

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
TFZ-2018-0001

**TNBS İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT
MODELİNDE TOKOFEROL VE DEXPANTHENOL'UN AYRI
AYRI VE BİRLİKTE OLASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

SEMAHAT ÇELİKTEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rauf Onur EK

AYDIN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Semahat ÇELİKTEN tarafından hazırlanan “TNBS İle Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Tokoferol ve Dexpanthenol’ün Ayrı Ayrı ve Birlikte Olası Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora/Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/12/2017

Üye (Tez Danışmanı):Prof. Dr. Rauf Onur EK Adnan Menderes Üniversitesi

Üye :Doç. Dr. Gökhan CESUR Adnan Menderes Üniversitesi

Üye :Yrd. Doç. Dr. Onur ELMAS Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eđitimim ve tez çalıőmam sũresince desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Prof.Dr. Rauf Onur EK'e ve Doç. Dr. Gökhan CESUR'a saygı ve teőekkũrlerimi sunarım. Araştırma laboratuvarlarında uzun uđraőlarda destek olan Araő. Gör. Dr. Cenk ORAK'a, Araő. Gör. Ferhat ŐİRINYILDIZ'a ve Araő. Gör. Dr. Gũl TAŞLI YEŐILAYIR'a teőekkũr ederim. Her zaman yanımnda olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve beni bugũnlere getiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum fedakâr annem Hanife ÇELİKTEN'e, babam Halil ÇELİKTEN'e ve kardeőlerim Nebahat ÇELİKTEN ve Fatih ÇELİKTEN'e teőekkũr ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	2
2.1.1. Ülseratif Kolit	2
2.1.2. Cronh Hastalığı	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.6. İBH'de Tedavi	7
2.1.6.1. Medikal Tedavi	7
2.1.6.2. Cerrahi Tedavi	8
2.2. E Vitamini	9
2.3. Dekspantenol	11
2.4. Kolit Modelleri	13
2.4.1. TNBS İle Oluşturulan Kolit	13
2.5. Serbest Radikaller	14
2.5.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻)	15
2.5.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	15
2.5.3. Hidroksil Radikali (OH ⁻)	16
2.5.4. Nitrikoksit (NO)	16
2.5.5. Serbest Radikallerin Etkiler	17
2.6. Antioksidanlar	18

2.6.1. Katalaz (CAT)	18
2.6.2. Glutasyon (GSH)	19
2.6.3. Miyeloperoksidaz (MPO)	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Gereç	20
3.1.1. Deney Hayvanları	20
3.1.2. Deney Grupları	20
3.1.3. Kolit Oluşturma	21
3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kitler	21
3.1.5. Kullanılan Cihazlar	22
3.2. Yöntem	23
3.2.1. Biyokimyasal Analiz	23
3.2.1.1. Dokuların Homojenizasyonu	23
3.2.1.2. Dokuda Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü	23
3.2.1.3. Doku Malondialdehid (MDA) Ölçümü	23
3.2.1.4. Dokuda Glutasyon (GSH) Aktivitesi Ölçümü	23
3.2.1.5. Dokuda Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçümü	24
3.3. Histolojik Analiz	24
3.3.1. Mikroskopik Skolama	25
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Biyokimyasal Bulgular	26
4.2. Mikroskopik Skolama	27
4.3. Histolojik Bulgular	28
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37
EKLER DİZİNİ	50
ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: Aminosalisilat
ATP	: Adenozin trifosfat
AZA	: Azatioprin
CAT	: Katalaz
CAPE	: Kafeik asit fenetil ester
Cd	: Kadmiyum
CH	: Crohn hastalığı
Cu	: Bakır
D	: Dekspantenol
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
DNBS	: Dinitrobenzen Sulfonik Asit
DNCB	: Dinitroklorobenzen
DSS	: Dekstan-Sulfat-sodyum
EİS	: Demir
Glc-Lys MRP	: Glikoz-lisin Maillard reaksiyon ürünleri
GSH	: Glutasyon
H	: Hidrojen
HE	: Hematoksilen-eozin boyama
HOCl	: Hipoklorik asit
H₂O	: Su molekülü
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalıkları
KO	: Knockout
LDLR	: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Miligram
MPO	: Miyeloperoksidaz
MSE	: Moringa çekirdeği özütü
MTX	: Metatoraksat
NAC	: N-asetil sistein

NaCl	: Sodyum klorür
NO	: Nitrikoksit
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit radikali
OH⁻	: Hidroksil radikali
OONO⁻	: Peroksinitrit
PG-PS	: Peptidoglikan-Polisakkarid
RNA	: Ribonükleik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
T	: Tokoferol
TCE	: Trikloretilen
TMZ	: Trimetazidin
TNBS	: Trinitrobenzen Sülfonik Asit
TNF	: Tümör nekroz faktör
UV	: Morötesi
ÜK	: Ülseratif kolit
6-MP	: 6 Merkaptopurin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tokoferol'ün kimyasal yapısı	9
Şekil 2. Dekspantenol'ün kimyasal yapısı	11
Şekil 3. Pantotenik asit'in kimyasal yapısı	11

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Sham kontrol grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri	28
Resim 2. TNBS grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri	28
Resim 3. TNBS + T grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri	29
Resim 4. TNBS + D grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri	29
Resim 5. TNBS + TD grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ÜK’de EİS tutulumu	6
Tablo 2. CH’de EİS tutulumu	7
Tablo 3. Kolon mukozasının mikroskopik skorlama kriterleri	25
Tablo 4. Biyokimyasal bulgular	26
Tablo 5. Mikroskopik skorlama	27

ÖZET

TNBS İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSSEL KOLİT MODELİNDE TOKOFEROL VE DEXPANTHENOL'UN AYRI AYRI VE BİRLİKTE OLASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Çelikten S. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2018.

İnflamatuar Barsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemi tutan, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik kronik hastalıklardır. İBH patogeneğinde, oksidatif stres ve inflamasyon önemli risk faktörleridir. Dekspantenol (Provitamin B5) antiinflamatuvar ve antiirritan özellikleri olan, yara iyileşmesini uyarıcı pantotenik asit (Vitamin B5)'in alkol formudur. E Vitamini (tokoferol) ise insan vücudunda bir antioksidan gibi fonksiyon gören yağda çözünen esansiyel bir vitamindir. Çalışmamızda sıçanlarda oluşturulmuş Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) kolit modeli üzerine dekspantenol ve E vitamininin ayrı ayrı ve birlikte etkileri araştırıldı. Çalışmada 40 adet Wistar-albino türü erkek sıçan (300-400 gr) kullanıldı. Sıçanlar; sham kontrol grubu (n=8), TNBS (n=8), TNBS + tokoferol (T) (n=8), TNBS + dekspantenol (D) (n=8), TNBS + (TD) (n=8) gruplarına ayrıldı. Sham kontrol grubu %0.009 saline verildi. TNBS grubu sıçanlara, anestezisi altında kanülle intrarektal olarak TNBS verildi. T grubu sıçanlara TNBS ile kolit oluşturduktan sonra 4 gün boyunca hergün 30 IU/kg T, D grubu sıçanlara 4 gün boyunca hergün 500 mg/kg dozunda D, TD grubu sıçanlara ise 4 gün boyunca hergün 30 IU/kg T ve 500 mg/kg D intraperitoneal olarak verildi. Sıçanların tamamı 4 gün sonunda sakrifiye edildi ve 10 cm'lik kolonları çıkartıldı. Longitudinal olarak ikiye ayrılan kolon segmentleri biyokimyasal ve histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Doku MDA düzeyleri D ve TD tedavi grubunda, MPO düzeyleri T, D ve TD tedavi grubunda anlamlı derecede azalmış, GSH düzeyleri T, D ve TD tedavi grubunda anlamlı derecede artmış ve CAT düzeyleri kontrol, kolit ve tedavi grupları arasında anlamlı farklar oluşturmamıştır. Dekspantenol ve E vitamininin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri TNBS ile oluşturulan kolitte kolon doku hasarını azaltma potansiyeli taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dekspantenol, kolit, inflamatuvar barsak hastalıkları, TNBS, tokoferol

ABSTRACT

INVESTIGATION THE POSSIBLE EFFECTS OF TOCOPHEROL AND DEXPANTHENOL SEPARATELY AND TOGETHER IN AN EXPERIMENTAL COLITIS MODEL INDUCED BY TNBS

Celikten S. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Department of Physiology (Medical) Graduate Program Master Thesis, Aydin, 2018.

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a systemic chronic disease that mainly affects the gastrointestinal tract, the etiology of which is unknown. In the pathogenesis of IBD, oxidative stress and inflammation are important risk factors. Dexpanthenol (Provitamin B5) is an alcohol form of pantothenic acid (Vitamin B5), which has anti-inflammatory and anti-irritant properties and stimulates wound healing. E Vitamin (tocopherol) is a fat-soluble essential vitamin that functions as an antioxidant in human body. In our study, effects of dexpanthenol and vitamin E on the Trinitrobenzene Sulfonic Acid (TNBS) colitis model in rats were investigated separately. In the study, 40 male Wistar-albino male rats (300-400 gr) were used. Rats were divided five equal groups; Sham control (was administered saline %0.009), TNBS, TNBS + tocopherol (T), TNBS + dexpanthenol (D), TNBS+ tocopherol + dexpanthenol (TD). TNBS group rats underwent anesthesia and were given TNBS with a rectal cannula. T group was given rectal injection of TNBS for 4 days followed by intraperitoneal injection of 30 IU/kg of T for 4 days, D group was given 500 mg/kg D for 4 days, TD group was given 30 IU/kg of T and 500 mg/kg of D intraperitoneally for 4 days. All of the rats were sacrificed at the end of 4 days and 10 cm columns were removed. The longitudinally divided colon segments were biochemically and histopathologically examined. Tissue MDA levels were significantly decreased in the D and TD treatment groups, MPO levels were significantly decreased in the T, D and TD treatment groups, GSH levels were significantly increased in the T, D and TD treatment groups and CAT levels did not significantly differ between the control, colitis and treatment groups. The antioxidant and anti-inflammatory properties of dexpanthenol and vitamin E have the potential to reduce TNBS-induced colitis tissue damage.

Keywords: Dexpanthenol, colitis, inflammatory bowel diseases, TNBS, tocopherol

1. GİRİŞ

İBH temelde gastrointestinal sistemi tutan, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve hastanın yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen sistemik kronik hastalıklardır. Klinik ve patolojik özelliklerine göre ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak sınıflandırılır.

Ülseratif kolit, klinik olarak mukoz-submukozada sınırlı barsak segmentlerinin tekrarlayan inflamasyonu kronik ve önceden kestirilemeyen gidişle karakterizedir. Dünyada ve ülkemizde en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biridir. Bu kronik rahatsızlık gelişmiş ülkelerde daha yaygın olup halen tıbbi tedavisi yoktur. Etiyolojide genetik, immünolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Dekspantenol antiinflamatuvar ve antiirritan özellikleri olan, yara iyileşmesini uyarıcı ve iyi nemlendirici özellikleri olan pantotenik asitin alkol formudur. Pantotenik asit karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmaları, ayrıca hormon ve kolesterol sentezi için esas olan bir moleküldür. Pantotenik asit; asetil grupların transferini içeren çeşitli enzim katalizli reaksiyonlarda bir kofaktör olarak hizmet eden koenzim A'nın öncüsüdür. Asetilkolinin sentezindeki son adım, kolin asetilaz ile asetil grubun Asetil- coA'dan koline transferini içerir. Asetilkolin parasempatik sistemde nörohumoral transmitterdir ve bu anlamda barsakların normal fonksiyonunda önemli rolü vardır. Asetilkolin'de azalma peristaltizmde azalma ve aşırı durumlarda adinamik ileus ile sonuçlanır.

E Vitamini ise insan vücudunda bir antioksidan gibi fonksiyon gören yağda çözünen esansiyel bir vitamindir. Esansiyel olmasının nedeni vücut tarafından üretilmemesidir. Ancak, yemeklerle ve diğer desteklerle alınır. E vitamini membran bütünlüğünü korumakla görevli en önemli antioksidandır. Fenolik bir hidrojeni peroksitelemiş çoğul doymamış yağ asitinin peroksil serbest radikaline aktarma becerilerinin sonucu olarak serbest radikal zincir tepkimesini kıran bir antioksidan olarak da etki yapar.

Bu çalışmada E vitamini ve dekspantenol'un TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde olası ayrı ayrı ve kombine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İBH, intestinal inflamasyon ve mukozal doku hasarı ile başlayan, bozulmuş immün cevapla ilerleyen, gastrointestinal ve ekstraintestinal sistem (EİS) belirtilere neden olan, sık görülen ve hastanın yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen kronik gastrointestinal sistem hastalıklarıdır. (Martins ve Peppercorn, 2004). İBH'nin patogeneğinde immün sistemin, genetik yatkınlığın, psikolojinin ve çevresel faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yaygın olarak görülen hastalıkların son yıllarda görülme sıklığında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. ÜK ve CH, İBH olarak değerlendirilmektedir (Sharon ve Stenson, 1984).

Belirtileri, gastrointestinal ve ekstraintestinaldir. Gastrointestinal belirtiler; hastalığın yerleşim yerine göre değişiklik gösterebilmektedir. En sık görülen belirtiler kanlı-mukuslu ishal, karın ağrısı ve rektal kanamadır. Ciddi kanama vakalarında anemi gelişebilmektedir. Yorgunluk, iştah ve kilo kaybı yaygındır. Ekstraintestinal bulgular, deri lezyonları, göz inflamasyonu, karaciğer hastalıkları ve eklem ağrılarıdır. ÜK çocuklarda gelişme ve büyüme geriliğine sebep olabilir (Tysk ve ark, 1991; Hildebrand ve ark, 1994).

İBH'nin tedavisi büyük oranda medikaldir. Bu hastalıklar için genel olarak küratif bir tedavi yoktur. Aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünsüpresifler ve antibiyotikler hastalığın remisyonu için sık kullanılmaktadır. Cerrahi müdahale ise hiçbir şekilde medikal tedaviye yanıt vermeyen, hastanın yaşamını tehdit eden (fistüller, darlıklar gibi) yan etkilerde uygulanmaktadır (Travis ve ark, 2008; Cosnes ve ark, 2011).

2.1.1. Ülseratif Kolit

ÜK, sadece kolon mukozasının ve submukozasının yüzeysel bölümünü tutan, inflamasyon ve ülserasyon ile birlikte seyreden, nüks ve remisyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır. Lezyonlar tipik olarak rektumdan başlar, yayılımı distalden proksimale doğrudur. Tutulum devamlılık gösterdiğinden lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam bölgeler yoktur (Bassaganya Riera ve ark, 2012; Kirsner, 2000). Kolonda meydana gelen tutulum anatomik olarak sınıflandırılır. Tutulum sadece rektumda sınırlı ise ülseratif proktit; rektum

ve sigmoid kolonu birlikte etkiliyorsa ülseratif proktosigmoidit; rektum, sigmoid kolon ve inen kolonda diffüz etki gösteriyorsa sol tip kolit, kolonun tüm kısımlarını etkileyecek şekildeki tutulumu ise ülseratif pankolit adı verilir (Kaser ve ark, 2010; Baumgart ve Sandborn, 2007). Mukozada vasküler konjesyon, ödem, yüzey mukoza hücreleri, kript epiteli ve lamina propriyada inflamasyon hücrelerinin infiltrasyonu vardır. Epitel hasarı ve yüzey epitel hücrelerinin kaybı ülserasyona sebep olur. Kriptlerde epitel ve goblet hücre kaybı, kript distorsiyonu ve dallanması ile kript abseleri görülür. CH'den farklı olarak granülom yoktur. İyileşmiş olgularda submukozal fibrozis sekel olarak izlenebilir (Herdem, 2016).

