

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

TNBS İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT
MODELİNDE BETA GLUKANIN ETKİSİ

DEREN TOKMAK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rauf ONUR EK

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) 13021 no'lu ödenek tarafından desteklenmiştir

AYDIN-2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (TIP) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Deren TOKMAK tarafından hazırlanan **“TNBS İle Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Beta Glukanın Etkisi”** başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora/Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /2017

Üye (Tez Danışmanı)	:			
Üye	:			
Üye	:			
Üye	:			
Üye	:			

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

Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans eğitimim boyunca, tez çalışmalarım esnasında mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yardımlarıyla bana çalışmalarımda öncülük yapan danışman hocam Prof. Dr. Rauf Onur EK'e, çalışmalarım ve eğitimim süresince tüm katkılarından dolayı hocam Doç. Dr. Gökhan CESUR'a teşekkürü borç bilirim. ADÜ Tıp Fakültesi Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kemal ERGİN'e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında bilgilerini benimle paylaşan her türlü desteği, samimiyetle gösteren ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araş. Gör. Ferhat ŞİRİNYILDIZ'a, Araş. Gör. Dr. Cenk ORAK'a, Araş. Gör. Dr. Gül Taşlı YEŞİLÇAYIR'a, teşekkürü bir borç bilirim. Deneysel çalışmalarım esnasında bana destek olan Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Öğrencisi Serkan KÖSEOĞLU arkadaşşıma ve Histoloji – Embriyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Öğrencisi Merve ŞEHNE arkadaşşıma teşekkürlerimi sunarım.

ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji, Ana Bilim Dalı'nın çok değerli üyeleri bana vermiş olduğunuz bilgi tavsiye ve desteğinizin yanında manevi olarak da yanımda olarak her konuda desteğinizi hissettirdiğiniz için ayrıca teşekkür ederim. Sizleri tanıdığım ve eşsiz Fizyoloji biliminin çatısında bulunduğum için çok mutluyum.

Her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen, bana güç veren değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GÖRÜNTÜLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)	3
2.1.1. Crohn Hastalığı.....	3
2.1.2. Ülseratif Kolit	4
2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji	5
2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Etyoloji ve Patogenez	7
2.4. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Klinik	9
2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Tedavisi	10
2.5.1. Nutrisyonel Tedavi	11
2.5.2. Medikal Tedavi.....	11
2.5.2.1. Aminosalisilatlar.....	11
2.5.2.2. Kortikosteroidler.....	12
2.5.2.3. İmmünomodülatör (İmmünosupresif) ilaçlar	12
2.5.2.4. Cerrahi tedavi	13
2.5.2.5. Yeni tedavi modaliteleri	13
2.6. Deneyisel Kolit Modelleri	14

2.6.1. Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) Kolit Modeli	14
2.7. Serbest Radikaller.....	15
2.7.1. Serbest Radikal Kaynakları	15
2.7.2. Serbest Radikal Çeşitleri	17
2.7.3. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	21
2.7.4. Serbest Radikallerin Proteinler ve DNA Üzerine Etkileri.....	22
2.7.5. Serbest Radikallerin Antimikrobiyal Aktivitede Etkinliği	23
2.7.6. İBH Patogenizinde Serbest Radikallerin Rolü	24
2.8. Vücudun Antioksidan Mekanizması	26
2.9. Beta Glukan	31
2.9.1. Beta – Glukanın Organizmadaki Etki Mekanizması	32
2.9.2. Beta Glukanın Biyolojik Fonksiyonları.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Gereç.....	36
3.1.1. Deney Hayvanları	36
3.1.2. Deney Grupları	36
3.1.3. Kolit Oluşturma	40
3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kitler.....	40
3.1.5. Kullanılan Cihazlar.....	41
3.2. Yöntem	41
3.2.1.Biyokimyasal Analiz	41
3.2.1.1. Dokuların Homojenizasyonu.....	41
3.2.1.2. Dokuda Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü.....	42
3.2.1.3. Doku Malondialdehid (MDA) ölçümü	42
3.2.1.4. Dokuda Katalaz (CAT) aktivitesi ölçümü	43
3.2.1.5. Dokuda Glutatayon (GSH-Px) aktivitesi ölçümü	44

3.3. Histolojik Analiz	44
3.3.1. Makrokobik Skarlama	45
3.3.2. Histolojik (Mikroskopik) Skarlama	45
3.4. İstatiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
4.1. Biyokimyasal Bulgular	47
4.2.Makroskobik Skarlama	48
4.3. Histolojik Bulgular	49
4.3.1. Histolojik (Mikroskobik) Skarlama	49
4.4. Histolojik Sonuçlar	50
5. TARTIşMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR.....	61
ZGEMIş.....	83

