grubunda [84.27 (83.15-85.96)] yükselme göstermiş ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $P>0.05$ )



Şekil 11. Doku SOD düzeyleri.

#### 4.2. Makroskopik Skorlama

Kontrol ve deney grubu hayvanlarda kolon mukozasının makroskopik skorlaması Tablo 4 'deki kriterlere göre yapıldı. Fakat DXP tedavi ve TNBS kolit grubu arasında makroskopik değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi (Resim:2).



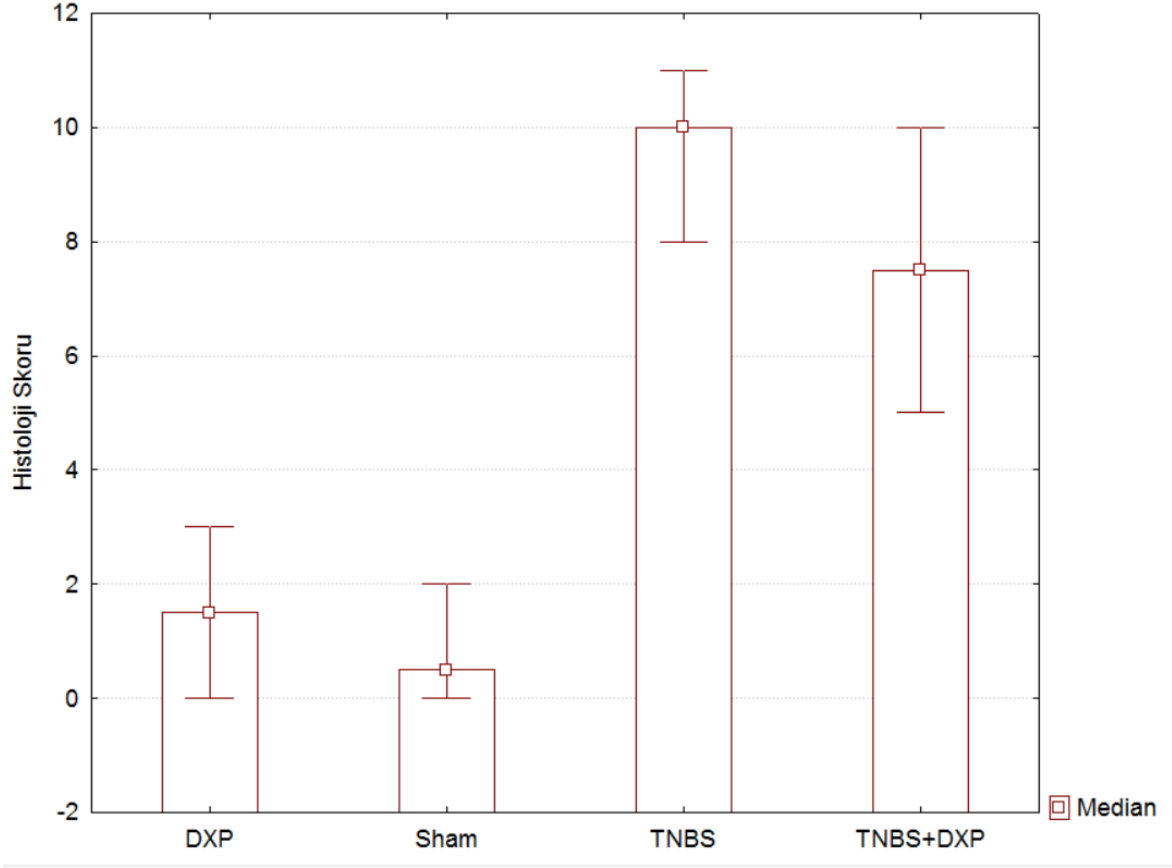
**Resim 2.** Grupların kalın barsak örneklerinin makroskopik görüntüsü.

### **4.3. Histolojik Bulgular**

#### **4.3.1. Histolojik (Mikroskopik) Skorlama**

Histolojik skorlama Tablo 5’de verilen kriterlere göre yapıldı. Kolit oluşturulmasından sonra 3 gün boyunca 500mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak uygulanan dekspantenolün mikroskopi skorları üzerindeki etkisi şekil 12’de gösterilmiştir.



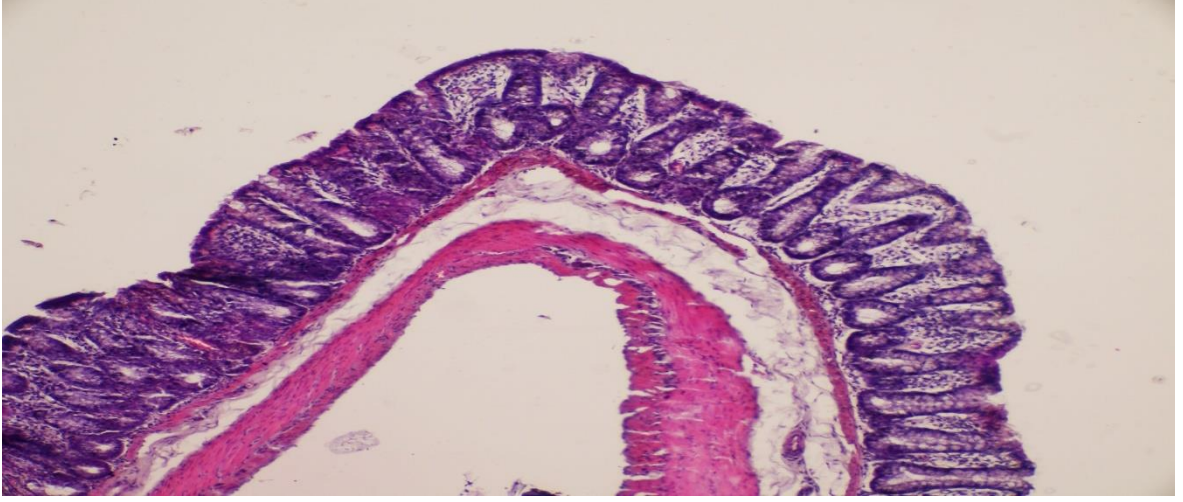


**Şekil 12.** Tedavi grubunda (TNBS+DXP) mikroskopik skora.

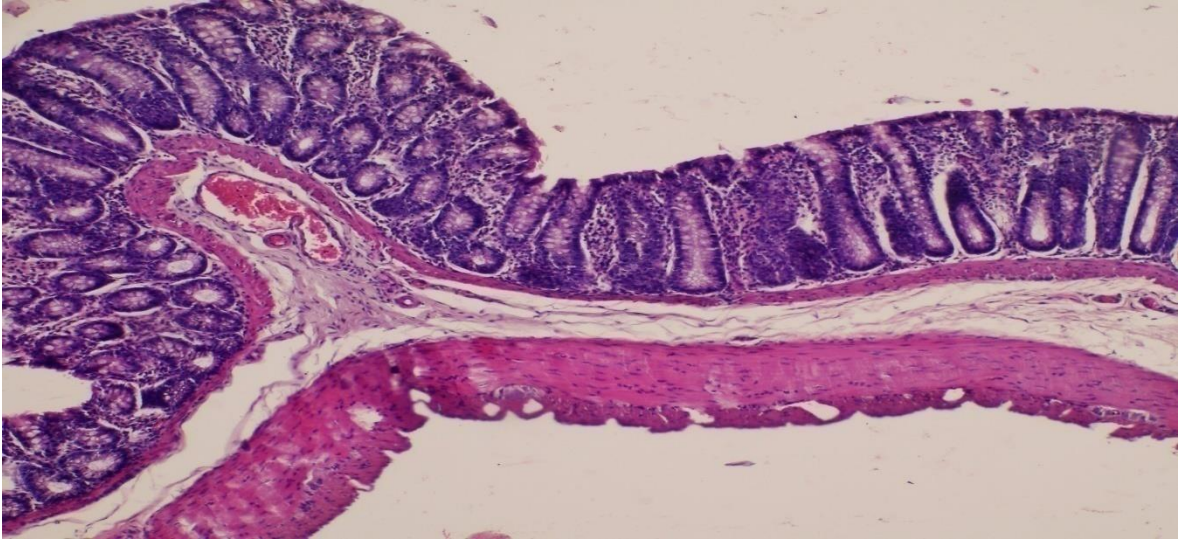
a,  $P < 0,05$  önem derecesinde, TNBS grubuna göre istatistiksel anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