2.1.2. Cronh Hastalığı

CH, genel olarak terminal ileumu veya kolonu tutsa da ağızdan anüse kadar segmenter tarzda genellikle tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, ülserasyon ve transmural inflamasyonla karakterize, remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Alevlenmeler genellikle daha önce tutulmamış barsak segmentlerinin tutulumuyla görülür. Tutulumlar terminal ileum ve çekum tutulumu, ince barsağa sınırlı tutulumu, kolona sınırlı tutulumu ve jejunum tutulumu olarak sıralanabilir. Komşu mezenter ve lenf düğümleri de tutulabilir (Herdem, 2016). Endoskopi ile kolon, terminal ileum ve üst gastrointestinal sistem tutulumlarında lezyonlar makroskopik olarak değerlendirilir ve histopatolojik inceleme için örnekler alınır (Uzunismail, 2005). Normal mukozal yapı bozulur ödemli ve hiperemik görünüm alır. Başlangıçta fokal mukozal ülserler vardır. Hastalığın ileri evresinde tipik transmural inflamasyon, çoğu olguda non-kazeöz granülomlar, ülserasyonlarda derinleşme, fibrozis ve duvar kalınlaşması gelişir. Tutulum gösteren barsak kıvrımlarının çevresindeki sağlam barsak kıvrımlarından keskin bir sınır ile ayrılması tipiktir. Birden fazla barsak segmenti etkilendiğinde arada kalan barsak normaldir. CH fibrotik değişiklikler yaparak iyileşir, bunun sonucu striktürler meydana gelir (Herdem, 2016).

2.1.3. Epidemiyoloji

CH ve ÜK insidansları ve prevalansları dünyanın değişik bölgelerinde büyük oranda farklılık göstermektedir. Ekonomik kalkınmaya bağlı olarak artan şehirleşme oranlarıyla hastalıkların insidansları arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür. Son 20-30 yılda

hastalıkların insidanslarında 2 ila 10 kat arasında artış gözlenmesi, genetik faktörlerden ziyade çevresel etkenlerin önemini akla getirmektedir (Munkholm ve ark,1992; Loftus ve ark, 2002).

İBH, coğrafik olarak doğudan batıya ve güneyden kuzeye doğru artan bir eğilim göstermektedir (Ponder ve Long 2013). ÜK ve CH için, en yüksek insidans ve prevalans Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bildirilmektedir. CH ve ÜK'nin insidans ve prevalansı Asya, Japonya ve Güney Amerika'da daha düşüktür (Dönder, 2014). İBH dünyada yaklaşık olarak beş milyon insanı etkilemektedir (Fumery ve ark, 2014). Coğrafik lokasyonun yanı sıra, etnik farklılıklar da hastalıkların yaygınlığında etkilidir. Yahudi toplumları ve Kafkas ırklarında sık görülürken Asya toplumlarında daha az görülmektedir. Çin, Güney Kore, Afrika ve Hindistan gibi ülkelerde de endüstrileşme ile birlikte yaygınlığı artmaktadır (Ek ve ark, 2014). İBH'nin düşük yaygınlıkta olduğu bölgelerden yüksek yaygınlıkta olduğu bölgelere göç eden insanlarda İBH riski yüksektir. Bu veriler yaşam tarzı ve değişen çevresel faktörlerin İBH'nin etiyojisinde önemli etkenler olduğu düşüncesini desteklemektedir (Logan ve Bowlus, 2010). ÜK ve CH'nin kadın ve erkekte görülme sıklığı aynıdır. CH sıklıkla 20'li yaşlarda, ÜK ise 30'lu yaşlarda tanı almasına rağmen hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir.

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

İBH'nin patogenezi multifaktöriyeldir (Martins ve Peppercorn, 2004). Hastalığın etiyojisini tetikleyen etkenler net olarak bilinmemektedir. Gastrointestinal mukozal bariyer bütünlüğünün bozulması ile birlikte luminal antijenler mukozal immün sistemi tetiklemektedir. Bu durum doku hasarı oluşturmakta ve İBH'nin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Ancak hastalığın başlangıç aşamasında ve ilerlemesinde gastrointestinal kanalın immün regülasyonundaki bozuklukların etkili olduğu görüşü daha çok kabul görmektedir (Sartor, 1995). İBH'nin etiyojisinde, genetik, çevresel, immünolojik ve psikolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Çevresel faktörler, genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkmasına neden olan veya hızlandıran etkenler olarak önem taşımaktadır. Sigara, gıda üretimi ve tüketiminde meydana gelen belirgin değişimler çevresel faktörler arasında yer almaktadır. Güneş ışığına maruz kalma süresindeki değişimler, hava kirliliği ve endüstriyel kimyasallar gibi yaşam şartlarındaki değişikliklerin İBH oluşumunu arttırdığı ileri sürülmüştür. Bütün bunlara bağlı olarak şehirleşme, hastalığın oluşumuna katkıda bulunan bir faktör olarak düşünülebilir

(Hanauer, 2006). Sigara içme en çok dikkat çeken çevresel faktörlerden biridir. Birçok hastalık grubunda ve CH'de sigara içmenin tetikleyici etkisi varken, ÜK'de koruyucu etkisi olduğu anlaşılmıştır. Sigara içmeyenlerin içenlere göre hastalığa yakalanma riski daha fazlayken, risk sigarayı bırakanlarda daha fazla olmaktadır (Mahid ve ark, 2006).

İBH olan bireylerde yüksek genetik yatkınlık olduğunu yapılan birçok çalışma göstermiştir. Hastalık insidansının Musevilerde Musevi olmayanlara göre, beyaz ırkta siyah ırka göre yüksek olması, birinci derece akrabalarda görülme oranının %10 olması ve monozigot ikizlerde hastalığın insidansında artış gözlenmesi genetik faktörlerin etkisini destekleyen bulgulardır (Cello ve Schneiderman, 1989; Uzunismail, 2005). İBH tek bir gen lokusuna bağlı değildir. 'Tüm-genom' üzerine yapılan çalışmalarla genetik özelliklere ait önemli bilgiler elde edilmiştir (Lees ve ark, 2011). Çevresel faktörlerin, genetik yatkınlığın olduğu bazı genleri modüle ettiği düşünülmektedir (Devecioğlu, 1996).

Stres hastalığın ortaya çıkmasında etkili olmamakla birlikte, atakların ortaya çıkmasında tetikleyici bir etken olabilir veya belirtilerin daha şiddetli yaşanmasına yol açabilir (Singh, 2009). Stresin proinflatuar etki mekanizmasını açıklamaya çalışan deneysel çalışmalar mevcuttur (Drossman, 2004). Sıçanlarda kolonik inflamasyon strese maruz kaldıklarında artmaktadır. Ülseratif kolit hastalarında relaps riskinin psikolojik stresle arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Levenstein ve ark, 2000; Bitton ve ark, 2003). Sitokinlerin ülseratif kolit patogenezinde önemli rol sahibi olduğu bilinmektedir (Roda ve ark, 2011; Bamias ve ark, 2011). Stresin, sitokinlerin veya kortizol gibi hormonların düzeyinde değişikliklere yol açtığı ve böylece ülseratif kolit patogenezinde rol sahibi olabileceği düşünülmektedir (Kiank ve ark, 2010; Bernstein ve ark, 2010).

Modern yaşam tarzında hijyenin artması, temiz su ve gıdaya kolay ulaşım ve aşılannmalar ile daha az infeksiyonlara maruz kalma ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) immun sistemin gelişimini olumsuz olarak etkilemektedir (Lakatos, 2009). Mikroorganizmalar veya gıda antijenleri, sitokinlerini üretmek için makrofajları direkt olarak uyarabilir. ÜK'de hümorale immünitenin baskın olduğu, yüksek immünglobülin seviyeleri ve otoantikolar ile gösterilmiştir (Hibi ve Ogata, 2006). CH'de lenfositlerin ürettiği sitokinler ile uyarılan makrofajlar interlökin ve makrofaj göçünü inhibe edici faktör salgılayarak lenfositlerin daha da fazla uyarılmasını sağlar. Bununla birlikte aktive olan makrofajlar salgıladıkları TNF- α ve interlökin gibi güçlü sitokinler ile hem CH hem de ÜK'ye katkıda bulunurlar (Mahida ve ark, 1992). İmmün hücre topluluğunun salgıladığı araçlar da (sitokinler, kemokinler, araziidonik asit metabolizma ürünleri, nitrik oksit gibi reaktif oksijen

metabolitleri) inflamatuvar olaya katkıda bulunarak doku harabiyeti gelişmesine neden olur (Swidsinski ve ark, 2002; MacDonald ve Murch, 1994).

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

ÜK daima rektumu tutar ve %30-50 oranında proksimale yayılabilir. Gastrointestinal belirtiler hastalığın yerleşim yerine göre değişebilmektedir. En sık görülen belirtiler kanlı-mukuslu ishal, karın ağrısı ve rektal kanamadır (Tysk ve ark, 1991). Kilo kaybı mukozadan serum proteinlerinin kaybına ve ağrının şiddetlenmesinden korkan hastanın oral alımını azaltmasına bağlı olarak görülür. Rektum tutulumu olan hastalarda tenezm, hematokezya ve defekasyon sıklığında artış görülür. Ateş genellikle hafif yüksek seyrederek, akut fulminan kolitte daha fazla yükselebilir. ÜK’de EİS bulguları görülür. Bu belirtiler tipik hastalığın aktif olduğu dönemde ortaya çıkar. CH’ye göre daha az sıklıkla görülürler ve çoğunlukla kolon tutulumuyla alakalıdır. En sık kas iskelet sistemi tutulumu görülür (Dönder, 2014).

Tablo 1. ÜK’de EİS tutulumu (Dönder, 2014)

Ekstraintestinal Sistem	Ekstraintestinal Hastalıklar	Ekstraintestinal Sistem	Ekstraintestinal Hastalıklar
Kas-İskelet	Periferar artrit Ankilozan spondilit Sakroileit Hipertrofik osteoartropati Osteoporoz	Oküler	Konjunktivit İrit Episklerit Üveit
		Üriner	Pyelonefrit
Dermatolojik	Eritema nodosum Pyoderma gangrenosum	Hematolojik	Anemi Tromboemboli
Hepatik	Primer sklerozan kolanjit Kolelithiazis Hepatosteatoz Kolanjiosarkom	Pulmoner	Kronik bronşit
		Nörolojik	Optik nörit
		Kardiyak	Perikardit Myokardit

CH’nin belirtileri ülseratif kolit ile benzerlik göstermekle birlikte hastalığın tutulum yerine, inflamasyon şiddetine, hastanın yaşına, hastalık sürecine, ekstraintestinal bulgulara ve yan etkilere bağlı olarak farklılık gösterir. Kolonla birlikte incebarsak tutulumu görülmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde ara ara remisyon görülürken, ileri dönemlerinde sık sık şiddetli ve uzun süren belirtiler meydana gelir. Kronik ishal, karın ağrısı, bulantı, şişkinlik, kilo kaybı ve ateş sıklıkla görülen belirtilerdir (Podolsky, 2002). İshal en sık

görülen belirtidir. Altı haftadan uzun süren ishaller CH olarak yorumlanmalıdır. Kilo kaybı inflamatuvar aktivitenin şiddetine bağlı olarak görülür. Pediyatrik yaş grubunda malnütrisyona büyüme ve gelişme geriliği eşlik eder. CH’de ÜK’den daha fazla EİS bulguları saptanır (Ardizzone ve ark, 2008).

Tablo 2. CH’de EİS tutulumu (Dönder, 2014)

Ekstraintestinal Sistem	Ekstraintestinal Hastalıklar	Ekstraintestinal Sistem	Ekstraintestinal Hastalıklar
Kas-İskelet	Periferar artrit Ankilozan spondilit Sakroileit Osteoporozis vaskülit	Oküler	Konjunktivit İrit Episklerit Üveit
Dermatolojik	Eritema nodosum Pyoderma gangrenosum	Hematolojik	Anemi Tromboemboli
Hepatik	Primer sklerozan kolanjit Kolelithiazis Perikolanjit	Üriner	Nefrolithiazis Üreter darlığı
Akciğer	Akciğer hastalıkları	Kardiyak	Perikardit Myokardit

2.1.6. İBH’de Tedavi

İBH’de tedavinin temelini belirtilerin ortadan kaldırılması, mukozal iyileşme ile remisyonun sağlanması, remisyonun devamı ve rekürrensün önlenmesi oluşturur. Tedavi seçeneği hastalığın şiddeti, yaygınlığı ve yan etkilerin varlığına göre belirlenir. Halen hastalığın tamamen iyileştirilmesi ve nükslerin önlenmesi sağlanamamıştır. İBH’de tedavi medikal ve cerrahi tedavi olarak sınıflandırılır (Dönder, 2014).

2.1.6.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavide en çok kullanılan ilaçlar aminosalisilatlar (ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünosupresiflerdir.

ASA grubu ilaçlar (Sülfasalazin, sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA)) İBH tedavisinde daha sık kullanılır. İlaç lokal formda anal kanaldan veya oral yoldan kullanılır (Oktay, 2001). İlaçların bir kısmı jejunumda emilir geri kalanı kolona geçer ve burda azoredüktaz enzimi (bakteriyel kökenli) ile sülfapiridin ve 5-ASA’ya ayrılır. 5-ASA

mukozadan emilmediğinden dolayı kolonda intraluminal lokal tedavi edici etkisini gösterir. Sulfapiridin grubu ise yan etkilerden sorumludur (Göksoy ve Uzunismail, 2001; Tezel, 2006). Baş ağrısı, mide bulantısı, karın ağrısı ve diyare ilacın en sık görülen yan etkiler arasındadır (Gisbert ve ark, 2007).

Antibiyotiklerin (metronidazol, siprofloksasin ve rifaksimim) perianal ve kolonik CH'de etkili olduğu gösterilmiştir (Khan, 2011). Cerrahi rezeksiyon geçiren CH'de operasyon sonrasındaki üç ay boyunca metranidazol verilmesi rekürrensi geciktirmektedir. Yapılan yeni çalışmalarda siprofloksasinin de aktif CH'nin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Özkan, 2008). Siprofloksasin, genellikle perianal ve fistülizan hastalığı olan hastalarda kullanılmaktadır (Martins ve Peppercorn, 2004).

Kortikosteroidlerin (prednisolon, metilprednisolon, budenosid, betametazon, tiksokortol) antiinflamatuvar etkisinden faydalanılarak İBH'nin medikal tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımının olumsuz yan etkileri sebebi ile kullanımı tartışmalıdır. Kısa süreli kullanımlarda immunosupresyon, glokom, ödem, hipertansiyon, hiperglisemi, kilo alımı gibi yan etkiler görülürken, uzun süreli kullanımda ise osteoporoz, katarakt, adrenal yetmezlik, bozulmuş yara iyileşmesi ve diabetes mellitus görülebilmektedir (Toruner ve ark, 2008; Hanauer ve Present, 2003; Marehbian ve ark, 2009; Lichtenstein ve ark, 2006; Irving ve ark, 2007).