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6-MP	: 6- Merkaptopurin
AA	: Asetik asit
ASA	: Aminosalisilatlar
AZA	: Azatioprin
Br	: Brom
CAPE	: Caffeic Acid Phenethyl Ester
CARD-15	: Caspase recruitment domain-containing protein 15
CAT	: Katalaz
CH	: Chron hastalığı
Cl	: Klor
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
CR3	: Komplement reseptör 3
CSA	: Siklosporin
Cu	: Bakır
DDS	: Dekstran Sodyum Sülfat
DNCB	: Dinitroklorobenzen
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
Fe	: Demir
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-PX	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-transferaz

H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO₂⁻	: Hidroperoksil radikali
HOCl	: Hipoklorik asit
HOCl	: Hipoklorik asit
IL-2	: İnterlökin-2
IR	: İskemi reperfüzyon
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
LacCer	: Laktosilseramid
LOO	: Lipitperoksitler
LPO	: Lipid Peroksidasyonu
Mn	: Mangan
MPO	: Myeloperoksidaz
MTX	: Metotrexat
NAD	: Nikotinamid Dinükleotid
NADPH	: Nkotinamid adenin dinükleotid fosfat
Ni	: Nikel
NO	: Nitrik Oksit
NO₂	: Nitrik Dioksit
O₂⁻	: Süperoksit anyon radikali
ONOO⁻	: Peroksinitri
PCO	: Protein karboniller
PRR	: Pattern- recognition reseptör
RO⁻	: Alkoksil Radikalleri
ROO⁻	:Peroksil Radikalleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz

SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TBA	: Tiyoitirik Asit
TLR-2	: Toll benzeri reseptör-2
TLR-6	: Toll benzeri reseptör-6
TNBS	: 2, 4, 6, Trinitrobenzen sülfonik asid
TNF-α	: Tömör nekrozis faktör- alfa
ÜK	: Ülseratif Kolit
Zn	: Çinko



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MPO'nun etki mekanizması.....	24
Şekil 2. Glutatyonun okside iken redükte olmuş duruma dönüşümü.....	29
Şekil 3. B-glukanın moleküler yapısı, β -(1-3)-D-glukan'ın yapısı	31
Şekil 4. Barsak duvarında β -glukanların makrofajlar tarafından tutulması ve aktive olan makrofajın diğer hücreleri uyarması.....	32
Şekil 5. β - glukan'ın omurgalıların hücre zarında bulunan glukan polimerlerini tanıyan reseptörler	34
Şekil 6. β -glukanın, makrofajın CR3 reseptörlerine bağlanarak tümör hücresine karşı fagositoz özelliğini geliştirmesi.....	36

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kontrol Grubundan Alınan Makroskopik Kolon Örnekleri	49
Resim 2. Kolit Grubundan Alınan Makroskopik Kolon Örnekleri.....	50
Resim 3. Kolit+3 Grubundan Alınan Makroskopik Kolon Örnekleri	50
Resim 4. Kolit+10 Grubundan Alınan Makroskopik Kolon Örnekleri	50
Resim 5. Sham kontrol grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (10X-40X).....	51
Resim 6. TNBS grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (10X-40X).....	52
Resim 7. TNBS-BG+3 grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (10X-40X)	53
Resim 8. TNBS-BG+10 grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (10X-40X)	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülseratif kolitte Truelove ve Witts Klinik aktivite kriterleri	5
Tablo 2. İBH ile ilişkili çevresel risk faktörleri	8
Tablo 3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının karakteristik özellikleri	10
Tablo 4. Kolon mukozasının makroskopik skorlama ölçütleri	46
Tablo 5. Kolon mukozasının mikroskopik skorlama kriterleri.	47
Tablo 6. Doku MPO, MDA, GSH-Px, CAT seviyeleri ve histoloji skorundaki değişiklikler	48
Tablo 7. Histolojik (mikroskopik) Skorlama (Ortalama)	51



ÖZET

TNBS İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT MODELİNDE BETA GLUKANIN ETKİSİ