#### 4.4. Histolojik Sonuçlar

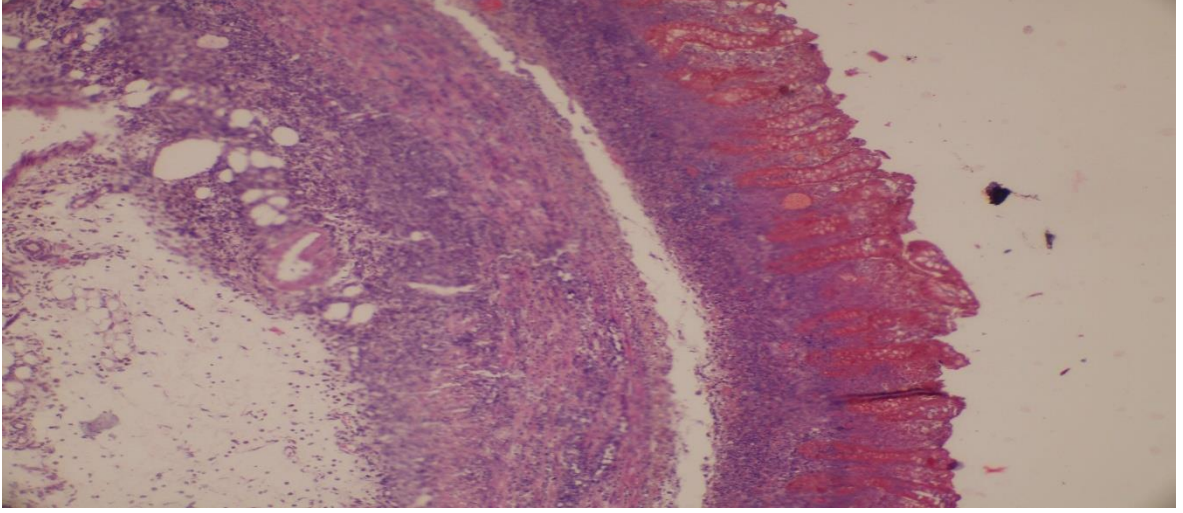
TNBS koliti, mukoza nekrozu, mukoza ve submukozada yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve submukozal ödemle karakterize idi (Resim5). 500 mg/kg DXP ile tedavi, TNBS uygulanması ile oluşan morfolojik değişiklikleri azalttı (Resim 6).



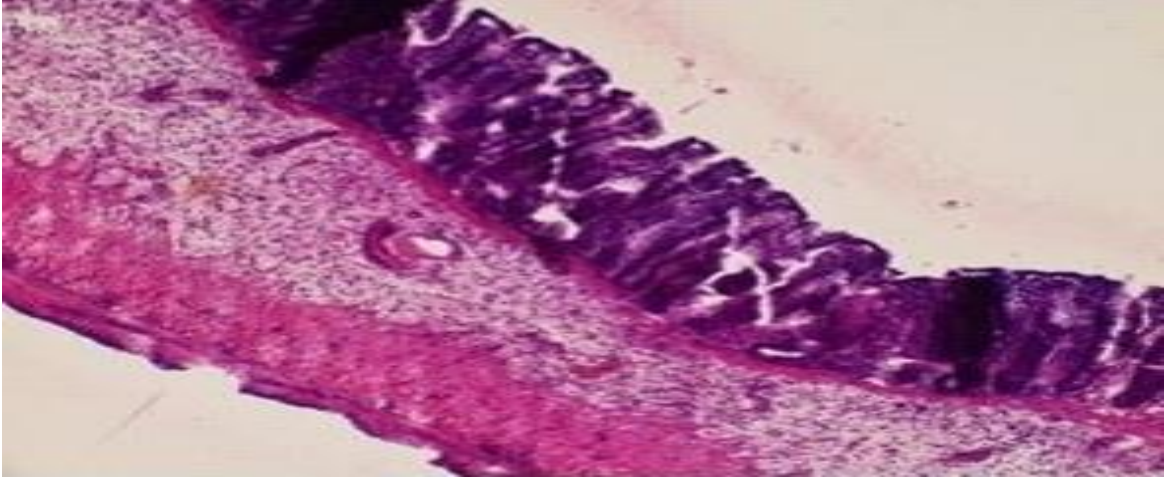
**Resim 3.** DXP kontrol grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri.



**Resim 4.** Sham kontrol grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri.



**Resim 5.** TNBS grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri.



**Resim 6.** TNBS+DXP tedavi grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri.

## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalığı; intestinal inflamasyon ve mukozal doku hasarıyla başlar, bozulmuş immün cevapla ilerler. Belirtileri intestinal ve ekstraintestinal olan, yaygın olarak görülen kronik seyirli bir gastrointestinal sistem hastalığıdır (Özkan, 2008). İnflamatuvar barsak hastalığında, önemli faktörlerden biri bilinmeyen mekanizmalarla intestinal epitelyal bariyerin yıkılmasıdır (Schmidt ve Stallmach 2005; Thompson-Chagoyan ve ark, 2005). Diğeri ise; aktive olmuş nötrofiller, monositler ve makrofajlar aracılığıyla gerçekleştirilen ve artmış reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile karakterize anormal immün ve inflamatuvar cevap meydana gelmesidir.

Bu çalışmada, trinitrobenzen sulfonik asid (TNBS) ile deneysel kolit oluşturulmuş ratlarda, antioksidan ve anti-inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla, dekspantenolün (DXP) kolonik doku hasarı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma bulguları, DXP'nin kolonik doku hasarı ve inflamasyonunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca, DXP tedavisinin lipid peroksidasyonunu azaltırken, antioksidan durumu arttırdığını da göstermiştir.

Kolit dahil birçok inflamatuvar barsak hastalığında, ROS'un doku hasarının artmasında etkisi vardır (Norris ve ark, 1982; Selve, 1992; Liu ve ark, 2003). Süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri inflamasyon durumunda salınırlar ve bunlar doymamış yağ asitlerinden bir H atomu kopartarak lipid peroksidasyonunu başlatıp, doku hasarına neden olan lizozomal enzimlerin salınmasına yol açarlar. Oksidan hasarı önlemek için hücrede antioksidan sistem içinde; A, E gibi antioksidan özellikteki vitaminler, indirgenmiş glutatyon (GSH), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve miyeloperoksidaz (MPO) gibi enzimler yer alır (Canbakan, 2000; Yılmaz, 2008). Herhangi bir ilaç veya ajanın kolitteki koruyucu rolü, ROS'la indüklenen LPO'u inhibe etme ve ROS'u temizleme üzerinden tayin edilebilir.

İnflamatuvarproses esnasında hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile hızla reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksidasyonu meydana gelir (Halliwell, 1989; Karihtala ve Soini, 2007). Oluşan lipidperoksil radikalleri; hidroperoksidlere, hidroperoksidler de daha zararlı radikal özelliği olan aldehitlere dönüşürler. Bu aldehidler içinde en çok bilineni MDA'dır. Dolayısıyla bir dokuda MDA seviyesinin artması serbest oksijen radikallerinin ve bunlara bağlı olarak da yıkımın

arttığını gösterir (Slater, 1984; Girotti, 2000). Yani LPO'yu inhibe etme ve ROS'u temizleme etkileri, MDA ve antioksidan enzim seviyelerinin tayini ile belirlenebilir.

Etensel ve ark (2006) tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında testis torsiyonu oluşturulan gruba dekspantenol verilmiş ve daha sonra detorsiyone edilerek doku ve serum MDA değerlerine bakılmıştır. 500 mg/kg dekspantenol verilen grupta serum ve doku MDA değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ratlarda yapılan bazı antioksidan ve anti-inflamatuar ajanların uygulandığı çeşitli çalışmalarda da MDA düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (Kuralay ve ark, 2003; Zhou ve ark, 2006). İdiyopatikproktokoliti olan insanlar üzerinde yapılmış başka bir çalışmada 5-aminosalisilik asitin antioksidan sistem üzerine etkileri incelenmiştir. 10 hasta 10 hafta boyunca 5-aminosalisilik asit tedavisi almış, tedavi sonucunda yükselmiş olan serum MDA düzeyinin azaldığını bulunmuştur (Benou ve ark, 1994). Başka bir çalışmada ratlarda stresle ağız ve rektum TNBS kolit modelinde oksitosin tedavisinin reseptör bağımlı mekanizmalarla kolite bağlı hasarı azalttığını ortaya konmuştur. Ratlarda TNBS ile kolit oluşturulmuş, ardından beş gün boyunca 30 dakika süreyle stres testi olarak sudan kaçınma şeklinde psikolojik test uygulanmıştır. Stresle indüklenen MDA düzeyi artışını oksitosin tedavisi geri çevirmiştir (Çetinel ve ark, 2010). Karadağ ve ark (2014) yaptıkları bir çalışmada, nekrotizan enterokolitte (NEC) DXP tedavisinin antioksidan ve anti-inflamatuar etkisiyle intestinal hasarı azalttığını bildirmişlerdir. Kontrol ve Kontrol+DXP gruplarına göre NEC grubunda doku MDA, total oksidant durumları ve oksidatif stres indeks seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu değerler DXP ile tedavi olan yenidoğan ratlarda düşmüştür.