İmmunosupresif ajan olarak Azatioprin (AZA), Metotreksat (MTX), 6 Merkaptopürin (6-MP) ve Siklosporin (CSA) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. AZA ve 6-MP nükleik asit sentezine katılarak proliferasyonu azaltıcı etki göstermektedirler (Grevenitis ve ark, 2015). Metotreksatın, interlökin üretimini bloke ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir (Cronstein ve ark, 1993). Siklosporin antiinflamatuvar etki gösteren lipofilik bir peptittir. Lenfositlerin proliferasyonunun azaltılmasına ve birçok inflamatuvar sitokinin transkripsiyonunu azaltmaktadır (Jani ve Regueiro, 2002). TNF- α Blokerleri (infliximab, certolizumab pegol, adalimumab) İBH'deki temel sitokin olan TNF- α 'yı bloke ederek etkilerini gösterirler (Casanova ve ark, 2013).

2.1.6.2. Cerrahi Tedavi

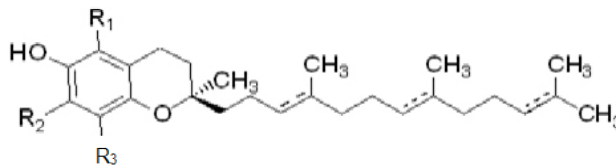
ÜK tedavisinde cerrahi, endikasyonları medikal tedaviye cevap vermeyen fulminan kolit, perforasyon riski taşıyan veya perfore olmuş toksik megakolon, kanser riski, ileri düzeyde barsak dışı tutulum, masif kanama, tıkanma ve çocuklarda büyüme geriliğinde

uygulanmaktadır. ÜK’de sadece kalın bağırsak tutulumu olduğundan günümüzde tercih edilen cerrahi total proktokolektomi + ileal poş-anal anastomozdur. CH’de cerrahi sadece yan etkilerin tedavisi için uygulanır. İlaç tedavisine yanıt olmaması, bağırsakta striktür oluşması, kanser gelişimi, ciddi kanama, perforasyon, toksik megakolon, abse, fistül gelişimi ve çocuklarda büyüme geriliği hastaları cerrahi tedaviye yönlendirmektedir. Cerrahi tedavide tutulumu olan barsak çıkartılır (Sayek, 2013; Corman, 2005).

2.2. E Vitamini

Evans ve Bishop tarafından E vitamini terimi ilk kez 1922 yılında tanıtılmıştır. İki alt kümesinin olabileceği 1936 yılında gösterilmiş olup bunlar α ve β tokoferol olarak tanımlanmıştır. Daha sonra ‘ α -, β -, γ -, δ - tokoferol’ ve ‘ α -, β -, γ -, δ - tokotrienol’ olarak sekiz alt gruptan oluştuğu tanımlanmıştır (Azzi ve Stocker, 2000). Laboratuvarında 1938 yılında kimyasal yollarla elde edilmeye başlanmıştır (Kaya, 1993).

Dört tokoferol grubu (α , β , δ , γ) kromanol halkasının 5, 7 ve 8 uçlarındaki farklı metil gruplarından ve 16 karbonluk doymuş bir zincirden meydana gelmektedir. Tokotrienoller kromanol halkasında tokoferollerle aynı paterne sahipken 3, 7 ve 11 uçlarında üç tane çift bağ bulunan 16 karbonluk doymamış bir zincirden meydana gelmektedir. Bu moleküllerin hepsi antioksidan özelliğine sahiptir ve α -tokoferol kimyasal ve biyolojik olarak en etkili olandır. Genellikle α -tokoferol E vitamini ile eş anlamlı olarak kullanılır fakat E vitamininin sekiz doğal formundan sadece biridir (Schneider, 2005; Rodrigo ve ark, 2007).



BİLEŞEN	R ₁	R ₂	R ₃	FİTİL ZİNCİRİ
alfa-tokoferol	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Doymuş
gama-tokoferol	H	CH ₃	CH ₃	Doymuş
beta-tokoferol	CH ₃	H	CH ₃	Doymuş
delta-tokoferol	H	H	CH ₃	Doymuş
alfa-tokotrienol	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Doymamış
gama-tokotrienol	H	CH ₃	CH ₃	Doymamış
beta-tokotrienol	CH ₃	H	CH ₃	Doymuş
delta-tokotrienol	H	H	CH ₃	Doymamış

Şekil 1. Tokoferol’ün kimyasal yapısı (Asan, 2011)

E vitamini içeren ticari formlar doğal olarak; RRR- α -tokoferol, sentetik olarak; α -tokoferol ve her ikisinin karışımı şeklinde bulunur (Kirmizis ve Chatzidimitriou, 2009).

E vitamini yağda çözünen, hücre membranının lipid yapısından dolayı onun bütünlüğünü korumakla görevli en önemli antioksidan özelliği olan esansiyel bir vitamindir (Rodrigo ve ark, 2007). Esansiyel olmasının nedeni vücut tarafından üretilmemesidir. Ancak, yemeklerle ve diğer desteklerle alınır. E vitamini kaynakları meyveler, sebzeler, çekirdek ve çekirdek yağlarıdır. Ayçiçeği çekirdeği, zeytinyağı ve badem zengin α -tokoferol kaynaklarıdır (Schneider, 2005). Ayrıca, tereyağ, et, balık, tavuk, karaciğer, süt ve yumurtada bol miktarda bulunur (Bhagavan, 2001).

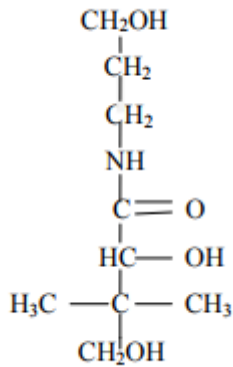
E vitamini yiyeceklerdeki yağların, sindirim sisteminde safra ve pankreatik esterazların etkisi ile barsağın proksimal bölümünde tutulur. Şilomikronlar içinde depolanır ve lenfatik sistemden dolaşıma katılır (Azzi ve Stocker 2000). Barsaklarda emilen E vitaminin yaklaşık %75'i şilomikronların geri kalan kısmı da diğer lipoproteinlerin yapısına girer. Plazmada E vitamini lipoproteinler ve eritrositler tarafından taşınır. İnsan vücudunda E vitamini en çok yağdoku, karaciğer ve kas dokusunda bulunur. Temel atılımı feçes yoluyla olur (Bhagavan 2001). Yetişkin bir insanın plazmasındaki toplam tokoferol konsantrasyonunun yaklaşık %87'si α -tokoferoldür. E vitaminin plazma değerleri 0,5 ile 1,6 mg/dl arasında değişmektedir (Landvik, 2001). E vitamini eksikliği çoğunlukla prematür yeni doğan bebeklere özgüdür. Yetişkinlerde genellikle kusurlu lipid emilimi ve taşınmasıyla birlikte dir.

Ratlarda deneysel olarak trikloretilen (TCE) ile oluşturulan nefrotoksisitede, böbreklerde TCE kaynaklı oluşan oksidatif strese karşı E vitamininin koruyucu bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Heydari ve ark, 2017). Anne sütünden laktasyondaki kurşuna maruz kalmış yavrulardaki uzaysal öğrenme, hafıza kabiliyeti ve oksidatif hasar üzerine E vitamininin iyileştirici etkileri görülmüştür (Sun ve ark, 2017). Kronik sıcaklık stresine bağlı olarak civcivlerde gelişen anormal immun cevap ve değişen antioksidan durumunun E vitamini takviyesi ile iyileştiği görülmüştür (Rehman ve ark, 2017). Kadmiyum (Cd), önemli bir çevresel kirleticidir. Akut Cd zehirlenmesi sonucu oluşan oksidatif stres ve hematoksisiteden korunmada E vitamininin kullanılabileceği önerilmektedir (Paunović ve ark, 2017). E vitamini, güçlü bir antioksidan ve hücre zarının bütünlüğünü korumada önemli bir rol oynamaktadır. Kas lifi hasarını, oksidatif stresini ve inflamasyon sürecini azaltır (Mâncio ve ark, 2017). Oksidatif stres ve E vitamini eksikliğinin prediyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rodríguez-Ramírez ve ark, 2017). İmplantasyon başarısızlığı olan kadınlara E vitamin takviyesi, endometrial kalınlık, MDA (malondialdehit) değerleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR), IL-1 ve TNF- α 'nın gen ekspresyonu üzerinde faydalı etkilere

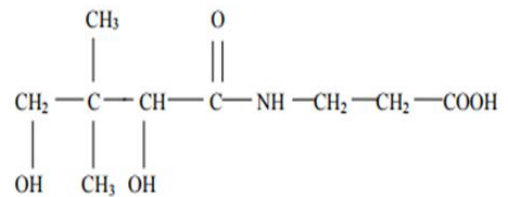
sahiptir (Hashemi ve ark, 2017). Fibrokistik meme hastalığında E vitamini takviyesi, inflamatuvar belirtiler ve metabolik profiller üzerinde faydalı etkilere sahiptir (Mirhashemi ve ark, 2017). E vitamini eksikliğinin kanser riskini arttırdığı gibi, tedavi sürecinde olumlu yönde etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur (Zhang ve ark, 2017; Upadhyaya ve ark, 2017; Zulkapli ve ark, 2017; Dong ve ark, 2017a). E vitamini eksikliği Alzheimer hastalığına neden olabileceğini fakat hastalığın tedavisinde etkili olmadığı görülmüştür (Dong ve ark, 2017b; Cansev ve ark, 2017; Farina ve ark, 2017). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarının, iske mi/reperfüzyon, diyabet ve amfizem tedavisinde, yara iyileşmesinde, hücrelerin apoptozdan korunmasında etkili olduğu görülmüştür (Hochberg ve ark, 2017; Chen ve ark, 2017; Peh ve ark, 2017; Butt ve ark, 2017; Hayashi ve ark, 2017; Ding ve ark,2017).

2.3. Dekspantenol

Dekspantenol, B vitamini kompleksinin bir faktörü olan pantotenik asitin alkol analogudur (Ebner ve ark, 2002). Dekspantenol'ün kimyasal yapısı, (2R)-2,4-Dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetilbutiramid'dir (Kulikov ve Zinchenko, 2007). Dekspantenol, sentetik bir formdur, doğal olarak bulunmaz, vücutta pantotenik asite dönüştürülür.



Şekil 2. Dekspantenol'ün kimyasal yapısı (Budavari, 1996)



Şekil 3. Pantotenik asit'in kimyasal yapısı (Goodman ve ark,1990)

Pantotenik asit ilk kez Williams tarafından 1933 yılında tanımlanmıştır (Goodman ve ark, 1990). Pantotenik asit, β-alanin ile pantoik asitin amid bağı ile birleşmesinden meydana gelmiştir. Pantotenik asit çeşitli yiyeceklerle vücuda alınır. Karaciğer, dalak, yumurta sarısı, brokoli, balık, kabuklu deniz ürünleri, süt, yoğurt, mantar, avakado ve patates bol bulunduğu

gıdalardır. Tüm tahıllar da pantotenik asit için zengin bir kaynaktır. Günlük gereksinimi tam olarak bilinmemektedir. Yetişkinler için günlük gereksinim miktarı 4 ile 7 mg arasındadır. Dekspantenol, deriden iyi emilir ve karaciğerde pantotenik asite dönüşür. Pantotenik asit ise çoğunlukla ince barsaklarda emilir. Portal dolaşım yoluyla karaciğere gelir ve koenzim A'nın yapısına girerek tüm vücut dokularına dağılır (Ebner ve ark, 2002; Kayaalp, 2005; Biro ve ark, 2003; Sachs ve ark, 1990).

Günümüzde, çeşitli topikal dekspantenol ilaçları mevcuttur. Bunlar bireysel ihtiyaçlara göre hazırlanmıştır. Topikal dekspantenol ilk olarak dermatoloji ve cilt bakımı alanında kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalar, dekspantenolün nemlendirici ve cilt bariyerini güçlendirici potansiyele sahip olduğu doğrulamıştır. Cilt tahrişini önler, cildin yenilenmesini uyarır ve yara iyileşmesini hızlandırır. Dekspantenol, bariyer fonksiyonu için önemli olan ve yara iyileşmesi için önemli genlerin modülasyonunu sağlayan stratum corneum moleküler bileşenlerin hareketliliğini artırır (Proksch ve ark, 2017). Dekspantenol, hücre proliferasyonunu artırır ve epiteli korur. Bir alfa-sempatomimetik burun spreyine dekspantenol eklenmesi tolere edilebilirliğini arttırmakla kalmayıp aynı zamanda etkinliğini arttırdığını ve hızlandırılmış tedaviye neden olduğunu göstermektedir (Mösgeles ve ark, 2017). Nefrotoksik olgularda dekspantenolün olumlu sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Doğan ve ark, 2017). İskemi/reperfüzyon yaralanmasında dekspantenol ile tedavinin doku hasarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Soylu Karapınar ve ark, 2017a). Antioksidan etkiye sahip olabileceğini gösteren çalışmalar sonucu İBH iyileştirilmesi için potansiyel bir terapötik madde olabileceği gösterilmiştir (Cagin ve ark, 2016). Nötrofillerin akınını, protein sızıntısını ve TNF- α ve IL-6'nın serbest bırakılmasını belirgin bir şekilde inhibe etmesi, antiinflamatuvar ve anti-oksidatif özellikleri ile akut akciğer hasarından koruduğu gösterilmiştir (Li-Mei ve ark, 2016). Dekspantenol, serbest radikal süpürücü etkilere sahiptir ve antioksidan özellikleri, serum toplam oksidan seviyesini, oksidatif stres indeksini ve TNF- α seviyelerini önemli ölçüde geriletme özelliğindedir (Soylu Karapınar ve ark, 2017b). Radyoterapinin etkilerini bir dereceye kadar azalttığı ve ışın tedavisi yaralanmalarına karşı koruyucu ve ototoksisiteyi önleyebilen etkileri olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (Koç ve ark, 2015; Toplu ve ark, 2016).