Tokmak D. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2017

İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) patogeneğinde, inflamasyon ile beraber oksidatif stres önemli risk faktörlerindendir. Beta-glukan immün sistem üzerine etkileri bilinen, toksik ve yan etkisi olmayan güçlü immünostimülatördür ve bu konu üzerine çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Trinitrobenzen Sülfonik Asid (TNBS) kolit modeli üzerine beta glukanın etkilerinin araştırılması şeklinde gerçekleştirilmiş bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda antioksidan ve anti-inflamatuar mekanizmalar aracılığıyla, beta glukanın (BG) TNBS koliti üzerindeki etkileri araştırıldı. Araştırmada, ağırlıkları 250-300g arasında değişen toplam 32 Wistar türü sıçan, sham kontrol (n=8), TNBS (n=8), TNBS-BG+3 (n=8), TNBS-BG+10 (n=8) olmak üzere 4 deney grubuna ayrıldı. Sham grubuna serum fizyolojik, TNBS grubuna da TNBS kanülle intrarektal olarak anestezi altında verildi. Sham kontrol grubuna kolit yapılmadı. TNBS-BG+3 grubuna kolit sonrası 3 gün boyunca 100 mg/kg dozunda, TNBS-BG+10 grubuna ise kolit öncesi 7 gün, kolit sonrası ise 3 gün boyunca 100 mg/kg dozunda oral gavaj yoluyla intragastrik olarak BG verildi. Kolit, 24 saat aç bırakılmış ve barsakları boşaltılmış sıçanlara, 8 cm uzunluğundaki bir kanülle anal orifisten % 37'lik etanol içinde çözünmüş olan 25 mg 2,4,6- trinitrobenzen sülfonik asid (TNBS) verilmesiyle gerçekleştirildi. Kolit oluşturulduktan sonraki 3. Günü tamamlanmasıyla hayvanlar sakrifiye edildi ve 10 cm'lik kolon segmenti çıkartıldı. Longitudinal olarak ikiye ayrılan kolon segmentleri biyokimyasal ve histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Sonuçların istatistiksel analizi GraphPad programı kullanılarak yapıldı. Beta Glukan, biyokimyasal sonuçlar ve histolojik skorlama ile belirlendiği gibi kolon doku hasarında belirgin azalmaya neden oldu ($p<0,05$). Doku malondialdehid (MDA) seviyeleri TNBS grubunda, Sham Kontrol ve TNBS – BG+3 ve TNBS –BG+10 grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Bu değerler, BG ile tedavi edilen sıçanlarda anlamlı derecede azaldı ($p<0,05$). Glutatyon (GSH) enzim aktivitesi TNBS grubunda sham kontrol ve TNBS+BG gruplarına göre düşüktü. Myeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesi ise TNBS grubunda Sham kontrol ve TNBS-BG+3 ve TNBS-BG+10 gruplarına göre yüksekti. BG tedavisi ile antioksidan enzim aktivitesi de

TNBS grubuna göre artış gösterdi. Bu artış GSH'de anlamlı iken ($p<0,05$), Katalaz (CAT) enzim aktivisinde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Ayrıca BG tedavisi, kolit sonrası kolon dokusunda meydana gelen myeloperoksidaz (MPO) aktivite artışını da azalttı. Profilaktik BG etkisi ile kolit oluşumunun ardından hem histolojik hem de biyokimyasal sonuçlarda olumlu yönde değişiklikler saptanmıştır. Beta Glukan antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip gözükmeaktadır. BG ile tedavi, sıçanlarda TNBS ile oluşturulan kolitte kolon doku hasarını azaltma potansiyeli taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anti-inflamatuar, antioksidan, beta glukan, inflammatuar barsak hastalıkları, kolit.



ABSTRACT

THE EFFECT OF BETA GLUCAN ON THE EXPERIMENTAL COLITIS MODEL THAT INDUCED BY TNBS

Tokmak D. Adnan Menderes University, The Institute of Health Science, Department of Physiology (Medicine) Master Thesis, Aydın, 2017

Oxidative stress and inflammation are considerable risk factors in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). There are many studies about the effects of anti-inflammatory and antioxidant of beta glucan (BG), but it has not observed in the form of a study that conducted to investigate the effects of Trinitrobenzen Sulfonic Acid (TNBS)-induced colitis model in the rats. In accordance with this information, it is intended to investigate the effects of BG through the antioxidant and anti-inflammatory mechanisms in TNBS-induced colitis. In the research, for a total of 32 rats which weights ranging from 250-300 g, divide into 4 experimental groups as sham control (n=8), TNBS (n=8), TNBS-BG+3 (n=8), and TNBS-BG+10 (n=8). Saline was given to the Sham group and TNBS was given to the colitis group with canula as intrarectal under anesthesia. BG was given to the BG+3 3 days after creating colitis dose of 100 mg/kg intrarectally. BG was given to the BG+10 7 days before colitis and 3 days after creating colitis dose of 100 mg/kg intrarectally. After fasting the animals overnight and emptying the colons on the morning of experiment, inflammation was induced in the colon by the intrarectal administration of 0,8 ml of a 25 mg 2,4,6-trinitrobenzen sulfonic acid (TNBS) dissolved in 37 % ethanol using an 8 cm-long cannula under anesthesia. Animals were sacrificed on day 4. after induction of colitis and the last 10 cm of the colon was excised, opened longitudinally. Longitudinal colon segments were subjected to biochemical and histopathological examination. Statistical analyses of data were carried out using the GraphPad program. BG caused a significant decrease in intestinal injury as determined by the biochemical results and histological scores ($p < 0.05$). Tissue malondialdehyde (MDA) levels were higher in the TNBS group than in the Sham and TNBS-BG groups ($p < 0.05$). These values were reduced in the rats treated with BG ($p < 0.05$). Glutathione (GSH) enzyme activity was lower in the TNBS group compared to sham control and TNBS-BG groups. Myeloperoxidase (MPO) enzyme activity was lower in the sham control group compared to TNBS group. Antioxidant enzyme activities were increased by BG treatment compared to TNBS group. While the increase in GSH activity was significant