Çalışmamızda da kolit grubunda MDA seviyesi, DXP kontrol ( $P>0,05$ ) ve Sham kontrol ( $P<0,05$ ) gruplarına göre artmış ve DXP tedavisi ile belirgin bir şekilde azalmıştır ( $P<0,05$ ; Tablo 6). Bu sonuç, DXP'nin TNBS ile indüklenen lipid peroksidasyonunu başarılı bir şekilde azalttığını göstermektedir.

Miyeloperoksidaz dokularda nötrofil infiltrasyonunu gösteren ve özellikle akut dönemde hızla yanıt veren bir enzimdir (Işık, 2009). Aktif strese yanıt olarak lökositlerden salınır. OH radikali, reaktif oksijen radikalleri ve sitokinler polimorf nötrofil lökositlerin çoğunluğunu oluşturan nötrofilleri aktive eder. MPO, elastaz, kollojenaz, proteaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimler dokuya gelen aktive nötrofiller tarafından açığa çıkarılır. Sonuç olarak açığa çıkan bu enzimlerle hem doku hasarı artar, hem de daha

fazla radikal oluşur. İnflamasyon durumunda MPO ekstraselüler ortama salınır (Dede, 2007; Düzgünçınar, 2007).

Yapılan bir çalışmada ratlarda asetik asite bağlı deneysel kolit modelinde oksidan/antioksidan yanıt üzerine L-carnitinin etkileri incelenmiş olup, tedavi gruplarında MPO aktivitesinin kolit grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azalmış olduğu görülmüştür (Çetinkaya ve ark, 2006). Sakr ve ark (2012) doku MPO düzeylerinin kolitle birlikte anlamlı düzeyde arttığını ve tedavi amaçlı polifenol verilen gruplarda azaldığını rapor etmişlerdir. Jahovic ve ark (2005), TNBS yöntemiyle oluşturdukları kolit modelinde, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE: anjiotensin-converting enzim) inhibitörleri olan lisinopril ve captopril'in etkilerini incelemişler ve doku MPO aktivitesinde, kolit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Ek ve ark (2008) de kolit oluşturdukları ratlarda antioksidan ile tedavi verilen grubun MPO düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Şener ve ark (2007) tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda TNBS'ye bağlı deneysel kolit modelinde erdosteinin antioksidan ve radikal süpürücü etkisiyle kolonik inflamasyonu azalttığı bulunmuştur ve tedavi gruplarında kolit kontrol grubuna göre MPO aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın biyokimyasal sonuçlarında, MPO aktivitesi, TNBS uygulanmış tüm ratlarda artmış ve MPO'daki bu artış DXP tedavisi ile azalmıştır (Tablo 6). Fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşamamıştır ( $p>0,05$ ). Tedavi grubu biyokimya sonuçlarındaki "kolit grubuna göre azalma seyri" ne (Şekil 7) ve tedavi grubu histoloji sonuçlarına (Resim 6) dayanarak, DXP tedavisi ile MPO'da görülen azalma onun anti-inflamatuar özelliğini göstermekte diyebiliriz. Fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşamaması belki de daha yüksek bir doz veya daha uzun bir tedavi süresinin olması gerektiğine işaret etmektedir.

DXP (provitamin B5), enteral ve parenteral formları olan, emniyetli, ucuz ve kolay bulunabilen bir ilaçtır. Pantotenik asid'in ROS ile oluşturulan hücre hasarına karşı koruyucu etkileri literatürde iyi sıralanmıştır (Slyshenkov ve ark, 1999; 2001; 2004; Wojtczak, 2003). PA, hücre CoA içeriğinde artış sağladığı gibi hücrelerde ATP ve GSH sentezini de artırır (Slyshenkov ve ark, 1999; 2004). CoA ve ATP, fosfolipid ve kolesterol sentezi için iki ana elemandır. Bu şekilde her ikisi de hücre membranı ve doku hasarı tamirine katkıda bulunurlar (Slyhenkov, 1995; Hayes; 1999). PA ve GSH ayrıca



apoptozis'in kontrolünde de majör rol oynarlar (Slyshenkov ve ark, 2001; Wojtczak, 2003).

İndirgenmiş glutatyon (GSH) ve GSH-Px, ROS hasarına karşı ilk ve ikinci savunma hattını oluşturmakla kalmayıp aynı zamanda detoksifiye edilmiş oksidasyon ürünlerinin hücreden tamamen uzaklaştırılmasını da sağladıkları için intrasellüler antioksidan metabolik süreçlerde önemli rol oynarlar (Hayes ve Mclellan, 1999). GSH-Px, indirgeme ekivalanı olarak GSH'ı kullanarak, organik ve inorganik hidroperoksitleri, kendilerine karşılık gelen hidroksil bileşiklere indirgeme kabiliyetinde olan antioksidan enzimlerin bir ailesini oluşturur (Arai ve ark, 1999; Jefferies ve ark, 2003). Glutatyon peroksidaz enzimi, dokuları H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve lipoperoksitlerin oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruyan başlıca enzimlerden biridir (Özben, 1998). Lipid peroksitlerinin indirgenmesini katalizler (Halliwell, 1994). Böylece membran lipidlerini ve hemoglobini, peroksidlerin oksidasyonuna karşı korur. Hidrojen peroksitin özellikle düşük konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda, peroksi radikallerine afinitesi katalazdan daha fazladır (Halliwell 1974).

Gonzalez ve ark (2001) TNBS koliti ile yaptıkları çalışmada E vitamini tedavisinin GSH-Px seviyelerini kolit grubuna göre arttırdığını göstermişlerdir. Başka bir TNBS kolit çalışmasında da, tedavi gruplarında TNBS grubuna göre yüksek GSH-Px seviyeleri elde edildiği bildirilmiştir. (Wang, 2011; Xing, 2013). Benzer şekilde Tüzün ve ark (2002) deneysel olarak kolit oluşturdukları bir çalışmada doku GSH-Px düzeylerinin antioksidan grupta daha yüksek olduğunu ve antioksidan kullanımının kolitte ortaya çıkan semptomların azalmasında etkili olabileceğini söylemişlerdir. Karadağ ve ark (2014) yenidoğan ratlarda DXP'i uyguladıkları NEC modelinde, GSH-Px aktivitesinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında NEC grubunda azaldığını, NEC+DXP grubunda ise normal veya normale yakın enzim aktivitesi mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da GSH-Px aktivitesi, DXP tedavi grubunda, TNBS grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (P<0,05; Tablo 6, Şekil 9). Ratlardaki GSH-Px enzimi, insandaki gibi multikaynaklı bir enzim ailesi olabilir ve çalışmamızdaki yüksek GSH-Px'in kaynağı, gastrointestinal doku olabilir. Tabii ki bu konu daha ileri seviyede araştırılmalıdır.

Süperoksit dismutaz enzimi serbest radikalleri substrat olarak kullanır. Bilinen tek substratı süperoksit radikalidir (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Süperoksidin hidrojen peroksite (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

dismutasyonunu katalize eden bir metalloenzimdir (Canbakan, 2000). TNBS ile oluşturulan İBH'de SOD verilmesinin oksidatif stresi azalttığı, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve lökosit iyileşmesini düzelttiği bildirilmiştir (Segui ve ark, 2004). Zhou ve ark (2006) yaptıkları çalışmada ratlarda TNBS'ye bağlı kolit modelinde tedavi edici madde olarak kullandıkları Gingko biloba extresinin, inflamasyon üzerine iyileştirici etkisi olduğunu göstermişler ve tedaviyle kolon dokusunda SOD enzim aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir. Dong ve ark (2003) asetik asit ile kolit oluşturdukları bir çalışmada kolit grubunda normal kontrol grubuna göre doku SOD düzeylerinin düştüğünü rapor etmişlerdir. Ek ve ark (2007) TNBS ile oluşturdukları deneysel kolit modelinde CAPE'in etkileri araştırmış ve tedavi gruplarında SOD enzim aktivitesinin yükseldiğini raporlamışlardır. Karadağ ve ark (2014) NEC modelinde, diğer gruplar göre NEC grubunda SOD düzeyinin belirgin olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Kuralay ve ark (2003) asetik asit ile oluşturdukları kolit modelinde SOD seviyesinin arttığını ve tedaviyle bu seviyenin azaldığını bildirmişlerdir.