2.4. Kolit Modelleri

Hasarlanmış barsak epiteli, lümendeki mikroorganizma ve antijenlerin mukozaya girişine ve artmış inflamatuvar yanıtların başlamasına izin vermesi nedeniyle İBH'nin gelişmesinde önemli bir rol oynar (Wirtz ve Neurath, 2007). İBH etiopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için birçok deneysel kolit modeli geliştirilmiştir. Uygun hayvan modeli; barsağın morfolojik değişikliklerini, inflamasyonunu, belirti ve bulgularını ve patofizyolojisini sergileyecek nitelikte ve insan İBH seyrine benzer ya da özdeş olmalıdır. Aynı zamanda deney modelinde kullanılan deneğin immun sistem ve genetik özelliklerinin iyi tanımlanmış olması gerekmektedir. Çünkü hastalığın patogenezinin araştırılması ve terapötik ajanların keşfi için büyük önem taşır. Genel olarak, deneysel kolit modelleri 5 kategoriye ayrılır ve her kategori de kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır. Bunlar;

1.Gen Knockout (belirli bir genden yoksun bırakılan) Modelleri; IL-2 KO/IL-2r α KO, IL-10 KO, T hücre reseptör mutant, TNF-3' tanımlanmamış bölge KO, Trefoil faktör defektli rat

2.Transgenik Fare ve Sıçan Modelleri; IL-7 transgenik, Sinyal transdüser ve aktive edici transkripsiyon-4 transgenik, HLA B27 transgenik

3.Spontan Kolit Modelleri; C3H/HeJBir, SAMP1/Yit

4.Adoptive Transfer Modelleri; Sıcak şok proteini 60'a spesifik CD T hücre transferi, CD45RB transferi

5.İndüklenebilir Kolit Modelleri; Asetik asit ile indüklenen, İodoasetamid ile indüklenen, İndometazin ile indüklenen, Trinitrobenzen sülfonik asit ile indüklenen, Dinitrobenzen sülfonik asit ile indüklenen, Dinitroklorobenzen ile indüklenen, Okzasolon koliti, Dekstran sülfat sodyum koliti, Peptidoglikan-polisakkarit koliti, Karragenin koliti (kobay), Formalin koliti (tavşan) olarak alt gruplarda tanımlanmıştır (Jurjus ve ark, 2004).

2.4.1. TNBS İle Oluşturulan Kolit

Trinitrobenzen sülfonik asit koliti, etanolde çözülmüş TNBS'nin intrarektal olarak uygulanması ile oluşturulur. Etanolün epitel harabiyetini takiben TNBS mukozayı geçerek İBH'nin patogenezinde rol oynayan çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin seviyesini artırır ve kronik granülamatöz hastalığa neden olur (Goyal ve ark, 2014; Dothel ve ark, 2013; Souba ve Wilmore, 2001). Hasar bir haftada pik yapar ancak en az sekiz hafta

devam edebilir. İnflamatuar hücreler eksternal kas ve serozayı infiltre ederek mukozada granülom oluşumuna neden olur. Deneklerin %3'ü kolit gelişimi esnasında kaybedilebilir. İnsan İBH'sine çok fazla benzerlik göstermektedir. Kilo kaybı, kanlı diyare ve kolon duvar kalınlaşması gibi klinik tablolar ile yoğun transmural inflamasyon, diffüz nekroz, submukozal nötrofil infiltrasyonu gibi histolojik özellikler benzerdir (Goyal ve ark, 2014; Motavallian-Naeini ve ark, 2012). $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfositler, makrofajlar, granüositlerin infiltrasyonunun artması, goblet hücrelerinin kaybı ve barsak bezlerinin bozulması temel histopatolojilerdir (Kremer ve ark, 2012). Bu bakımdan, kronik kolon inflamasyonunun etiopatolojisinin aydınlatılmasında ve terapötiklerin değerlendirilmesinde oldukça uygun bir modeldir.

2.5. 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 nötr olabilirler. H atomu, O_2 molekülü ve birçok geçiş metal iyonu bu tanımın içine girer (Emekli, 2006). Kimyasal olarak kararsız yapıda olan serbest radikaller istikrarlı 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).

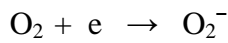
Serbest radikaller organizmada normal metabolizma sırasında oluşur. Aerobik yaşam için mutlak gerekli olan oksijenin % 95'inden fazlası mitokondrilerde ATP formunda enerji oluşumunda kullanılır. Geri kalan % 5'i ise toksik olan serbest radikallere dönüşür (Canturk ve Sayek, 2005). Çeşitli dış etkenler de serbest radikallerin oluşmasında etkilidir. Kimyasal, radyasyon, oksijen ve diğer gaz yaralanmaları, fagositik hücrelerle mikrobiyal öldürme, makrofajlarla tümör yıkımı, hücre yaşlanması ve inflamatuvar hasar gibi çeşitli olaylar sonucu serbest radikaller oluşmaktadır. Yaşam süreleri oldukça kısadır ama yapılarındaki kararsızlık nedeni ile çok aktif yapıdırlar, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilirler (Halliwell 1996a; Nakazawa ve ark, 1996).

Hücrede bulunan başlıca serbest radikaller; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^-), ve nitrikoksittir (NO) (Williams ve ark, 1990). Serbest radikaller, sinirlerdeki iletişimi azaltarak, enzim aktivitesinde değişiklik yaparak, DNA hasarı

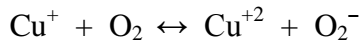
ve buna bağlı mutasyonlar oluşturarak hücree yapısını bozup lipid peroksidasyonuna sebep olarak, koenzimlerin etkilerini yavaşlatarak ve protein ve diğer moleküller ile kovalen bağ oluşturarak hücrede hasarlara neden olur (Emekli ve ark, 2008).

2.5.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Oksijen molekülünün indirgenmesinde ara basamak olup, organizmaya direk zarar vermez. Hidrojen peroksitin (H_2O_2) asıl kaynağı olması bakımından önemlidir (Fang ve ark, 2002).

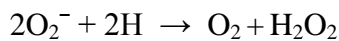


Ayrıca Demir (Fe) ve Bakır (Cu) gibi geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisidir (Greenwald, 1991).



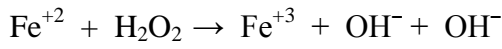
2.5.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Membranları kolay bir şekilde geçerek sitozole diffüze olan uzun ömürlü reaktif oksidandır. Serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü O_2^- ile reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. UV ışınları ile kolaylıkla parçalanabilmektedir. H_2O_2 , enzimatik olarak katalaz ve glutatyon peroksidaz ile non-enzimatik olarak da piruvat ve geçiş metal iyonlarının katalizlediği fenton reaksiyonu ile parçalanarak zararsız hale getirilir (IARC, 1999).

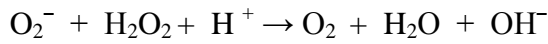


2.5.3. Hidroksil Radikali (OH⁻)

Yarılanma ömrü çok kısa olan ve bulunduğu ortamda ciddi hasara neden olan en güçlü serbest radikaldir. OH⁻, H₂O₂'nin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle meydana gelme reaksiyonuna Fenton reaksiyonu adı verilir.



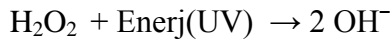
Bakır veya demir iyonları varlığında H₂O₂ ile O₂⁻ reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturur. Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir.



Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur.



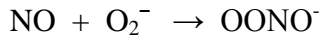
Ayrıca H₂O₂'nin UV ışığına maruz kalması ile de OH⁻ oluşabilir (Akkuş, 1995).



2.5.4. Nitrik Oksit (NO)

Eşleşmemiş elektronu olan küçük bir moleküldür. Yarılanma ömrü çok kısadır. Çoğu biyomolekülle kolayca reaksiyona girmemesi açısından süperoksit radikaline benzer. Diğer yandan peroksil ve alkil radikalleri gibi diğer radikallerle kolayca reaksiyona girerek daha az reaktif radikaller oluşturur. Bu nedenle de gerçekte bir serbest radikal temizleyicisi olarak görev yapar (Radi ve ark, 2001). Enfeksiyonlarla savaşmak, damarları kan pıhtısı oluşumundan korumak, sinir sisteminde sinyal molekülü olarak rol almak ve organlarda kan akımını kontrol etmek gibi birçok düzenleyici görevi mevcuttur (Rahman, 2007; Halliwell, 1996a; Predmore ve ark, 2012). Fakat yüksek seviyelerde normal hücreler üzerine toksik etki

gösterir. NO ile beraber O_2^- fazla miktarda üretilirse iki radikal reaksiyona girerek yüksek düzeyde sitotoksik olan peroksinitrit ($OONO^-$) oluştururlar (Radi ve ark, 2001).



2.5.5.Serbest Radikallerin Etkiler

Membran hasarı, otooksidasyon, proteolitik enzimlerin aktivasyonu gibi nedenler hücre içinde serbest radikal oluşumunu neden olurken, hücre dışında da çevresel ajanlar (alkol, anestezi ajanlar vs), bazı viral ajanlar, toksik maddeler serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır (George ve ark, 2012).

- Membran lipitlerine etkileri (Lipit peroksidasyonu): Serbest radikaller tüm biyolojik molekülleri etkilerler, fakat membran lipitleri bu hasardan en fazla etkilenen biyomoleküllerdir. Lipit peroksidasyonu hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerinin ve kolesterolün serbest radikallerle tepkimeye girmesine denir. Bu oksidatif olayla meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan MDA gibi son ürünler artmış vasküler permeabilite ve doku hasarından sorumludur (Ek ve ark, 2008; Devasagayam ve ark, 2004).

- Proteinlere ve nükleik asitlere etkileri: Triptofan, trozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein aminoasitleri gibi çift bağ ve tiyol içeren moleküllere karşı serbest radikallerin reaktivitesi yüksektir. Yapısında veya katalitik aktivitesinde bu aminoasitleri bulduran enzimler serbest radikaller ile etkisiz hale gelirler. Sitoplazmik ve membran proteinlerinde oluşan hasar sonucunda çapraz bağlanmalar ve agregasyon oluşumu görülür. Bunun neticesinde hücre fonksiyonlarda bozukluklar ve enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelebilir (Freeman ve Crapo, 1982). Serbest radikaller nükleik asit molekülüne çok yakın bir bölgede meydana geliyorsa, okside edici radikaller tarafından nükleik asit molekülü kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir (Akyol, 1994). DNA'da hem nükleobaz modifikasyonuna hem de DNA'nın çift sarmal yapısının bozulmasına neden olur. Bu da hücrede mutasyona ve ölüme yol açar (Uysal, 1998; Ames ve ark, 1993).

- Karbonhidratlara etkileri: Serbest radikaller ile monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak çapraz bağ oluştururlar. Ayrıca bağ dokusunun önemli bir mukopolisakkariti olan hiyalüronik

asitin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu bağ dokusunun durağanlığının bozulmasına ve sıvının akışkanlığının kaybına neden olur (Rahman, 2007; Devasagayam ve ark, 2004).

2.6. Antioksidanlar

Hücre yapısındaki protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi maddelerin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyen maddelere antioksidanlar denilmekte, bu olayın adına da ‘antioksidan savunma sistemi’ adı verilmektedir. Sağlıklı kişilerde oksidan düzeyi ile antioksidan savunma sistemi denge halindedir. Antioksidanlar etkilerini, lokal oksijen konsantrasyonunu azaltarak, hidroksil radikallerini temizleyip lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyerek, geçiş metal iyonlarını bağlayarak, peroksitlerin nonradikal ürünlere dönüşmesini sağlayarak ve zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikallerle reaksiyona girip zinciri kırarak gösterirler. Antioksidanlar intrasellüler ve ekstrasellüler olmak üzere veya eksojen ve endojen kaynaklı olmak üzere iki gruba ayrılabilir gibi fonksiyonlarına göre de sınıflandırılabilir (Halliwell ve Gutteridge, 1990).

Antioksidan savunma mekanizmalarının başlıcaları şunlardır:

1. Katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon redoks siklusu enzimleri (glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz vb.) gibi enzim sistemleri serbest radikalleri daha az toksik hale getirirler (Rahman, 2007; Halliwell, 1996b).

2. İndirgenmiş glutatyon (GSH), α - tokoferol, askorbik asit (C vitamini), ürik asit, beta-karoten (provitamin A), taurin, mukus ve albümin radikalleri yakalayıp nötralize ederler (Halliwell, 1996b; Ames ve ark, 1993).

3. Serbest radikallerin oluşmasını önleyen ve oluşmanın yayılmasını engelleyen sistemler, Haber-Weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakır iyonunu hücrede ve plazmada bağlayan ferritin, transferin, laktoferin ve seruloplazmin ve mitokondriyal sitokrom oksidazdır (Halliwell, 1996b; Kerksick ve Zuhl, 2015; Kayaalp, 2005).

2.6.1. Katalaz (CAT)

Yapısında demir bulunduran dört hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. Peroksidazlarla beraber yüksek konsantrasyonda bulunan hidrojen peroksiti oksijen ve suya çevirir. Düşük konsantrasyonda bulunan hidrojen peroksiti glutatyon peroksidaz parçalar

(Young ve Woodside, 2001). Katalaz reaksiyon sırasında bir molekül H₂O₂ elektron vericisi, diğeri de elektron alıcısı olarak görev yapar.

katalaz



2.6.2. Glutasyon (GSH)

Glutasyon, hücrelerde bulunan en önemli çözümlü antioksidan ve en çok bulunan protein dışı tiyoldür. Serbest sülfidril grubu aracılığı ile hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleriyle etkileşime girerek hücreyi oksidanlardan korumada önemli rol oynar. Glutasyon peroksidaz, glutasyon transferaz gibi enzimlerin kofaktörüdür. Hidroksil radikalini direk olarak yakalar. C vitamini ve E vitamininin yenilenip tekrar eski şekillerine dönebilmeleri için gereklidir (Fang ve ark, 2002; Masella ve ark, 2005; Valko ve ark, 2007).

2.6.3. Miyeloperoksidaz (MPO)

MPO monosit ve nötrofil lizozomlarında bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksit ve klorür iyonunun hipoklorik asite (HOCl) dönüşümünü katalize eder. MPO, nötrofillerin fagositozu sırasında patojenleri yok etmekte ve bakterilere karşı önemli bir savunma olarak düşünülmektedir (Domingues-Ferreira ve ark, 2017). Nötrofiller, içerdikleri MPO enzim sistemleri ile gittikleri dokularda serbest radikal artışını hızlandırır. Süperoksit anyonunun oluşumuna neden olur. Oluşan süperoksit, süperoksit dismutaz ve MPO ile bir dizi reaksiyona girerek hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hipoklorik asit ve N-kloramin gibi serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu radikallerde doku hasarının artmasına neden olur. Nötrofil miktarıyla paralellik gösterir (Şener ve Yeğen, 2009; Carden ve Granger, 2000; Schoenberg ve ark, 1985).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 27 Şubat 2017 tarihli ve 64583101/2017/022 sayılı etik kurul onayı alınarak başlandı. Tüm hayvan deneyleri, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları ünitesinde Mart 2017 tarihlerinde gerçekleştirildi. Çalışmada, ağırlıkları 300-400 gr arasında değişen toplam 40 adet Wistar-albino türü erkek sıçan kullanıldı. Deney süresince bütün sıçanlar bağıl nem oranı %40-60, optimal sıcaklık (22C°), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam sağlanacak şekilde 425 x 265 x 180 mm boyutlarında şeffaf polikarbonat malzemeden üretilmiş kafes üstlükleri paslanmaz çelikten olan kafeslerde barındırıldılar. Deney sürecinde su ve pelet yeme ulaşmaları sağlandı. Ortam uyumu sağlandıktan sonra tüm hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakılarak deney başlandı. Laboratuvar analizleri Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında çalışıldı. Histopatolojik incelemeler Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1.2. Deney Grupları

Bu çalışmada 40 adet Wistar-albino türü erkek sıçan (300-400 gr) kullanıldı. Sıçanlar; sham kontrol grubu (n=8), TNBS (n=8), TNBS+tokoferol (T) (n=8), TNBS+dekspantenol (D) (n=8), TNBS+ tokoferol ve dekspantenol (TD) (n=8) gruplarına ayrıldı.

- Sham kontrol grubu sıçanlara, kolit grubundaki işlemler yapıldı. Fakat TNBS yerine saline verildi.

- TNBS grubu sıçanlara, Ketamin (75 mg/kg) ve Ksilazin (8 mg/kg) anestezisi altında, 0,8 ml TNBS (% 37'lik etanol içinde çözünmüş TNBS) intrarektal olarak verildi.

- TNBS + T grubu sıçanlara, TNBS ile kolit oluşturduktan sonra 4 gün boyunca hergün 30 IU/kg dozunda T intraperitoneal olarak verildi.

- TNBS + D grubu sıçanlara, TNBS ile kolit oluşturduktan sonra 4 gün boyunca hergün 500 mg/kg dozunda D intraperitoneal olarak verildi.

- TNBS + TD grubu sıçanlara ise TNBS ile kolit oluşturduktan sonra 4 gün boyunca hergün 30 IU/kg dozunda T ve 500 mg/kg dozunda D intraperitoneal olarak verildi.

Deney süresince tüm sıçanlar kendi gruplarına ait manipülasyonlara tabi tutulduktan sonra, sıçanların tamamı 4 gün sonunda sakrifiye edildi ve kolonları çıkartıldı.

3.1.3. Kolit Oluşturma

Kolit yapılacak sıçanlar uygulama yapılmadan yaklaşık 12 saat önce aç bırakıldı. Çalışma günü hayvanların barsakları boşaltıldı. Barsak boşaltma işlemi, defekasyon refleksini uyarmak üzere hayvanı kuyruğundan tutup arka ayakları üzerinde zıplattırılarak yapıldı. Sıçanlar yaklaşık 20 dk bu işleme tabi tutuldu. Bu işlem bittikten sonra, kolit yapılacak sıçanlara, ketamin ve ksilazin anestezisi altında, 0,8 ml TNBS bir polietilen kanül yardımıyla anal orifisten 8 cm içeriye girilerek verildi. Sham kontrol grubu sıçanlara ise aynı işlemler TNBS yerine serum fizyolojik kullanılarak uygulandı. Sıçanlar, sakrifiye edildikten sonra 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, MPO, MDA, CAT ve GSH düzeylerine bakıldı.

3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kitler

Analizler sırasında kimyasal madde ve kitler;

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. Dexpanthenol (Bepanthen 500mg/2ml Ampul/ Bayer, İstanbul)
7. Tokoferol(Evin 300 mg/2 ml Ampul, Farmalas, İstanbul)

8. Fosfat tamponu (PBS phosphate buffer saline; 50 mM pH 7,4)
9. MPO Kiti (Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog K744-100)
10. MDA Kiti (Lipid Peroxidation Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog K739-100)
11. GSH Kiti (Glutathione Colorimetric Assay Kit, Bio Vision, Catalog K261-100)
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 Zentrifüger Mikro 200R UK, San Bio Medikal)
2. Santrifüj (Hettich Zentrifüger 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 °C) (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 SIGMA-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 GSH, MDA, CAT ve MPO aktivitesinin hesaplanması için, fosfat tamponu içinde homojenize edildi. Doku homojenatları daha sonra vortekslendi ve santrüfuj edildi (15000 rpm; 15 dk; 4°C) ve süpernatantlar analiz için -80°C' de bekletildi.

3.2.1.2. Dokuda Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü

Ölçüm için kullanılan MPO kiti -20 °C' de saklandı. 5-10 µl pozitif kontrol ve 1-50 µl doku süpernatantları plaktaki herbir kuyucuğa ayrı ayrı konuldu. Hacim reaksiyon karışımı ile 50 µl'ye tamamlandı ve karıştırıldı. 25 °C'de 30-120 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklara 2 µl stop solüsyonu eklendi. Tekrar 10 dk inkübe edildikten sonra 50 µl TNB solüsyonu eklendi ve 412 nm dalga boyunda ELİSA plak okuyucuda okundu.

3.2.1.3. Doku Malondialdehit (MDA) Ölçümü

Ölçüm için kullanılan MDA kiti -20 °C' de saklandı. Cam tüplere 200 µl kontroller ve doku süpernatantları ve üzerlerine 600 µl TBA solüsyonu konuldu. 95 °C'de 1 saat inkübe edildi. Buz banyosunda oda sıcaklığına gelmesi için 10 dk soğutuldu. Her bir karışımdan 200 µl alınarak plak üzerindeki kuyucuklara kondu ve 532 nm dalga boyunda ELİSA plak okuyucuda okundu.

3.2.1.4. Dokuda Glutatyon (GSH) Aktivitesi Ölçümü

Ölçüm için kullanılan GSH kiti -20 °C' de saklandı. Plaktaki kuyucuklara 160 µl reaksiyon karışımı konuldu. Oda sıcaklığında 10 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon

sonrası kuyucuklara 20 µl doku süpernatantları eklenip 5-10 dk oda sıcaklığında tekrar inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklara son olarak substrat solüsyonundan 20 µl eklenip 5-10 dk oda sıcaklığında inkübe edilip 405-415 nm dalga boyunda ELİSA plak okuyucuda okundu.

3.2.1.5. Dokuda Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçümü

Ölçüm için kullanılan CAT kiti +4°C' de saklandı. Plaktaki kuyucuklara 78 µl doku süpernatantları ve deney tamponu karışımı konuldu. Üzerine 12 µl 1mM H₂O₂ eklendi. 25°C'de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 10 µl stop solüsyonu eklendi. Hazırlanmış olan geliştirici solüsyondan her kuyucuğa 50 µl eklendi ve 25 °C'de 10 dk inkübe edildi. 570 nm dalga boyunda ELİSA plak okuyucuda okundu.

3.3. Histolojik Analiz

Barsak örnekleri, % 10'luk nötral formaldehit solüsyonunda +4 °C'de 24 saat boyunca tespit edildi. Örnekler daha sonra rutin histolojik prosedüre tabi tutuldu. İlk aşamada çoğunluğu su olan tespit sıvısının ve dokuların başlangıçta içerdikleri su etanol ile uzaklaştırıldı (dehidratasyon). Bu, dokunun sertleşmesine yardım eder. Sert dokuların sonraki aşamalarda çok ince kesilebilmesi mümkün olur. Alkol, dokunun kırılabilirliğini artıran bir maddedir. Alkolde ksilen yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra da, dokulara ısıtılarak sıvılaştırılmış parafinin girmesi sağlandı. Kullanılan parafin oda sıcaklığında katılaştır. Takip sonrası parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki örnekler, bir mikrotomla (Leica RM 2135) randomize şekilde 5 µm'luk dilimlere ayrıldı. Bu dilimler, hematoksilin-eosin ile boyandı ve entellan ile kapatıldı. Fotoğraflar, Olympus BX51 mikroskoba monte edilmiş bir Olympus DP20 dijital kamera ile alındı.

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

3.3.1. Mikroskopik Skorlama

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

Tablo 3. Kolon mukozasının mikroskopik skorlama kriterleri. Gonzalez ve ark (1999)

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

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM® SPSS® Statistics programının 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu değişim katsayısı, çarpıklık-basıklık ve Kolmogrov–Smirnov/Shapiro Wilk testlerine bakılarak karar verildi. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler ortalama (\pm standart sapma) kullanılarak verildi. T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmayan değişkenler ise ortanca (minumun-maksimum) kullanılarak verildi. Mann Whitney U kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

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

Tablo 4. Biyokimyasal bulgular TNBS grubuna göre a, P<0,05; b, P<0,01

	Sham Kontrol	TNBS	TNBS+T	TNBS+D	TNBS+TD
MDA(nmol/g)	304(±18,84) ^b	353,87(±17,02)	334,37(±24,18)	326,25(±19,17) ^b	318,87(±17,9) ^b
MPO (U/g)	15,6(12,2-16,5) ^b	20,8(19,8-22,6)	19,7(18,6-21,10) ^a	19,7(16,9-20,6) ^a	18,6(16,5-21,1) ^a
GSH (nmol/g)	20,5(18,8-22,6) ^b	10,15(9,2-12,5)	11,9(9,2-13,1) ^a	13,05(10,10-15,4) ^b	13,2(10,9-14,9) ^b
CAT (mU/ml)	5,12(±0,63)	4,72(±0,50)	4,63 (±0,76)	4,85 (±0,71)	4,69 (±0,78)

Biyokimyasal analizde doku MDA düzeyleri, TNBS grubunda sham kontrol grubuna göre anlamlı derecede (P<0,01) artmıştır. TNBS grubuna göre TNBS+D ve TNBS+TD grubunda anlamlı derecede (P<0,01) azalmış ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmıştır (Tablo 5).

Doku MPO düzeyleri, TNBS grubunda sham kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır (P<0,01). TNBS grubuna göre TNBS+T, TNBS+D ve TNBS+TD gruplarında anlamlı derecede (P<0,05) azalmış ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmıştır (Tablo 5).

Doku GSH düzeyleri, TNBS grubunda sham kontrol grubuna göre anlamlı derecede (P<0,01) azalmıştır. TNBS grubuna göre TNBS+T grubunda anlamlı derecede (P<0,05), TNBS+D ve TNBS+TD grubunda anlamlı derecede (P<0,01) artmış ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmıştır (Tablo 5).

Doku CAT düzeyleri, TNBS grubunda, sham kontrol grubunda, TNBS+T grubunda, TNBS+D grubunda ve TNBS+TD grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmamıştır (Tablo 5).

4.2. Mikroskopik Skorlama

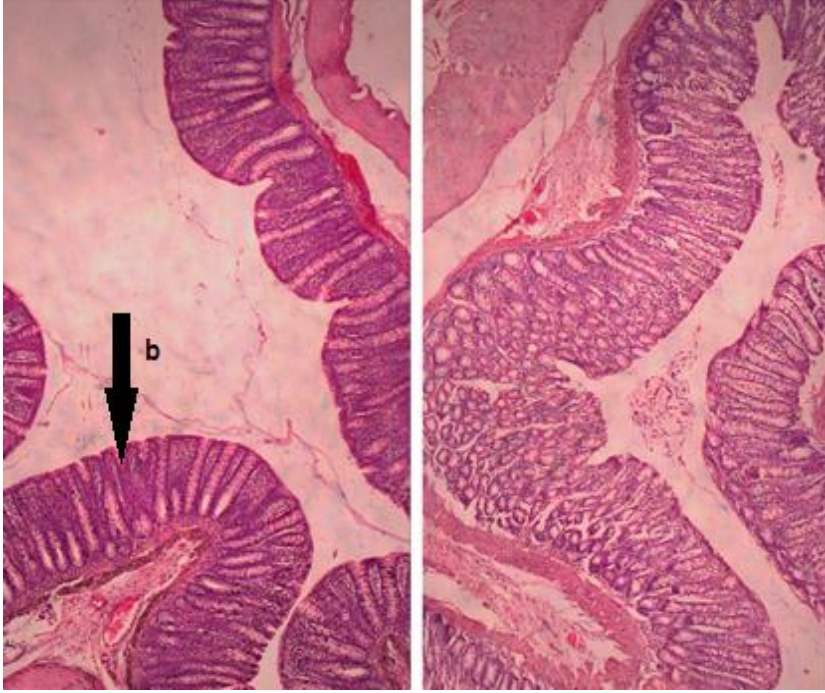
Kalın barsak dokularında hasar/nekroz, inflamasyon, ödem ve hemoraji durumları değerlendirilmiştir. Yapılan histolojik skorlama için 0: hasar yok, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli hasar olarak derecelendirilmiştir.

Tablo 5. Mikroskopik Skorlama (ortalama)

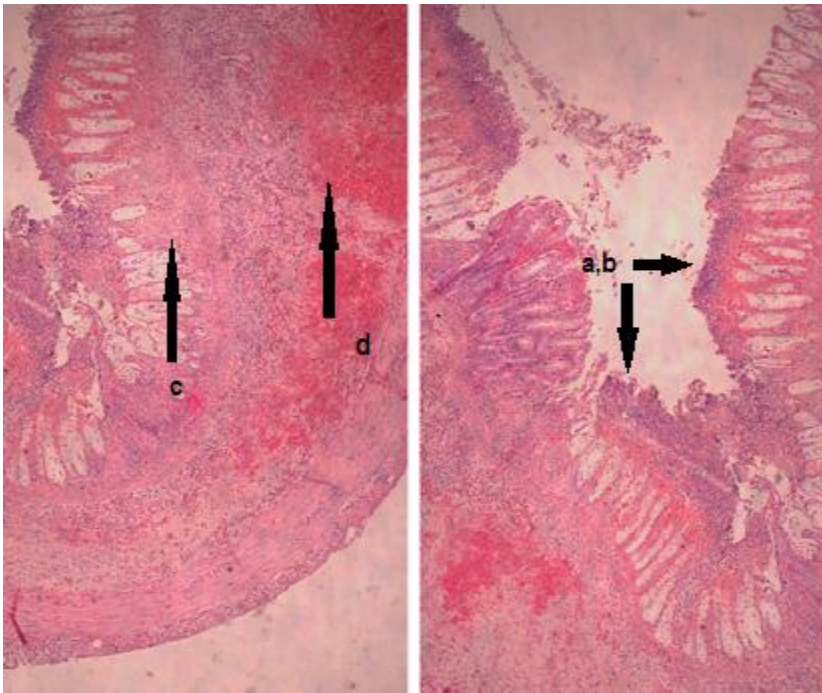
	Mukozal hasar/nekroz	İnflamasyon	Ödem	Hemoraji
Sham kontrol	0	1	0	0
TNBS	3	3	1	3
TNBS+T	3	3	2	3
TNBS+D	3	2	2	3
TNBS+TD	3	2	2	3

Sham kontrol grubunda hafif inflamasyon artışı görüldü, TNBS grubunda yoğun mukozal hasar/nekroz, inflamasyonu, hemoraji ve hafif ödem saptandı, TNBS+T grubunda da aynı şekilde yoğun mukozal hasar/nekroz, inflamasyonu, hemoraji ve orta derecede ödem belirlendi. TNBS+D ve TNBS+TD gruplarında yoğun mukozal hasar ve hemoraji, orta derecede inflamasyon ve ödem görüldü.