Literatürde inflamasyon çalışmalarında, tedavi ile SOD ve CAT enzimlerinin her ikisinin de arttığı görülmektedir (Ek ve ark, 2008). SOD aktivitesinde tedavi ile "inflamasyon grubuna göre artış seyri" çalışmamızda da gözlemlendi. Fakat artışlar anlamlı düzeylere ulaşmadı ( $p>0,05$ ; Tablo 6; Şekil 11).

Katalaz enzimin aktivitesi, hidrojen peroksit seviyesi ortamda fazla yükseldiği zaman belirgin olarak artar.  $H_2O_2$  seviyesi düştüğünde ise hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan glutatyon peroksidaz gibi diğer antioksidan enzimler devreye girer ve hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırırlar (Agar ve ark, 1986). Kuralay ve ark (2003) asetik asit ile oluşturdukları kolit modelinde CAT aktivitesinin kolit ile birlikte değişmediğini bildirmişlerdir bunun sebebi olarakta muhtemelen  $H_2O_2$ 'nin diğer hücrel antioksidan mekanizmalarla ortadan kaldırılması olduğunu söylemişlerdir. Aynı şekilde, yaptığımız çalışmada da CAT düzeyleri bakımından gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 6; Şekil 10).

TNBS kolit modelinde mukozal ödem, kanama odakları, segmental ülserasyon ve nekrotik alanlar yaygın olarak görülmektedir (Morris ve ark, 1989; Zhou ve ark, 2006). Çalışmamızda Dekspantenol verilen kolit grubunda makroskobide istatistiki olarak değerlendirmede anlamlı bir farka rastlanmamıştır (Resim 2). Bu da, mikroskopide görülen iyileşmenin 5 günlük tedavi sürecinde makroskobiye yansımaması ve bunun için daha



uzun bir sürece ihtiyaç olması nedenine bağlanabilir. Bu çalışmada mikroskopi skoru, TNBS grubunda tüm gruplardan anlamlı şekilde yüksekti. 500 mg/kg DXP ile tedavi edilen hayvanlarda mikroskopi skoru, anlamlı derecede azaldı ( $P<0,05$ ; Şekil 12). DXP tedavisi, kolitli dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonunu belirgin bir şekilde azalttığı için, DXP'nin histolojide gözlenen inhibitör etkisi, biyokimyasal analizde MPO seviyesi DXP tedavisi ile anlamlı seviyede düşmemiş olmasına rağmen, olasılıkla onun anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerine bağlıdır.

Literatürler, DXP'yi serum LPO'nun önemli zayıflatıcısı olarak göstermiştir (Wojtczak ve Slyshenkov, 2003). Son zamanlarda, DXP'nin, I/R kaynaklı böbrek hasarlı ratlarda yapılan çalışmada, oksidatif stresi azaltmasıyla ilgili yararlı etkileri raporlanmıştır (Altıntaş ve ark, 2012). Başka bir çalışmada, ratlarda bleomisine bağlı pulmoner fibrozisde test edilmiştir ve DXP'nin oksidatif stresi azaltması ile akciğer fibrozisdeki koruyucu etkisi vurgulanmıştır (Ermis ve ark, 2009). Etensel ve ark (2006) testis iskemi-reperfüzyon çalışmalarında, lipid peroksidasyonunu azaltma yoluyla inflamatuvar yanıtı arttırıcı oksidatif stres basamaklarına karşı koruyucu olarak DXP'yi yararlı bulmuşlardır.

Literatürde çalışmamıza en yakın bir çalışmada Karadağ ve ark, DXP'nin nekrotizan enterokolitteki (NEC) etkisini araştırmışlardır (Karadağ ve ark, 2015). Çalışma bulguları, DXP'nin intestinal doku hasarı ve inflamasyonunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca, DXP tedavisinin lipid peroksidasyonu azaltırken, antioksidan durumu arttırdığını da gözlemlemişlerdir. Ayrıca, yüksek sitokin seviyelerinin NEC boyunca ROS salınımının ana modülatörleri olduğunun yaygın olarak kabul edildiğini ve çalışmalarında, NEC ratlarda TNF-a ve IL-1b'nin arttığını, DXP tedavisi ile NEC+DXP ratlarda ise azaldığını bildirmişlerdir (Baregamian ve ark, 2009). Ayrıca DXP'nin anti-inflamatuvar etkisinin insan polimorfonükleer nötrofillerinden salınan MPO gibi TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin salınmasının inhibisyonuna atfedilebileceğini, fakat bu hipotezin daha ileri araştırma gerektirdiğini bildirmişlerdir. Anti-inflamatuvar etkiyi tespit etmede Karadağ ve ark (2015) TNF-a ve IL-1b'i kullanırken, bizler çalışmamızda MPO'u kullandık.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Dekspantenolün anti-inflamatuar ve antioksidan mekanizmalar üzerinden İBH sürecine olumlu etkisi, yapılan çeşitli çalışmalarla görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız DXP tedavisinin TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit çalışmalarında faydalı etkisini gösteren ilk çalışmadır. DXP ile tedavi, ratlarda TNBS ile oluşturulan kolitte, kolon doku hasarını azaltma potansiyeli taşımaktadır. Bu yüzden bu özellikleriyle DXP, İBH'den korunma ve İBH tedavisinde yeni ve etkili yardımcı bir tedavi olarak düşünülebilir.

DXP'nin etki mekanizması hakkında bilinenler yukarıda sıralandı. Fakat siklooksijenaz (COX) enzimi ve prostaglandinler (PG)'ler üzerinden bir etkisi olup olmadığını bildiren herhangi bir çalışma şu an literatürde bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu mekanizmalar üzerinden etkisi, araştırılmaya değer bir konudur.

## KAYNAKLAR

- Abiko Y, Tomikawa M, Shimizu M.** Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid. *The Journal of Vitaminology (Kyoto)*, 1969,15:59-69.
- Abraham C, Cho JH.** Inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361:2066–2078.
- Agar NS, Sadrzadeh SM, Hallaway PE, Eaton JW.** Erythrocyte catalase. A somatic oxidant defense? *The Journal of Clinical Investigation* 1986,77:319-321.
- Akkuş İ.** Serbest Radikaller Ve Fizyopatolojik Etkileri,1.Baskı ed. Konya: Mimoza yayınları; 1995, 3-10.
- Aktan ÖA, Yalçın SA.** Ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen metabolites and the surgeon. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1998,28:1-5
- Akyol Ö.** Beyin Tümörlerinde Doku Superoksit Dismutaz, Katalaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri, Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, 1994, 54.
- Altintas R, Parlakpınar H, Beytur A, et al.** Protective effect of dexpanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats *Kidney Blood Press Res*, 36 (2012), 220–230
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM,** Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90(17):7915-22.
- Andres PG, Friedman LS.** Epidemiology and the Natural Course of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 1999,28:255-81, vii.
- Aprahamian M, Dentinger A.** Stock-Damge C. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *The American Journal of Clinic Nutrition*, 1985,41:578-589.
- Aprahammian M, Dentinger A, Stock-Damgé C.** et al. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *The American Journal of Clinic Nutrition*, 1985,41:578-89.
- Arai M, Imai H, Koumura T, Yoshida M, Emoto K, Umeda M, Chiba N, Nakagawa Y.** Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase plays a major role in preventing oxidative injury to cells. *The Journal of Biological Chemistry*,1999, 274:4924–4933

**Ardizzone S, Bianchi PG.** Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment, *Journal of Internal Medicine*, 2002; 252: 475–496

**Asik M BY.** İnflamatuvar Barsak Hastalığında Patogenez Ve Tedavide Yenilikler. *Güncel Gastroenteroloji* 1998;2:156-162.