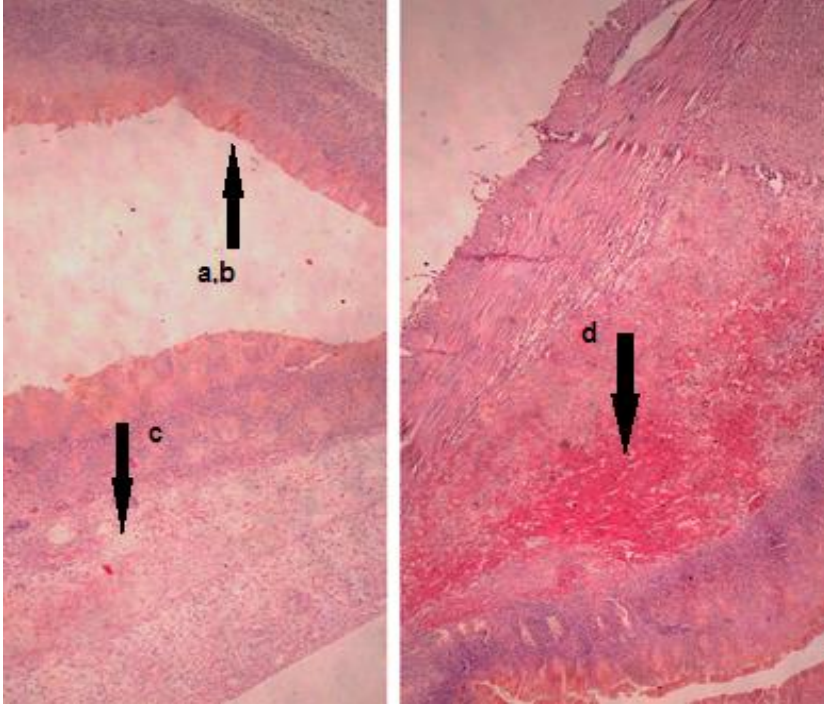
4.3. Histolojik Bulgular



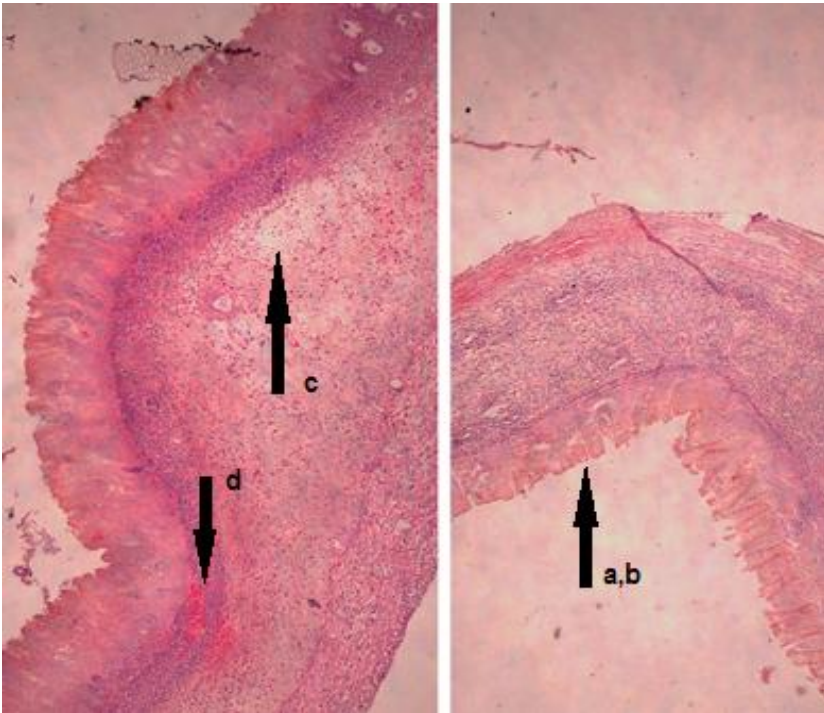
Resim 1. Sham kontrol grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme) b ; inflamasyon



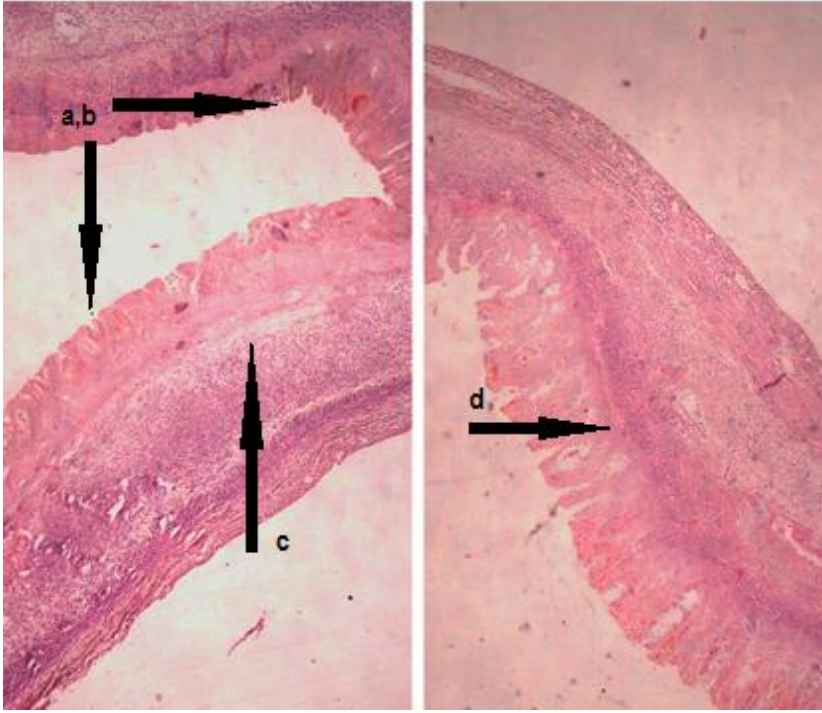
Resim 2. TNBS grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme) a; mukozal hasar/nekroz b; inflamasyon c; ödem d; hemoraji



Resim 3. TNBS+T grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme) a; mukozal hasar/nekroz b; inflamasyon c; ödem d; hemoraji



Resim 4. TNBS+D grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme) a; mukozal hasar/nekroz b; inflamasyon c; ödem d; hemoraji



Resim 5. TNBS+ TD grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme) a; mukozal hasar/nekroz b; inflamasyon c; ödem d; hemoraji

5. TARTIŞMA

ÜK ve CH İBH'nin iki ana formudur (Mowat ve ark, 2011). İBH, gelişmiş ülkelerde daha yaygındır ve patogenezi multifaktöryel olan bir hastalıktır. Hastalık oluşumundaki ilk faktör, güncel araştırma ve tartışmaların da odağı olan, bilinmeyen mekanizmalarla intestinal mukozal bariyerin yıkılmasıdır (Schmidt ve Stallmach 2005). Diğer faktörler 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. (Sandborn ve Yednock 2003; Kurtovic ve Segal 2004).

Oksidatif stresin etkisi ile başlayan lipid peroksidasyonu intestinal mukozal bariyeri bozar. Serbest radikal zincir reaksiyonları artar ve inflamatuvar mediatörler aktive olur bu da lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'nın kolonik düzeylerinde artma ile sonuçlanır. Bu durum insan ve hayvanlarda yapılmış çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Devasagayam ve arkadaşlarının insan sağlığında serbest radikaller ve antioksidanların mevcut durumları üzerine yaptıkları çalışmada, serbest radikallerin lipitlere, proteinlere ve DNA üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. Serbest radikallerin lipit peroksidasyonuna neden olabileceği gözlenmiştir (Devasagayam ve ark, 2004).

Kronik kolitte kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) kolit gelişimine ve antioksidan parametrelere etkilerini inceleyen çalışmada TNBS ile indüklenen sıçanlarda oluşan kronik kolitte MDA düzeyinde artış gözlenmiştir. CAPE 10 mg/kg uygulanan sıçanlarda MDA düzeyi anlamlı derecede ($p<0,05$) azalma gösterirken, CAPE 30 mg/kg uygulananlarda MDA düzeyi anlamlı derecede ($p<0,01$) azalma göstermiştir (Ek ve ark, 2008). Yine TNBS'in neden olduğu kronik kolitte trimetazidinin (TMZ) oksidan ve antioksidan düzeyi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada lipid peroksidasyonuna bağlı MDA artışı gözlenmiştir. İntraperitoneal TMZ tedavisi kronik kolit modelinde MDA üretimini önemli ölçüde inhibe etmiştir. İntraperitoneal TMZ tedavisi intrarektal TMZ tedavisine göre daha etkili bir yol olduğu sonucuna varılmıştır (Girgin ve ark, 2000). Zhou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, oluşturulan kronik kolit sonrası MDA seviyesi artmıştır. Kolitten korumak için 4 hafta boyunca uygulanan Ginkgo biloba ekstratlarının (50, 100, 200 mg/kg) MDA seviyesini azalttığı gözlenmiştir (Zhou ve ark, 2006). Barsak florasında doğal olarak bulunan probiyotik *Bifidobacterium longum* (B. longum), TNBS ile indüklenen kolit modelinde, artan kolon MDA düzeyini ve MPO aktivitesini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Xie ve ark, 2017).

Farelerde DSS ile indüklenen kolit modelinde oksidatif stres belirteçleri yükselmiştir. Lagerstroemia speciosa leaves'in metanolik ekstraktının koruyucu etkisi, kolonun ülserle bağlı hasarlarını önemli ölçüde önlediği, lipid peroksidasyonunu azalttığı ve kolon antioksidan seviyelerini geri kazandığı görülmüştür (Chaudhary ve ark, 2017). Sıçanlarda asetik asit ile indüklenen kolit modelinde likopenin koruyucu etkilerini araştıran çalışmada, likopenin MDA düzeyini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (Gul Baykalir ve ark, 2017). Sıçanlarda TNBS ile oluşturulan kolitte mangiferenin kolon dokuları üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada 30 ve 100 mg/kg dozlarındaki mangiferin, kolon dokularındaki MDA düzeyini azalttığı sonucuna varılmıştır (Szandruk ve ark, 2017). Patel ve Trivedi (2017) yapmış oldukları çalışmada, farelerde TNBS ile oluşturdukları kolite karanjinin olası etkilerini incelemişlerdir. Karanjın MPO, MDA düzeyinde azalmaya sebep olmuştur. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar karanjinin kolit tedavisi potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Birçok çalışma iloprostun antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği yoluyla koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ışığında iloprostun deneysel kolitteki oksidan/antioksidan durumuna ve kalın bağırsak histopatolojisine etkilerini değerlendirmek için yapılan çalışmada, oluşturulan kolit ile yükselen MDA seviyesi anlamlı derecede düştüğü görülmüştür (Aytaç ve ark, 2013). Bitki kökenli bir flavonoid olan kalyoksinin DSS ile indüklenen kolit üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise yine oluşturulan kolite bağlı olarak yükselen MDA seviyesini düşürdüğü görülmüştür (Chao ve ark, 2017).

Çalışmamızda intraperitoneal olarak uygulanan profilaktik D ve TD MDA aktivitesinde anlamlı derecede ($p < 0,01$) azalmaya neden olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaştığı belirlenmiştir. Yine intraperitoneal olarak uygulanan profilaktik T MDA aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmadığı belirlenmiştir (Tablo 5). D ve TD verilen grupta doku MDA düzeyinin azalması TNBS ile oluşturulmuş kolitte, lipid peroksidasyonunu başarılı bir şekilde inhibe ettiklerini düşündürdü.

İnflamatuvar barsak hastalığının asıl patolojik özelliği mononükleer hücrelerin ve nötrofillerin intestinal dokulara infiltrasyonudur. Nötrofil ve monosit migrasyonu, lokal üretilmiş sitokinler ve bakteriyel hücre duvarı ürünlerinin tetiklemesi ile oluşur. MPO düzeyine, kolonik nötrofil aktivasyonu ve inflamasyonun göstergesi olarak bakılmıştır. Ayrıca MPO hidrojen peroksit ve klorür iyonunun hipoklorik asite (HOCl) dönüşümünü katalize eder (Domingues-Ferreira ve ark, 2017).

You ve ark (2009) yaptığı deneysel kolit modelinde N-asetil sistein (NAC) uygulanan farelerin intestinal dokusunda MPO seviyelerinin histolojik bulgular ile uyumlu olarak belirgin düşük olduğu gösterilmiştir. Radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda intestinal

serozada kalınlaşma, mukozal kayıp, ülserasyon ve kolonik MPO aktivitesinde artış görülmüştür. Üzüm çekirdeği ve kırmızı şaraptan veya saf quercetin 3-O- β -glukozidden elde edilen fenolik özütler ışınlamadan 5 gün önce sıçanlara verilmiştir. Fenolik özütler MPO aktivitesini anlamlı düzeyde düşürmüştür (Younes-Sakr ve ark, 2012). Moringa çekirdeği özütü (MSE), antiinflamatuar ve antioksidan etkilere sahiptir. Farelerde DSS ile indüklenmiş akut ve kronik ÜK'de MSE tedavisi artan kolon MPO düzeyini azaltmıştır (Kim ve ark, 2017). Asetik asit ile indüklenen deneysel kolitte MPO aktivitesi artmış ve doğal antioksidan selenyum (0,2 mg/kg) ve E vitamininin (100 mg/kg) birlikte uygulandığı tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir (Bitiren ve ark, 2010). Barsak florasında doğal olarak bulunan probiyotik *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), TNBS ile indüklenen kolit modelinde, artan kolon MDA düzeyini ve MPO aktivitesini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Xie ve ark, 2017). Patel ve Trivedi (2017) yapmış oldukları çalışmada, farelerde TNBS ile oluşturdukları kolite karanjinin olası etkilerini incelemişlerdir. Karanjinin MPO, MDA düzeyinde azalmaya sebep olmuştur. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar karanjinin kolit tedavisi potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Antiinflamatuar ve antioksidan aktivitelere sahip bir fenolik monotерpen olan carvacrol'un farelerde asetik asit ile indüklenen kolitte MPO aktivitesini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (de Santana Souza ve ark, 2017). Hong ve ark (2017), DSS ile indüklenen kolit üzerine glikoz-lisin Maillard reaksiyon ürünlerinin (Glc-Lys MRP) etkilerini değerlendirmişlerdir. Glc-Lys MRP'ler, hastalık indeksinde azalmayı ve vücut ağırlığı kaybının düzeltilmesini sağlamıştır. Ayrıca Glc-Lys MRP'leri, kolon dokularında lipid peroksidasyonunu ve MPO aktivitesini inhibe etmiştir. Yine Ek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, oluşturulan kolitte MPO aktivitesi artış göstermiş ve tedavi gruplarında anlamlı derecede azalmalar ortaya konulmuştur (Ek ve ark, 2008).

Çalışmamızda intraperitoneal olarak uygulanan profilaktik T, D ve TD MPO aktivitesinde anlamlı derecede ($p < 0,05$) azalmaya neden olduğu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaştığı belirlenmiştir (Tablo 5). TNBS ile oluşturulmuş kolitte, tedavi gruplarının tamamında görülen doku MPO düzeyinin azalması, inflamasyonun buna bağlı olarak nötrofil aktivitesini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Oksidan ve antioksidan sistem arasındaki denge İBH patogenezi ve özellikle doku hasarının ilerlemesi yönünden önemlidir. Enzimatik CAT ve enzimatik olmayan GSH gibi antioksidanlar hücreleri oksidan hasardan koruyan savunma mekanizmalarıdır (Ek ve ark, 2008).