**Aytekin H.** Ratlarda Asetik Asittin İndüklediği Kolit Üzerine Alfa-Tokoferolün Etkisi, Uzmanlık Tezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, 2001, 40.

**Azılı C.** TNBS ile Oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde İnfliximab'ın Ekstraintestinal Tutulumlar Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, G.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, 2007, 92.

**Banwell JG, Howard R, Cooper D, Costerton JW.** Intestinal microbial flora after feeding phytohemagglutinin lectins (*Phaseolus vulgaris*) to rats. *Applied and Environmental Microbiology*, 1985, 50(1):68-80.

**Baregamian N, Song J, Bailey CE, et al.** Tumor necrosis factor-alpha and apoptosis signal-regulating kinase 1 control reactive oxygen species release, mitochondrial autophagy, and c-Jun N-terminal kinase/p38 phosphorylation during necrotizing enterocolitis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2009;2:297–306.

**Baykal Y NM.** İnflamatuvar Barsak Hastalığı. *Sendrom* 2005;17(4):61-84.

**Beno I, Staruchova M, Volkovova K, Mekinova D, Bobek P, Jurcovicova M.** [Activity of the Antioxidant System in Patients With Idiopathic Proctocolitis and the Effect of 5-Aminosalicylic Acid (Salofalk)]. *Bratisl Lek Listy* 1994;95:99-102.

**Biro K, Taçı D, Ochsendorf FR. et al.** Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 80-4.

**Blumberg RS, Strober W.** Prospects for Research in Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2001;285:643-647.

**Bourre JM, Galea F.** An important source of omega-3 fatty acids, vitamins D and E, carotenoids, iodine and selenium: a new natural multi-enriched egg. *J Nutr Health Aging*. 2006;10(5):371-376.

**Bozbaş A.** İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Aktivitesinde Eozinofil'in Rolü. M.Ü. Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004,80

**Boztaş G.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları; Klinik, Tanı, Tıbbi Ve Cerrahi Tedavi İndikasyonları, İçinde: *Kolon Rektum Ve Anal Bölge Hastalıkları*, Eds: Alemderoğlu K,

Akçal T, Buğra D, Türk Kolon Ve Rektum Cerrahisi Derneği, Tasarım Ofset, İstanbul, 2003, s 577-588.

**Bratman S, Kroll D**, eds. Panthothenic acid and pantethine. Natural Health Bible. Roseville, CA: Prima Publishing; 2000:275-276.

**Campieri M, Gionchetti P**. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut*, (Review), 2001, 48(1):132-5.

**Canbakan İB**. Ülseratif Kolitli Hastalarda Serbest Oksijen Radikal Düzeyinin Hastalığın Aktivasyon Göstergesi Olarak Değeri, Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2000, 63.

**Canpolat H**. Postoperatif Boğaz Ağrısına Benzidamin Hidroklorür ve Dekspantenolün Etkisi, Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reaminasyon Anabilim Dalı, Malatya, 2006, 47.

**Canturk NZ, Sayek I**. Cerrahi Araştırma Kitabı. Nobel Kitabevi; 2005.

**Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J**. (Eds), Cecil Essentials of Medicine. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi 5<sup>th</sup> ed, Çeviri Editörü: Çavuşoğlu H, Yüce Reklam Yayımlar ve Dağıtım A.Ş. ve Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti., İstanbul, 2002 s 345-350.

**Carter L, Wallace JL**. Alterations in rat peripheral blood neutrophils function as a consequence of colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40: 192-197

**Cello JP, Schneiderman DJ**. Ulcerative Colitis. In: *Gastrointestinal Disease; Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Selesenger MH, Fordtran JS, 4th ed, W.B. Saunders Company Philadelphia, 1989, p.1435-1473.

**Cetinel S, Hancioglu S, Sener E, Uner C, Kilic M, Sener G, Yegen BC**. Oxytocin Treatment Alleviates Stress-Aggravated Colitis by a Receptor-Dependent Mechanism. *Regulatory Peptides* 2010;160:146-152.

**Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kantarceken B, Ciralik H, Kurutas EB, Buyukbese MA, Gumusalan Y**. Effects of L-Carnitine on Oxidant/Antioxidant Status in Acetic Acid-Induced Colitis. *Digestive Diseases and sciences* 2006,51:488-494.

**Chevaux JB, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos PL, Schoepfer A, Peyrin-Biroulet L**. Mucosal Healing with Anti-TNF antibodies. *Digestion* 2012;86(suppl1):16-22.

**Chidlow JH Jr, Shukla D, Grisham MB, Kevil CG**. Pathogenic angiogenesis in IBD and experimental colitis: new ideas and therapeutic avenues. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiol* 293; G5-G18;2007.

**Criolo MR.** Age-Related Changes Cu-ZnSOD. Se-Dependent And-Independent Glutathione Peroxidase And Catalase Activities in Specific Areas of Rat Brain. Mechanism of Ageing And Development 1991,61:287-297.

**Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander JS.** Role of Endothelium in Inflammatory Bowel Diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2011 February 7 17(5):578-593

**IŞIK F.** Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağının Koruyucu Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009, 118.

**Daneshmand A, Rahimian R, Mohammadi H, Ejtemaee-Mehr S, Tavangar SM, Babaei KR, Dehpour AR.** Protective Effects of Lithium on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. *Digestive Diseases and Sciences* 2009,54:1901-1907.

**Dede AM.** Deneysel Kolit Modelinde Drotrecogin Alfa'nın (Activated, Xigris) Bakteriyel Translokasyonu Önlemede Etkinliğinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007, 92.

**Devecioğlu S.** Ülseratif Kolit. İstanbul; 1996, s 1124-1133.

**Dong WG, Liu SP, Yu BP, Wu DF, Luo HS, Yu JP.** Ameliorative effects of sodium ferulate on experimental colitis and their mechanisms in rats. *World Journal of gastroenterology* 2003; 9: 2533-2538

**Düzgünçnar Ö.** Plazma Myeloperoksidaz Düzeylerinin Koroner Arter Hastalığı İle İlişkisinin İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, H.Ü. Tıp Fakültesi, 2007, 54.

**Ebner F, Heller A, Rippke F.et al.** Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American Journal of Clinic Dermatology* 2002; 3(6): 427-33.

**Ek RO, Serter M, Ergin K, Yildiz Y, Cecen S, Kavak T, Yenisey C.** The Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on TNBS-induced Colitis in Ovariectomized Rats, *Digestive Disease and Sciences*, 2008; 53: 1609–1617.

**Ermis H, Parlakpınar H, Gulbas G, et al.** Protective effect of dexpanthenol on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 386 (2013), pp. 1103–1110

**Emekli N.** Temel ve Uygulamalı Biyokimya 4.baskı. Marmara Yayıncılık Ticaret, İstanbul, 2006, s.407-408.

**Emekli N, Yarat A, Akbay Tunalı T, Öztürk Koç L, Alturfan EI.** Tükürük Biyokimyası. İçinde: *Tükürük Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Biyokimyası*. Eds: Emekli N, Yarat A. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul, 2008, s.309-331.

**Erden M.** Serbest Radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992,12:201-207.

- Etensel B, Ozkısacık S, Ozkara E, Kanlı A, Oztan O.** Dexpanthenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury *Ped Surg Int.* 2006;177-181
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ.** Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 8thEd. Philadelphia: Publisher Saunders an imprint of Elsevier; 2006.
- Freeman BA, Crapo TD.** Biology of disease free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 1982; 47(5): 412-25.
- Frei B.** Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *The American Journal of Medicine.* 1994; 97(3A):5S-13S; discussion 22S-28S.
- Freidman S, Blumerg RS.** Inflammatory Bowel Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Eds: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, 15th ed, Mc Graw-Hill, New York, 2001, p.1679-1692.
- Freidman SL, McQuid KR, Grendel JH.** (Eds). *Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi*, Çeviri Editörleri: Sivri B, Gönen Ö, Güneş Kitapevi, İstanbul, 2007, s.121-129.
- Fridovich I.** Superoxide Dismutases. *Annual Review of Biochemistry* 1975,44:147-159.
- Genç Z.** Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) ile Oluşturulan Deneysel Kolitte Isırgan Otu (*Urtica dioica*) Yağının Koruyucu Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009, 123.
- Gennaro AR, ed.** Panthothenic acid. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD; 2000: 1809.
- Girgin F, Karaoglu O, Erkus M.** Effects of trimetazidine on oxidant/antioxidant status in trinitrobenzenesulfonic acid-induced chronic colitis. *J Toxicol Environ Health A* 2000,59:641-52.
- Girotti AW.** Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of Lipid Research.* 1998,39:1529-1542.
- Goldman L.** Cecil Textbook of Medicine, 22 ed. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006, s 861.
- Gonzalez R, Rodriguez S, Romay C, Ancheta O, Gonzalez A, Armesto J, Ramirez D, Merino N.** Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats. *Pharmacological Research*, 1999,39:55-59.
- Gonzalez R, Sanchez de MF, Galvez J, Rodriguez-Cabezas ME, Duarte J, Zarzuelo A.** Dietary Vitamin E Supplementation Protects the Rat Large Intestine From Experimental Inflammation. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research.* 2001,71:243-250.