Ek ve ark (2008) yapmış oldukları çalışmada, oluşturulan kolitte GSH aktivitesi azalmış ve tedavi grubu CAPE (30 mg / kg) uygulamasının bu azalmayı önlediğini bulunmuştur. Nar çeşitli antioksidan ve fitokimyasal maddeler içerir. Sıçanlarda TNBS ile oluşturulmuş kolit üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada serum MPO, GSH, alkalın fosfat, fibrinojen ve C-reaktif protein gibi biyokimyasal belirteçlerinde belirgin ($P<0.05$) değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur (Riaz ve ark, 2017). Averrhoa bilimbi mevyesi C vitamini dahil antioksidanlar açısından zengindir. Asetik asit ile oluşturulmuş kolit üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, tedavi sonrası kolon dokusunda SOD ve GSH düzeylerini arttırarak belirgin bir antioksidan aktivite göstermiştir (Suluyov ve ark, 2017). Sıçanlarda DSS kaynaklı ülseratif kolit'e karşı Lagerstroemia speciosa leaves'in metanolik ekstraktının koruyucu etkisinin değerlendirildiği çalışmada, azalan hücresel GSH, CAT ve SOD seviyelerinde artış gözlenmiştir. Lagerstroemia speciosa leaves ülseratif kolitin tedavisinde önemli bir role sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (Chaudhary ve ark, 2017). Patel ve Trivedi (2017) yapmış oldukları çalışmada, farelerde TNBS ile oluşturdukları kolite karanjinin olası etkilerini incelemiştir. Karanjın GSH düzeyinde artışa sebep olmuştur. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar karanjinin kolit tedavisi potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Birçok çalışma iloprostun antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği yoluyla koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ışığında iloprostun deneysel kolitteki oksidan / antioksidan durumuna ve kalın bağırsak histopatolojisine etkilerini değerlendirmek için yapılan çalışmada oluşturulan kolit ile düşen GSH seviyesi anlamlı derecede artmıştır (Aytaç ve ark, 2013). Bitki kökenli bir flavonoid olan kalyoksinin DSS ile indüklenen kolit üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise yine oluşturulan kolite bağlı olarak azalan GSH seviyesini arttırdığı görülmüştür (Chao ve ark, 2017). Hong ve ark (2017), DSS ile indüklenen kolit üzerine glikoz-lisin Maillard reaksiyon ürünlerinin (Glc-Lys MRP) etkilerini değerlendirmişlerdir. Glc-Lys MRP'ler, hastalık indeksinde azalmayı ve vücut ağırlığı kaybının düzelmesini sağlamıştır. Ayrıca Glc-Lys MRP'leri, GSH ve glutatyon peroksidaz aktivitesini, süperoksit dismutaz ve katalazı arttırmıştır.

Çalışmamızda intraperitoneal olarak uygulanan profilaktik D ve TD GSH aktivitesinde anlamlı derecede ($p < 0,01$) artışa ve intraperitoneal olarak uygulanan profilaktik T ise anlamlı derecede ($p<0,05$) artışa neden olduğu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaştığı belirlenmiştir (Tablo 5). TNBS ile oluşturulmuş kolitte, tedavi gruplarının tamamında görülen doku GSH düzeyinin artışı, tedavi gruplarımızın hücreleri oksidan hasardan koruyan antioksidan savunma mekanizmalarını aktive ettiğini düşündürdü.

SOD, oksidatif strese karşı dokunun korunmasında en önemli antioksidan enzimlerden biridir. CAT enzimi de SOD ile katalizlenen reaksiyon sırasında açığa çıkan H₂O₂'yi detoksifike etmekten sorumlu bir diğer enzimdir (Ek ve ark, 2008).

Kuralay ve ark (2003) asetik asit ile oluşturdukları kolit modelinde CAT aktivitesinin kolit ile birlikte değişmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar CAT düzeylerinde değişiklik olmamasının nedenini muhtemelen H₂O₂'nin diğer hücrel antioksidan mekanizmalarla ortadan kaldırılması olarak söylemişlerdir.

Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde CAT aktivitesinde değişiklik olmamıştır.

TNBS kolit modelinde mukozal hasar/nekroz, ödem ve hemoraji yaygın olarak görülmektedir (Morris ve ark, 1989; Zhou ve ark, 2006). TNBS'nin neden olduğu kolon epitelindeki hasar, lipid peroksidasyonundaki belirgin artıştan anlaşıldı. Kolon kesitlerinin histolojisinde, yoğun mukozal hasar/nekroz, inflamasyon ve hemoraji görüldü.

Camuesco ve ark (2004) tarafından yapılan bir çalışmada DSS kullanılarak oluşturulan kolit modelinde quercitrinin etkinliği araştırılmıştır. Quercitrinin inflamasyonu azalttığı ortaya konulmuştur. TNBS ile indüklenerek yapılan kolit üzerine etil pirüvatın etkilerinin araştırıldığı çalışmada da inflamasyonun azaldığı gözlenmiştir.(Dave ve ark 2009).

Yaptığımız çalışmada tedavi gruplarının kolon kesitlerinin histolojisi ise sadece inflamasyonda ılımlı bir düzelme olduğunu gösterdi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kolit oluşturulmuş gruplarda kolon mikroskobik olarak yoğun mukozal hasar/nekroz, inflamasyonu, hemoraji ve hafif ödem saptandı. Bu farklılıklar bize TNBS'nin kronik kolit modeli oluşturmakta etkin bir kimyasal ajan olduğunu literatür ile uyumlu olarak destekledi.
2. Dekspantenol ile tedavi edilen grupta MPO ve MDA düzeyleri düşük, GSH düzeyi ise yüksek bulunmuştur. Bu durum dekspantenolün antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğini desteklemiştir.
3. E vitamini ile tedavi edilen grupta MPO düzeyi düşük, GSH düzeyi ise yüksek bulunmuştur. Bu durum E vitamininin antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğini desteklemiştir.
4. Dekspantenol ve E vitamini ile tedavi edilen grupta MPO ve MDA düzeyleri en düşük, GSH düzeyi ise en yüksek bulunmuştur. Bu durum dekspantenol ve E vitamininin sinerjik antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğini desteklemiştir.
5. Gerek profilaktik gerek terapötik olarak dekspantenol ve E vitamini kullanımının İBH prognozunda olumlu rol alabileceği düşüncesiyle hem ileri hayvan çalışmaları hem de insan çalışmaları yol gösterici olabilecektir.

KAYNAKLAR

- Akkuş İ.** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları; 1995. p.1-132.
- Akyol Ö.** Beyin tümörlerinde doku superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. 1994.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM.** Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci.U.S A 1993;90(17)7915-7922.
- Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis, 2008. 40 Suppl 2: p. S253-9.
- Asan H.** Deneysel olarak oluşturulan orta kulak hasarı sonrasında, E vitamini, karnitin, kafeik asitfenil esterve nasetil sisten'in timpanoskleroz gelişimi üzerine etkileri, Uzmanlık tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, 2011, 39.
- Aytaç E, Teksöz S, Saygılı S, Tortum OB, Yavuz N, Sözer V, Göksel S, Uzun H, Seymen HO, Göksoy E.** Iloprost reduces colitis induced oxidative stress: An experimental study in rats. Turk J Gastroenterol. 2013;24(3):224-9.
- Azzi A, Stocker A.** Vitamin E: non-antioxidant roles. Prog Lipid Res, 2000;39: 231-55.
- Bamias G, Kaltsa G, Ladas SD.** Cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. Discov Med. 2011;11(60):459-467.
- Bassaganya Riera J, Viladomiu M, Pedragosa M De Simone C, Carbo A, Shaykhutdinov R, Jobin C, Arthur JC, Corl BA, Vogel H, Storr M, Hontecillas R.** Probiotic bacteria produce conjugated linoleic acid locally in the gut that targets macrophage PPAR γ to suppress colitis. PLoS ONE 7(2): e31238, 2012.
- Baumgart DC, Sandborn WJ.** Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet 2007;369:1641-57.
- Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M.** A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. The American journal of gastroenterology. 2010;105(9):1994-2002.
- Bhagavan NV.** Medical Biochemistry. Fourth Edition. Canada. Harcourt Academic Pres. 2001: 912- 13.

Biro K, Thaçi D, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke WH. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 80-4.

Bitiren M, Karakilcik AZ, Zerir M, Ozardali I, Selek S, Nazligül Y, Ozgonul A, Musa D, Uzunkoy A. Protective effects of selenium and vitamin E combination on experimental colitis in blood plasma and colon of rats. *Biol Trace Elem Res.* 2010 Jul;136(1):87-95.

Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, de B Edwardes MD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *The American journal of gastroenterology.* 2003;98(10):2203-2208.

Budavari S. (editor). *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals.* Twelfth edition, NJ-U.S.A, Merck& CO Inc. 1996: 2990.

Butt H, Mehmood A, Ali M , Tasneem S, Anjum MS, Tarar MN, Khan SN, Riazuddin S. Protective role of vitamin E preconditioning of human dermal fibroblasts against thermal stress in vitro. *Life Sci.* 2017 Sep 1;184:1-9.

Cagin YF, Parlakpınar H, Vardi N, Polat A, Atayan Y, Erdogan MA, Tanbek K. Effects of dexpanthenol on acetic acid-induced colitis in rats. *Exp Ther Med.* 2016 Nov;12(5):2958-2964.

Camuesco D, et al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression. *Br J Pharmacol,* 2004. 143(7): p. 908-18.

Cansev M, Turkyilmaz M, Sijben JWC, Sevinc C, Broersen LM, Van Wijk N. Synaptic Membrane Synthesis in Rats Depends on Dietary Sufficiency of Vitamin C, Vitamin E, and Selenium: Relevance for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(1):301-311.

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

Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J.Pathol.* 2000;190(3)255-266.

Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology; Cambridge* 108. 3 (Mar 2013): 433-440.

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

Chao L, Zheng P, Xia L, Yong Y, Lu G, Tang F, Zhao Z. Calycosin attenuates dextran sulfate sodium (DSS)-induced experimental colitis. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 Sep;20(9):1056-1062.

Chaudhary G, Mahajan UB, Goyal SN, Ojha S, Patil CR, Subramanya SB. Protective effect of *Lagerstroemia speciosa* against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice. *Am J Transl Res.* 2017 Apr 15;9(4):1792-1800.

Chen Y, Yin C, Yang Y, Fan Z, Shang J, Tan W. Inhibition of rapid delayed rectifier potassium current (IKr) by ischemia/reperfusion and its recovery by vitamin E in ventricular myocytes. *J Electrocardiol.* 2017 Jul - Aug;50(4):437-443.

Corman ML. Ulcerative colitis, crohn's disease and indeterminate colitis. Colon and rectal surgery. *Besinci baskı.* New York 2005; 1319-1536.

Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140(6): 785-1794, 2011.

Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte 79 accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 92(6): 2675–82, 1993.

de Santana Souza MT, Teixeira DF, de Oliveira JP, Oliveira AS, Quintans-Júnior LJ, Correa CB, Camargo EA. Protective effect of carvacrol on acetic acid-induced colitis. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct 7;96:313-319.

Davé SH, Tilstra JS, Matsuoka K, Li F, Demarco RA, et al. Ethyl pyruvate decreases HMGB1 release and ameliorates murine colitis. *J Leukoc Biol.* 2009 Sep;86(3):633-43.

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

Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J.Assoc. Physicians India* 2004;52794-804.

Ding Z, Li J, Li F, Mephryar MM, Wu S, Zhang C, Zeng Y. Vitamin C and Vitamin E Protected B95-8 and Balb/c-3T3 Cells from Apoptosis Induced by Intermittent 50Hz ELF-EMF Radiation. *Iran J Public Health.* 2017 Jan;46(1):23-34.

Doğan EE, Erkoç R, Ekinci İ, Hamdard J, Döner B, Çıkrıkçıoğlu MA, Karatoprak C, Çoban G, Özer ÖF, Kazancıoğlu R. Protective effect of dexpanthenol against nephrotoxic effect of amikacin: An experimental study. *Biomed Pharmacother.* 2017 May; 89: 1409-1414.

Domingues-Ferreira M, Levy A, Barros NC, Bertolini DL, Vasconcelos DM. Case report of myeloperoxidase deficiency associated with disseminated paracoccidioidomycosis and peritoneal tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Jul-Aug;50(4):568-570.

- Dong Y, Liu Y, Shu Y, Chen X, Hu J, Zheng R, Ma D, Yang C, Guan X.** Link between risk of colorectal cancer and serum vitamin E levels: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(27):e7470.(a)
- Dong Y, Chen X, Liu Y, Shu Y, Chen T, Xu L, Li M, Guan X.** Do low-serum vitamin E levels increase the risk of Alzheimer disease in older people? Evidence from a meta-analysis of case-control studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Aug 23.(b)
- Dothel G, Vasina V, Barbara G, De Ponti F.** Animal models of chemically induced intestinal inflammation: Predictivity and ethical issues. *Pharmacol Ther* 2013;139(1):71-86.
- Dönder Y.** Sıçanlarda oluşturulan deneysel kolit modelinde quercitrin'nin bakteriyel translokasyon üzerine etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2014, 10-13.
- Drossman DA.** Psychological factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Sartor RB, editor. *Kirshner's Inflammatory Bowel Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 340-356.
- Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I.** Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(6): 427-33.
- 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.
- 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.
- Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J.** The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014;27(4):294-303.
- Fang YZ, Yang S, Wu G.** Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition* 18, 2002, 872-879.
- Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N.** Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 18;4:CD002854.
- Freeman BA, Crapo TD.** Biology of disease free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 1982; 47(5): 412-25.
- Fumery M, Dauchet L, Vignal C, Gower-Rousseau C.** Epidemiology, risk factors and factors associated with disabling course in inflammatory bowel disease. *Revue du Praticien* 2014;64(9):1210-15.

George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Hydrogen sulfide decreases reactive oxygen in a model of lung transplantation 51. *J.Surg. Res.* 2012;178(1)494-501.

Girgin F, Karaoğlu O, Erkus M, Tüzün S, Özütemiz O, Dinçer C, Batur Y, Tanyalçın T. Effects of trimetazidine on oxidant / antioxidant status in trinitrobenzenesulfonik acid-induced chronic colitis. *Journal of Toxicology Environmental Health Part A* 2000; 59: 641-652.

Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 13(5): 629–38, 2007.

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.

Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Eighth edition. U.s.a: Pergamon pres, 1990: 1540-1541.

Goyal N, Rana A, Ahlawat A, Bijjem KR, Kumar P. Animal models of inflammatory bowel disease: a review. *Inflammopharmacology* 2014;22(4):219- 33.

Göksoy E, Uzunismail H. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Eğitim Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:23, İstanbul, 2001, 199-213.

Greenwald RA. Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1991; 20 (4):219-240.

Grevenitis P, Thomas A, Lodhia N. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 95(6): 1159-82, 2015.

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.

Gul Baykalir B, Aksit D, Dogru MS, Hanım Yay A, Aksit H, Seyrek K, Attesahin A. Lycopene Ameliorates Experimental Colitis in Rats via Reducing Apoptosis and Oxidative Stress. *Int J Vitam Nutr Res.* 2017 Jul 19:1-9.

Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu. Rev.Nutr.* 1996;1633- 50.(b)

Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidants intake in humans. *Free Radical Research* 1996; 25: 57-74.(a)

Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280(1):1-8.