- Göksoy E, Uzunismail H.** Gastrointestinal Sistem Hastalıkları, I.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Eğitim Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:23, İstanbul, 2001, 199-213
- Grace PA.** Ischaemia-reperfusion injury. *The British Journal of Surgery* 1994;81(5):637-47.
- Grenier JF, Aprahamian M, Genot C.** et al. Pantothenic acid (vitamin B5) efficiency on wound healing. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982; 4(1-2): 81-5.
- Greenwald RA.** Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1991; 20 (4):219-240.
- Grisham MB, Granger DN.** Neutrophil-Mediated Mucosal Injury. Role of Reactive Oxygen Metabolites. *Digestive Diseases and Science*, 1988;33:6S-15S.
- Grisham MB, Volkmer C, Tso P, Yamada T.** Metabolism of Trinitrobenzene Sulfonic Acid by the Rat Colon Produces Reactive Oxygen Species, *Gastroenterology*,1991; 101:540–547.
- Gue M, Bonbonne C, Fioramonti J, More´ J, Del Rio-Lacheze C, Come´ra C, Bue´no L.** Stress-induced enhancement of colitis in rats: CRF and arginine vasopressin are not involved. *The American Journal of Physiology*, 1997,272:84–91.
- Gyamfi MA, Ohtani II, Shinno E, Aniya Y.** Inhibition of glutathione S transferases by Thonningianin A, isolated from the African medicinal herb, Thonningia sanguinea, in vitro. *Food Chemical Toxicology* 2004; 42: 1401-1408.
- Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M.** Alendronate Increases Lumbar Spine Bone Mineral Density in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-646.
- Hadley SK, Gaarder SM.** Treatment of irritable bowel syndrome. *Am FamPhysician*, (Review), 2005,72(12):2501-6.
- Halliwell B.** Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: solutions to the problem of lung with oxygen. *New Phytologist* 1974,73:1075-1086.
- Halliwell B.** Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of the Review Society Medicine*, 1989; 82: 747-752.
- Halliwell B.** Free radicals, antioxidants and human disease; curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344:721-724.
- Halliwell B.** Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidants intake in humans. *Free Radical Research* 1996; 25: 57-74.



**Halliwell B, Gutteridge JM.** The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1990;280(1):1-8.

**Halliwell B, Gutteridge JMC.** Free Radicals in Biology and Medicine. 3rdEd. New York: Oxford University Pres; 1999.

**Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC.** "Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing". *Blood*, 1998, 92 (9): 3007–17.

**Hanauer SB.** Inflammatory Bowel Disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases* 2006;12 Suppl 1:S3-9.

**Hay JW, Hay AR.** Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. *Journal of Clinic Gastroenterology*. 1992,14:309-317.

**Hayes JD, McLellan LI.** Glutathione and glutathione dependent enzymes represent a coordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic Research*, 1999,31:273–300.

**Heinecke JW, Li W, Francis GA, Goldstein JA.** "Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins". *The Journal of Clinical Investigation*, 1993, **91** (6): 2866–72.

**Higa A, Eto T, Nawa Y.** Evaluation of the role of neutrophils in the pathogenesis of acetic acid- induced colitis in mice. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*,1997; 32: 564-568

**Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B.** Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1994; 18(2):165-173.

**Hiramatsu N, Kishida T, Natake M.** Effects of dietary pantothenic levels on drug-metabolizing system in the liver of rats orally administered varying amounts of autoxidized linoleate. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* (Tokyo). 1989;35(4):303-313.

**Isaacs KL, Sartor R, Haskill S.** Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology*, 1992,103:1587-89

**İşık F.** Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) ile Oluşturulan Deneysel Kolitte Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağının Koruyucu Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009, 108.

**İşman ÇA.** Deneysel Hipotroidizimin Sıçanda Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) İle Oluşturulan Kolit Modelinde Hasar Parametrelerinin Etkisi, Uzmanlık Tezi, M.Ü.Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2002, 168.

- Jahovic N, Ercan F, Gedik N, Yüksel M, Şener G, Alican I.** The effect of angiotensin-converting enzim inhibitors on experimental colitis in rats. *Regulatory Peptides*, 2005,130:67-74.
- Jefferies H, Coster J, Khalil A, Bot J, McCauley RD, Hall JC.** Glutathione, *ANZ Journal of Surgery*, 2003,73:517–522
- Karadag A, Ozdemir R, Kurt A, Parlakpınar H, Polat A, Vardi N, Taslidere E, Karaman A.** Protective effects of dexpanthenol in an experimental model of necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015 Jul;50(7):1119-24.
- Karihtala P, Soini Y.** Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 2007; 115: 81-103.
- Kayhan B.** Ülseratif Kolit. İçinde: *Gastroenteroloji*. Eds: Telatar H, Şimşek H, Medicamet Basım Yayın, Ankara, 1993, Cilt 1, s.349-466.
- Kaymakoglu S.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji*, Nobel Tıp Kitabevi; İstanbul, 2001, s 189-211.
- Kelly GS.** Nutritional and botanical interventions to assist with the adaptation to stress. *Alternative Medicine Review: a Journal of clinical Therapeutic*, 1999;4(4):24
- Keshavarzian A, Morgan G, Sedghi S.** Role of reactive oxygen metabolites in experimental colitis. *Gut* 1990; 31: 786-790.
- Kinkade JM, Pember SO, Barnes KC, Shapira R, Spitznagel JK, Martin LE** "Differential distribution of distinct forms of myeloperoxidase in different azurophilic granule subpopulations from human neutrophils". *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1983, 114 (1): 296–303.
- Kirilina V, Rabinkov A, Kopelevich V, Gunar V.** Hypolipidemic activity of pantethine and other acetylation coenzyme precursors [in Russian]. *Eksp Med (Riga)* . 1991,27:71-75.
- Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF.** Quantitative assay for acute intestinal, *Gastroenterology*, 1984
- Kumerova AO, Silova AA, Utno LIa.** Effect of pantethine on post-heparin lipolytic activity and lipid peroxidation in the myocardium [in Russian]. *Biulleten' Eksperimental'noii Biologii Meditsiny* 1991;111(1):33-35.
- Kuralay F, Yildiz C, Ozutemiz O, Islekel H, Caliskan S, Bingol B, Ozkal S.** Effects of trimetazidine on acetic acid-induced colitis in female Swiss rats. *Journal of Toxicology Environmental Health Part A*. 2003; 24;66(2):169-79.

- Kurtovic J, Segal I.** Recent advances in biological therapy for inflammatory bowel disease. *Tropical Gastroenterology: official Journal of the Digestive Diseases Foundation* 2004; 25: 9–14.
- Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, Fiase R, Dupas JL, Lerebours E, Piotte S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF.** Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001; 120:816.
- Leung LH.** Pantothenic acid deficiency as the pathogenesis of acne vulgaris. *Medical Hypotheses*. 1995;44(6):490-492.
- Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arca M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A.** Stress and Exacerbation in Ulcerative Colitis: a Prospective Study of Patients Enrolled in Remission. *The American Journal of Gastroenterology*, 2000,95:1213-1220.
- Liu SP, Dong WG, Wu DF, Luo HS, Yu JP.** Protective effect of angelica sinensis polysaccharide on experimental immunological colon injury in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 2003; 9(12): 2786-90.
- Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Nelson RA, Shoemaker JD, Sandborn WJ, Phillips SF, Hasan Y.** Dexpantenol enemas in ulcerative colitis: a pilot study. *Mayo Clinic Proceedings*, 1997,72:616-620.
- Loftus EV.** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1504–17.
- Long CA, Bielski BHJ.** Rate of reaction of superoxide radical with chloride-containing species. *The Journal of Physical Chemistry*, 1980; 84: 555-557.
- Lukas M, Bortlik M, Maratka Z.** What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgraduate Medical Journal*, 2006,82(972):620-5. Review.
- McCord JM, Fridovich I.** Superoxide Dismutase. An Enzymic Function for Erythrocyte (Hemocytin). *The Journal of Biological Chemistry*, 1969;244:6049-6055. 61
- Martín AR, Villegas I, Sánchez-Hidalgo M, de la Lastra CA.** The effects of resveratrol, a phytoalexin derived from redwines, on chronic inflammation induced in an experimentally induced colitis model, *British Journal of Pharmacology*, 2006;147(8): 873-885.
- Martins NB, Peppercorn MA.** Inflammatory Bowel Disease, *The American Journal of Managed Care*, 2004,10:544-552

- Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A, Ushijima T, Kajinami T, Bamba T.** Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 15: 61-8.
- McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD, Doe WF.** Evidence of Oxidant-Induced Injury to Epithelial Cells During Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996,98:136-141.
- Memik F.** In: Klinik Gastroenteroloji, Motif Matbaacılık, İstanbul, 2004, 448-465
- Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL.** Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon, *Gastroenterology*, 1989; 96: 795–803.
- Nagiel-Ostaszewski I, Lau-Cam CA.** Protection by pantethine, pantothenic acid and cystamine against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the rat. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. 1990;67(2):289-292.
- Nakazawa H, Genka C, Fujishima M.** Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *The Japanese Journal of Physiology* 1996; 46: 15-32.
- Naruta E, Buko V.** Hypolipidemic effect of pantothenic acid derivatives in mice with hypothalamic obesity induced by aurothioglucose. *Experimental and Toxicology Pathology* 2001;53(5):393-398.
- Necefli A, Tulumoglu B, Giris M, Barbaros U, Gunduz M, Olgac V, Guloglu R, Toker G.** The Effect of Melatonin on TNBS-Induced Colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2006,51:1538-1545.
- Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W.** Antibodies to Interleukin 12 Abrogate Established Experimental Colitis in Mice. *The Journal of Experimental Medicine* 1995;182:1281-1290.
- Neurath MF.** Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012,61:1619-1635.
- Norris AA, Lewis AJ, Zeitlin IJ.** Changes in colonic tissue levels of inflammatory mediators in a guinea-pig model of immune colitis. *Agents and Actions*, 1982; 12(1-2):243-6.
- Nosál'ová V, Cerná S, Bauer V.** Effect of N-acetylcysteine on colitis induced by acetic acid in rats, *General Pharmacology*, 2000; 35 (2):77–81.

- Oberhalzer A., Oberhalzer C., Moldower LL.** Cytokine signaling regulation of the immuneresponse in normal and critically ill states. *Critical Care Medicine*, 2000, 28; 3-12.
- Oktar B, Alican İ.** İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Etiyopatogenezinde Olası Mekanizmalar ve Mediyatörler. *Türkiye Tıp Dergisi*, İstanbul, 2000, s.7(3):155-161.
- Oktay E.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı Ve Komplikasyonlar. İçinde: *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları*. Eds: Göksoy E, Uzunismail H, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:23, İstanbul, 2001, s.199-234.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V.** Familialoccurrence of inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. 1991,324:84-88.
- Osman N, Adawi D, Ahrne S, Jeppsson B, Molin G.** Probiotics and Blueberry Attenuate the Severity of Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis. *Digestive Diseases and Science*, 2008,53:2464-2473.
- Özben T.** Free Radicals, Oxidative Stres and Antioxidants, Pathological and Physiological Significance. Nato ASI Series ed: New York Plenum Press; 1998. p. 31-35.
- Özkan N.**Sıçanlarda Trinitrobenzene Sulphonic Acid (tnbs) ile Uyarılan Kolit Modelinde Kefirin Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, 2008, 68.
- Pentney PT, Bubenik GA.** Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice, *Journal of Pineal Research*, 1995; 19: 31–39.
- Podolsky DK.** Inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347:417-429.
- Romiti R, Romiti N.** Dexpanthenol cream significantly improves mucocutaneous side effects associated with isotretinoin therapy. *Pediatric Dermatology*. 2002;19(4):368.
- Rutgeerts P.** Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Digestion* 1998; 59: 453-69.
- Sachs M, Asskali F, Lanaras C. et al.** The metabolism of panthenol inpatients with postoperative intestinal atony. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 1990; 29: 270-83.
- Sandborn WJ, Yednock TA.** Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 2372–2382.

- Sandler RS, Loftus EV.** Epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Sartor RB, Sandborn WJ, ed. *Kirsner's inflammatory bowel diseases*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:245.
- Sasuga M, Yoshida Y, Mogaki M, et al.** Effect of pantethine, soysterol, and their combinations on serum lipoprotein metabolism and the incidence of atheromatous lesions in cholesterol-fed rabbits. *Domyaku Koka*, 1990;18(9/10):839-850
- Schmidt C, Stallmach A.** Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2005; 51: 127–145.
- Sedghi S, Fields JZ, Klamut M, et al.** Increased production of luminol enhanced chemiluminescence by the inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 1191-1197
- Segal AW, Abo A.** The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes. *Trends in Biochemical Science*, 1993; 18: 43
- Segui J, Gironella M, Sans M, Granell S, Gil F, Gimeno M, Coronel P, Pique JM, Panes J.** Superoxide Dismutase Ameliorates TNBS-Induced Colitis by Reducing Oxidative Stress, Adhesion Molecule Expression, and Leukocyte Recruitment into the Inflamed Intestine. *Journal of Leukocyte Biology*, 2004,76:537-544.
- Selve N.** Chronic intrajejunal TNBS application in TNBS-sensitized rats: a new model of chronic inflammatory bowel diseases, *Agents and Actions* 1992; Spec No:C15-17.
- Sener G, Aksoy H, Sehirli O, Yuksel M, Aral C, Gedik N, Cetinel S, Yegen BC.** Erdosteine Prevents Colonic Inflammation Through Its Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities. *Digestive Diseases and Sciences*, 2007,52:2122-2132.
- Shanahan F.** Crohn's Disease. *Lancet (London, England)* 2002,359:62-69.
- Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW.** "Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein". *Chemical Research in Toxicology*, 2010,23 (3): 447–54
- Simmonds NJ, Millar AD, Blake DR, Rampton DS.** Antioxidant effects of aminosalicylates and potential new drugs for inflammatory bowel disease: assessment in cell-free systems and inflamed human colorectal biopsies, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1999;13: 363–372.
- Slater TF.** Free radical mechanisms in tissue injury. *The Biochemical Journal*, 1984; 222: 1-15.
- Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Trebukhina RV, Wojtczak L.** Pantothenol protects rats against some deleterious effects of gamma radiation. *Free Radical Biology and Medical*. 1998;24(6):894-899.

- Slyshenkov VS, Rakowska M, Wojtczak L.** Protective effect of pantothenic acid and related compounds against permeabilization of Ehrlich ascites tumour cells by digitonin. *Acta Biochimica Polonica*. 1996;43(2):407-410.
- Slyshenkov VS, Dymkowska D, Wojtczak L.** Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics. *FEBS Letters*, 2004,569:169-172.
- Slyshenkov VS, Rakowska M, Moiseenok AG, Wojtczak L.** Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medical* 1995,19:767-772.
- Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Petushok NE, Wojtczak L.** Protection by pantothenol and beta-carotene against liver damage produced by low-dose gamma radiation. *Acta Biochimica Polonica*, 1999,46:239-248.
- Slyshenkov VS, Piwocka K, Sikora E, Wojtczak L.** Pantothenic acid protects Jurkat cells against ultraviolet light-induced apoptosis. *Free Radical Biology and Medical*, 2001,30:1303-1310.
- Solakhan M.** İntersitisyel Sistit Hayvan Modelinde, İntravezikal Dekspantenol Tedavisinin Lipid Peroksidasyonu ve Mesane Histolojisi Üzerine Etkileri, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, 2008, 80
- Southey A, Tanaka S, Murakami T, Miyoshi H, Ishizuka T, Sugiura M, Kawashima K, Sugita T.** Pathophysiological role of nitric oxide in rat experimental colitis, *International Journal of Immunopharmacology*, 1997; 19: 669–676.
- Stenson WF.** Inflammatory bowel disease. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1699-1759
- Stevens JM, Hornby JA, Armstrong RN, Dirr HW.** Class sigma glutathione transferase unfolds via a dimeric and a monomeric intermediate: impact of subunit interface on conformational stability in the superfamily. *Biochemistry* 1998; 37(44): 15534-41.
- Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al.** Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1071-1075.
- Şenel N.** Sıçanların Periodontal Dokularında Radyoterapi ile Oluşan Serbest Radikal ve Siyalik Asit Düzeylerinin Belirlenmesi ile Bioflavonoid ve Polifenollerin (ENOANT) Koruyucu Etkisinin Araştırılması, Doktora Tezi, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2005, 65

**Şerbetçioğlu A.** Deneysel Kolitte G glutamin Kortikosteroid Ve Melatoninin Terapötik Etkilerinin Karşılaştırılması, Doktora Tezi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2004, 63

**Tanaka K, Hsu Jennshung, Ohtani S.** Effects of dietary pantethine on plasma lipid fractions and on hepatic lipogenesis of growing chicks. *Nippon Chikusan Gakkaiho.* 1989;60(12):1150-1160.