- Hanauer SB, Present DH.** The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 3(2): 81–92, 2003.
- Hashemi Z, Sharifi N, Khani B, Aghadavod E, Asemi Z.** The effects of vitamin E supplementation on endometrial thickness, and gene expression of vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokines among women with implantation failure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Sep 12: 1-8.
- Hayashi D, Yagi K, Song C, Ueda S, Yamanoue M, Topham M, Suzaki T, Saito N, Emoto N, Shirai Y.** Diacylglycerol Kinase alpha is Involved in the Vitamin E-Induced Amelioration of Diabetic Nephropathy in Mice. *Sci Rep.* 2017 Jun 1;7(1):2597.
- Herdem N.** Crohn hastalığında BT enterografi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, 2016, 9-13.
- Heydari M, Ahmadizadeh M, Ahmadi Angali K.** Ameliorative effect of vitamin E on trichloroethylene-induced nephrotoxicity in rats. *J Nephrothol.* 2017 Jul;6(3):168-173.
- Hibi T, Ogata H.** Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 10–16.
- 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.
- Hochberg I, Berinstein EM, Milman U, Shapira C, Levy AP.** Interaction Between the Haptoglobin Genotype and Vitamin E on Cardiovascular Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017 Jun;17(6):42.
- Hong CO, Rhee CH, Pyo MC, Lee KW.** Anti-inflammatory effect of glucose-lysine Maillard reaction products on intestinal inflammation model in vivo. *Int Immunopharmacol.* 2017 Nov;52:324-332.
- IARC,** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC). Hydrogen peroxide.1999; 71 Pt2: 671-89.
- Irving PM, Garry RB, Sparrow MP, Gibson PR.** Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26(3): 313–29, 2007.
- Jani N, Regueiro MD.** Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 31: 147-166, 2002.
- Jurjus AR, Khoury NN, Reimund JM.** Animal models of inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 50: 81-92, 2004.

- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS.** Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28:573-621.
- Kaya N.** Biyokimya. Erzurum. Atatürk Üniversitesi Basımevi 1993: 248-9.
- Kayaalp O.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Onbirinci baskı, Ankara: Hacettepe-TaG, 2005: 617-618,1331.
- Kerksick CM, Zuhl M.** Mechanisms of Oxidative Damage and Their Impact on Contracting Muscle 1. 2015.
- Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P.** Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):661-73.
- Kiank C, Taché Y, Larauche M.** Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain, behavior, and immunity.* 2010;24(1):41-48.
- Kim Y, Wu AG, Jaja-Chimedza A, Graf BL, Waterman C, Verzi MP, Raskin I.** Isothiocyanate-enriched moringa seed extract alleviates ulcerative colitis symptoms in mice. *PLoS One.* 2017 Sep 18;12(9):e0184709.
- Kirmizis D, Chatzidimitriou D.** Antiatherogenic effects of vitamin E: the search for the Holy Grail. *Vasc Health Risk Manag,* 2009;5: 767-74.
- Kirsner JB, ed.** Inflammatory Bowel Disease. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2000.
- Koç ZP, İn E, Karslıoğlu İ, Üçer Ö, Canpolat S.** Evaluation of the preventive effect of dexpanthenol in radiation injury by lung perfusion scintigraphy: a preclinical experimental model of radiation injury. *Nucl Med Commun.* 2015 Dec;36(12):1227-32.
- Kremer B, Mariman R, Van Erk M, Lagerweij T, Nagelkerken L.** Temporal colonic gene expression profiling in the recurrent colitis model identifies early and chronic inflammatory processes. *PLoS One* 2012;7(11):e50388.
- Kulikov AU, Zinchenko AA.** Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatography method for determination of dexpanthenol in pharmaceutical formulations. *J.Pharm.Biomed.Anal.* 2007;43(3)983-988.
- Kurtovic J, Segal I.** Recent advances in biological therapy for inflammatory bowel disease. *Tropical Gastroenterology* 2004; 25: 9–14.
- 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 A.* 2003; 24;66(2):169-79.

Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis*, 2009. 27(3): p. 215-25.

Landvik S. Vitamin E. In Baskin SI, Salem H, editors. *Oxidants, Antioxidants, And Free Radicals* Maryland. Taylor&Francis. 2001:79-93.

Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011.60(12): p. 1739-53.

Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1213-1220.

Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(5): 621–30, 2006.

Li-Mei W, Jie T, Shan-He W, Dong-Mei M, Peng-Jiu Y. Anti-inflammatory and Anti-oxidative Effects of Dexpanthenol on Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury in Mice. *Inflammation*. 2016 Oct;39(5):1757-63.

Loftus EV, Schoenfeld Jr. P, and Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. 16(1): p. 51-60. 20.

Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A372-8.

MacDonald TT, Murch SH. Aetiology and pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1994; 8: 1-34.

Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(11): p. 1462-71.

Mahida YR, Ceska M, Effenberger F, Kurlak L, Lindley I, Hawkey CJ. Enhanced synthesis of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 in active ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond)*. 1992; 82: 273-5.

Mâncio RD, Hermes TA, Macedo AB, Mizobuti DS, Valduga AH, Rucic IF, Minatel E. Vitamin E treatment decreases muscle injury in mdx mice. *Nutrition*. 2017 Nov - Dec;43-44:39-46.

Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 104(10): 2524–33, 2009.

- Martins NB, Peppercorn MA.** Inflammatory Bowel Disease. *Am J Manag Care* 10: 544-552, 2004.
- Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C.** Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 16, 2005, 577-586.
- Mirhashemi SM, Sahmani M, Salehi B, Zavar Reza J, Taghizadeh M, Moussavi N, Badehnoosh B, Asemi Z.** Metabolic Response to Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation in Patients with Fibrocystic Breast Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Iran Med.* 2017 Aug;20(8):466-473.
- 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.
- Motavallian-Naeini A, Andalib S, Rabbani M, Mahzouni P, Afsharipour M, Minaiyan M.** Validation and optimization of experimental colitis induction in rats using 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid. *Res Pharm Sci* 2012;7(3):159. 111.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S.** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. IBD Section of the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2011 May;60(5):571-607.
- Mösger R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, Joisten MJ.** Dexpanthenol: An Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays *Adv Ther.* 2017 Jul 10.
- Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V.** Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol*, 1992. 27(7): p. 609-14.
- Nakazawa H, Genka C, Fujishima M.** Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *The Japanese Journal of Physiology* 1996; 46: 15-32.
- Oktay E.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı Ve Komplikasyonlar içinde: 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.
- Özkan N.** Sıçanlarda Trinitrobenzene Sulfonic Acid (TNBS) ile Uyarılan Kolit Modelinde Kefirin Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi. Isparta 10-11.

Patel PP, Trivedi ND. Effect of karanjin on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in Balb/c mice. *Indian J Pharmacol.* 2017 Mar-Apr;49(2):161-167.

Paunović MG, Matić MM, Ognjanović BI, Saičić ZS. Antioxidative and haematoprotective activity of coenzyme Q10 and vitamin E against cadmium-induced oxidative stress in Wistar rats. *Toxicol Ind Health.* 2017 Jan 1.

Peh HY, Tan WSD, Chan TK, Pow CW, Foster PS, Wong WSF. Vitamin E isoform γ -tocotrienol protects against emphysema in cigarette smoke-induced COPD. *Free Radic Biol Med.* 2017 Sep;110:332-344.

Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med,* 2002. 347(6): p. 417- 29.

Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol* 2013;5:237-47.

Predmore BL, Kondo K, Bhushan S, Zlatopolsky MA, King AL, Aragon JP, Grinsfelder DB, Condit ME, Lefer DJ. The polysulfide diallyl trisulfide protects the ischemic myocardium by preservation of endogenous hydrogen sulfide and increasing nitric oxide bioavailability. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2012;302(11)H2410-H2418.

Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat.* 2017 May 14:1-8.

Radi R, Peluffo G, Alvarez MN, Naviliat M, Cayota A. “Unrevealing peroxynitrite formation in biological systems”, *Free Radical Biology and Medicine,* 30: 463-488 2001.

Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin.Interv.Aging* 2007;2(2)219-236.

Rehman ZU, Chand N, Khan RU. The effect of vitamin E, L-carnitine, and ginger on production traits, immune response, and antioxidant status in two broiler strains exposed to chronic heat stress. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Sep 30.

Riaz A, Khan RA, Afroz S, Mallick N. Prophylactic and therapeutic effect of *Punica granatum* in trinitrobenzene sulfonic acid induced inflammation in rats. *Pak J Pharm Sci.* 2017 Jan;30(1):155-162.

Roda G, Marocchi M, Sartini A, Roda E. Cytokine networks in ulcerative colitis. *Ulcers.* 2011;2011.

Rodrigo R, Guichard C, Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2007; 21: 111-127.

Rodríguez-Ramírez G, Simental-Mendía LE, Carrera-Gracia MA, Quintanar-Escorza MA. Vitamin E Deficiency and Oxidative Status are Associated with Prediabetes in Apparently Healthy Subjects. *Arch Med Res.* 2017 Apr;48(3):257-262.

Sachs M, Asskali F, Lanaras C, Förster H, Bockhorn H. The metabolism of panthenol in patients with postoperative intestinal atony. *Z Ernährungswiss* 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.

Sartor R. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroent Clin North America* 24: 475-507, 1995.

Sayek İ. İnce Barsağın İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Crohn Hastalığı, ed. Remzi F. Vol. 4. 2013. 1307.

Schmidt C, Stallmach A. (Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2005; 51: 127–145.

Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49: 7-30.

Schoenberg MH, Fredholm BB, Haglund U, Jung H, Sellin D, Younes M, Schildberg FW. Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. *Acta Physiol Scand.* 1985;124(4)581-589.

Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosal inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 453–60.

Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(5): p. 1298-313; quiz 1314.

Souba WW, Wilmore DW. *Surgical Models of Inflammatory Bowel Disease: Surgical Research.* Birinci baskı. Academic Press, California 2001, S. 547-555.

Soylu Karapinar O, Pinar N, Özgür T, Özcan O, Bayraktar HS, Kurt RK, Nural O. The Protective Role of Dexpanthenol on the Endometrial Implants in an Experimentally Induced Rat Endometriosis Model. *Reprod Sci.* 2017 Feb;24(2):285-290.(a)

Soylu Karapinar O, Pinar N, Özcan O, Atik Doğan E, Bayraktar S, Şahin H, Dolapçioğlu K. The effect of dexpanthenol on experimentally induced ovarian ischaemia/reperfusion injury: a biochemical and histopathological evaluation. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Mar;295(3):777-784.(b)

Sun B, Zhang X, Yin Y, Sun H, Ge H, Li W. Effects of sulforaphane and vitamin E on cognitive disorder and oxidative damage in lead-exposed mice hippocampus at lactation. *J Trace Elem Med Biol.* 2017 Dec;44:88-92.

Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002; 122: 44-54.

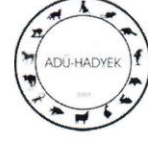
- Szandruk M, Merwid-Ląd A, Szeląg A.** The impact of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on experimental colitis in rats. *Inflammopharmacology*. 2017 Mar 24.
- Şener G, Yeğen BÇ.** iskemi Reperfuzyon Hasarı. 2009. Ref Type: Generic 6.
- Tezel A.** Ülseratif Kolitin Tıbbi Tedavisi. İçinde: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği Kitabı. Eds: Arda K, Çetinkaya H, Dağlı Ü, Dişibeyaz S, Ensari A, Gündoğdu H, Hamzaoğlu H Ö, Süleymanlar İ, Tezel A, Törünler M. 2006, s 101-107.
- Toplu Y, Sapmaz E, Parlakpınar H, Kelles M, Kalcioğlu MT, Tanbek K, Kizilay A.** The Effect of Dexpanthenol on Ototoxicity Induced by Cisplatin. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016 Mar;9(1):14-20.
- Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ.** Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 134(4):929–36, 2008.
- Travis SPL, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).** European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2(1): 24–62, 2008.
- Tysk C, Riedesel H, Lindberg E, Panzini B, Podolsky D, Järnerot G.** Colonic glycoproteins in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1991. 100(2): p. 419-23.
- Upadhyaya A, Zhou P, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, Tan J, Li X, Hu T, Liu N, Wang S, Liu X, Wang H, Zhang C, Zhao F, Yan Z, Wang X, Zhang X, Zhang W.** Radioprotective effect of vitamin E on salivary glands after radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer: a randomized-controlled trial. *Nucl Med Commun*. 2017 Aug 11.
- Uysal M.** Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. 1998. Ref Type: Report.
- 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.
- Williams JG, Hughes LE, Hallett MB.** Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1990, 31(2):187-93.

- Wirtz S and Neurath MF.** Mouse models of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007. 59(11): p. 1073-83.
- Xie Y, Guo Q, Li S, Liu M, Zhang Q, Xu Z, Sun H.** Anti-inflammatory properties of *Bifidobacterium longum* expressing human manganese superoxide dismutase using the TNBS-induced rats model of colitis. *J Microbiol Biotechnol*. 2017 Jun 8.
- You Y, Fu JJ, Meng J, Huang GD, Liu YH.** Effect of N-acetylcysteine on the murine model of colitis induced by dextran sodium sulfate through up-regulating PON1 activity. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1643–50.
- Younes-Sakr L, Senesse P, Laurent C, Cristol JP, Rouanet JM, Rugani N, Gaillet S.** Validation of a surgical technique for rat intestinal irradiation: potential side effects prevention by dietary grape phenolics. *Digestive diseases and sciences* 2012; 57(10):2562-70.
- Young IS, Woodside JV.** Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 54, 2001, 176-186.
- 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.
- Zhang H, Xu W, Omari-Siaw E, Liu Y, Chen B, Chen D, Yu J, Xu X.** Redox-responsive PEGylated self-assembled prodrug-nanoparticles formed by single disulfide bond bridge periplocymarin-vitamin E conjugate for liver cancer chemotherapy. *Drug Deliv*. 2017 Nov;24(1):1170-1178.
- 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, NFkappaBp65, IL-6) in TNBS-induced colitis in rats. *Mediators of Inflammation* 2006; 2006(5):92642.
- Zulkapli R, Abdul Razak F, Zain RB.** Vitamin E (α -Tocopherol) Exhibits Antitumour Activity on Oral Squamous Carcinoma Cells ORL-48. *Integr Cancer Ther*. 2017 Sep;16(3):414-425.

EKLER DİZİNİ




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



Aydın, 27.Şubat. 2016

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2017 Yılı I. Oturum
Sayı : 64583101/2017/022
Proje Başlığı : TNSB ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde tokoferol ve dexpanthenol'un ayrı ayrı ve birlikte olası etkilerinin araştırılması.
Proje Yürütücüsü :Rauf Onur EK
Proje Ekibi : Semahat ÇELİKTEN, Gökhan CESUR, Cenk ORAK, Ferhat ŞİRİNİLDİZ,
Gül TAŞLI YEŞİLÇAYIR
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 açıdan bir sakınca bulunmamaktadır

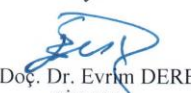

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan


Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan Yardımcısı

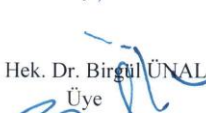

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye



Prof. Dr. Deniz ÇOBAN
Üye


Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye


Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ
FİDAN
Üye


Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
Üye


Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL
Üye


Yurdagül ALTINBAŞ
Üye

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

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Semahat ÇELİKTEN
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : BALIKESİR / 10.05.1983
Telefon : 0553 653 14 64
E-mail : semahat.celikten@cbu.edu.tr
Yabancı Dil : İNGİLİZCE

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ (BİYOLOJİ)	22.07.2013

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2005-2009	ARDAHAN/GÖLE DEVLET HASTANESİ	Sağlık Teknikeri
2009-Günümüz	CBÜ HAFSA SULTAN HASTANESİ	Sağlık Teknikeri