**Tanaka K, Morimoto E, Makino Y, Ohtani S.** Effects of pantethine on gluconeogenesis and fatty acid synthesis in Japanese native goats with fatty liver induced by ethionine administration [in Japanese]. *Gifu Daigaku Nogakubu Kenkyu Hokoku.* 1992,57:53-63.

**Tekkeş Y.** Streptozotosin ile Diabet Oluşturulmuş Farelerde Aspirin Ve E Vitaminin Dokularda Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Sisteme Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, 2006, 22.

**Tezel A.** Ülseratif Kolutin Tıbbi Tedavisi. **İçinde:** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği Kitabı. Eds: Arda K, Çetinkaya H, Dağlı Ü, Dişibeyaz S, Ensari A, Gündođdu H, Hamzaođlu H Ö, Süleymanlar İ, Tezel A, Törünler M. 2006, s 101-107

**Thompson-Chagoyán OC, Maldonado J, Gil A.** Aetiology of inflammatory bowel disease (IBD): role of intestinalmicrobiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. *Clinical Nutrition (Edinburg, Scotland),*2005; 24(3): 339–352.

**Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U, Ulker A, Hulagu S, Akpınar H, Tuncer C, Suleymanlar I, Ovunc O, Hilmioglu F, Aslan S, Turkdogan K, Bahcecioglu HI, Yurdaydin C.** Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey. A multicenter epidemiologic survey. *Journal of Clinical Gastroenterology,* 2009 Jan;43(1):51-7.

**Tunali T.** Deneysel Diyabette Deri Proteinlerinin ve Antioksidan Sistem Elemanlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1996, 86.

**Tüzün A, Erdil A, İnal V, Aydın A, Bađci S, Yeşilova Z, Sayal A, Karaeren N, Dađalp K.** Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Biochemistry* 2002; 35(7): 569-572

**Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B.** Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in an Unselected Population of Monozygotic and Dizygotic Twins. A Study of Heritability and the Influence of Smoking. *Gut* 1988,29:990-996.

**Uysal M.** Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-41.



- Uzunismail H.** İnflamatuvar Barsak Hastalığı İBH, İçinde: *İç Hastalıkları*, Eds: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, İstanbul Medical Yayıncılık, İstanbul, 2005, s 819-827
- Uzunismail H.** İnflamatuvar Barsak Hastalığı İBH. İçinde: *İç Hastalıkları*. Eds: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, İstanbul Medical Yayıncılık, İstanbul, 2005, s.819-827.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2007; 39 (1): 44-84.
- Van Haaften RI, Haenen GR, Evelo CT, Bast A.** Effect of vitamin E on glutathione-dependent enzymes. *Drug Metabolism Reviews*.2003,35:215-253.
- Verse T, Klöcker N, Riedel F. et al.** Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment; A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *Hals Nasen Ohren Heilkunde* 2004 Jul; 52(7): 611-5.
- Verspaget HW, Pena AS, Weterman IT, Lamers CBHW.** Diminished neutrophil function in Crohn's disease and ulcerative colitis identified by decreased oxidative metabolism and low superoxide dismutase content. *Gut* 1988; 29: 223-228
- Wallace JL, McKnight W, Asfaha S, Liu DY.** Reduction of acute and reactivated colitis in rats by an inhibitor of neutrophil activation. *The American Journal Physiology*, 1998; 274; 802-808.
- Wang YH, Ge B, Yang XL, Zhai J, Yang LN, Wang XX, et al.** Proanthocyanidins from grape seeds modulates the nuclear factor-kappa B signal transduction pathways in rats with TNBS-induced recurrent ulcerative colitis. *International Immunopharmacology*,2011;11(10):1620-7.
- William F.** Stenson Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999, p 1699-1759.
- William F.** Stenson Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999. p. 1699-1759.
- Williams JG, Hughes LE, Hallett MB.** Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1990, 31(2):187-93.
- Wojtczak L, Slyshenkov V.S.** Protection by pantothenic acid against apoptosis and cell damage by oxygen free radicals-the role of glutathione. *Biofactors*, 17(2003), pp.61-73
- Xavier RJ, Podolsky DK.** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-34.

- Xing J, You C, Dong K, Sun J, You H, Dong Y, et al.** Ameliorative effects of 3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid on experimental colitis and their mechanisms in rats. *International Immunopharmacology*, 2013;15(3):524-31.
- Yanbeyi S.** Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri, Doktora tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Endtitüsü, Samsun, 1999, 88.
- Yavuz Y.** Deneysel Kolit Modelinde Antioksidan Tedavinin Yeri, Uzmanlık Tezi, M.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İstanbul, 1997, 54.
- Yavuz Y, Yüksel M, Yeğen BC, Alican I.** The Effect of Antioxidant Therapy on Colonic Inflammation in the Rat, *Research in Experimental Medicine*, Berlin, 1999; 199(2):101–110.
- Yazar F.** Deneysel Kolit Modelinde Tiyoredoksinin Etkileri, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2007, 66.
- Yıldız G.** Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) ile Oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde Resveratrol'ün Antioksidan Metabolizmaya Etkileri, Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013, 100.
- Yılmaz AD.** Karaciğer ve Safra Hastalıklarında Kullanılan Tıbbi Bitkilerin Antioksidan Aktiviteleri Üzerinde Farmakognozok Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2008, 93
- Zhou YH, Yu JP, Liu YF, Teng XJ, Ming M, Lv P, An P, Liu SQ, Yu HG.** Effects of Ginkgo Biloba Extract on Inflammatory Mediators (SOD, MDA, TNF-Alpha, NF-KappaBp65, IL-6) in TNBS-Induced Colitis in Rats. *Mediators of Inflammation*, 2006;2006:92642.

# EKLER DİZİNİ

## EK 1



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 12 Ağustos 2014

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2014 Yılı VI. Oturumu.  
Sayı : 64583101/2014/100  
Proje Başlığı : TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde Dexpanthenol'ün etkisi  
Proje Yürütücüsü : Yüksel YILDIZ  
Proje Ekibi : Suna DEMİRTAŞ, Rauf Onur EK, Gökhan CESUR, Ferhat ŞİRİN YILDIZ

**Bu çalışmanın hiçbir bölümünde;**

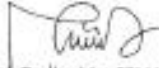
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması

İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması

Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması: İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında **etik-çeyden-bir** sakınca bulunmamaktadır.

  
Prof. Dr. İbrahim CEMAL  
(Üye)

İznilil  
Vet. Hek. Ufuk SAYIN  
(Üye)

  
Doç. Dr. Jalehan DOĞRU  
(Başkan)  
  
Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL  
(Üye)

İznilil  
Dr. Nürten ATALAY  
(Üye)

İznilil  
Doç. Dr. Yücel KOCA  
(Üye)

  
Vet. Hek. Serdar AKTAŞ  
(Üye)

  
Şevket AKYOL (Raportör)

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

## ÖZGEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : DEMİRTAŞ SUNA  
**Uyruk** : T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** : GAZİANTEP / 01.01.1980  
**Telefon** : 05412923459  
**E-mail** : sunamrosama@hotmail.com  
**Yabancı Dil** : İNGİLİZCE

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans Programı Ortaöğretim Alan Öğretmenliği / Biyoloji	2003
Lisans	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü/ Mikrobiyoloji	2002

## İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2003-2004	Zafer Derhanesi / ANKARA	Biyoloji Öğretmeni
2005-2008	Bilim Tıbbi Laboratuvarı / İSTANBUL	Biyolog
2009 -	ADÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Lab. / AYDIN	Biyolog