($p < 0,05$). And any significant change wasn't observed between the groups in the catalase (CAT) enzyme activity. In addition, treatment with BG also reduced elevations in myeloperoxidase (MPO) activity occurring in colonic tissue after induction of colitis. Beta Glucan seems to have anti-inflammatory and antioxidant properties. Therapy with BG carries a potential to reduce the intestinal injury on TNBS-induced colitis in rats.

Key words: Anti-inflammatory, antioksidan, beta glucan, inflammatory bowel disease, colitis.



1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel ve immünolojik nedenlerin ortaya çıkardığı, klinik olarak çok çeşitli şekillerde rastlanılan bir hastalık grubudur. İBH gastrointestinal sistem üzerinde büyük etkisi olan kronik, yaygın, tekrarlayıcı gastrointestinal inflamasyonla karakterize; intestinal ve ekstra intestinal tutulumla klinik gidiş gösteren sindirim sisteminin sistemik bir hastalığıdır. (Petronis ve Petroniene, 2000).

İBH patogenezi, bir çok faktöre bağlı olmasına rağmen genetik, enfeksiyöz ajanlar, immun sistem aktivasyonu (nötrofil infiltrasyonu ve proinflamatuvar mediatörlerin aşırı yapımı) gibi faktörlerin etkili olduğu süreçte intestinal epitel dokusu hasar görür (Ardizzone ve Bianchi, 2002). Bu faktörlerin yanı sıra İBH'nin patogenezinde serbest oksijen radikallerinin (SOR) kolitide kapsayan bir çok inflamatuvar hastalık grubunda doku hasarının artmasında etkisi saptanmıştır (Norris ve ark, 1982; Selve, 1992; Liu ve ark, 2003). İBH'de meydana gelen mukozal hasar, barsak mukozasına lökosit göçüne neden olur. Lökosit (nötrofil ve makrofaj) infiltrasyonu sonucu mukozada oksidatif hasar artar ve proinflamatur sitokin (TNF- α , IL1, IL6) salınımı ile birlikte lökosit göçündeki artış bir kısır döngüye dönüşür (Podolsky, 2002). Ayrıca İBH'de nötrofil ve makrofajların etki mekanizması sırasında oluşturduğu serbest oksijen radikallerinin yanı sıra nitrojen metabolitleri, sitotoksik proteinler, litik enzimler gibi aracı maddeler salgılanmasında kolon doku hasarına yol açmaktadır (Yavuz ve ark,1999; Grisham ve ark, 1991).

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve peroksidazlar gibi enzimler ve indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi çeşitli serbest radikal temizleyicileri intrasellüler savunma sistemlerini oluştururlar. Bu antioksidan savunma sistemleri serbest radikallerin oluşturabileceği doku hasarını en az seviyede olmasını sağlamakla görevlidirler (Valko ve ark, 2007).

İntestinal sistemde immün hücre sel yanıtı ortaya çıkaran bazı bileşikler kullanılmıştır. Bu bileşikler, asetik asit (Terzioğlu ve ark, 1997), dinitroklorobenzen (DNCB) veya 2,4,6-trinitrobenzen sulfonik asid (TNBS) (Norris ve ark, 1982; Selve, 1992). Deneyesel kolit modeli olarak TNBS ile oluşturulmuş kolit, yaygın kullanıma sahiptir. Bu yaygın kullanımın sebebi insan İBH'sine benzerliği ve aynı zamanda ilaç etkilerinin gözlenmesinde de etkin bir şekilde uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu deneysel modelin karakteristik özelliği, oksidatif

stres ve polimorfonükleer hücrelerin mukozaya infiltrasyonu sonucu meydana gelmektedir. Kolon mukozasında oluşan bu reaksiyonlarda TNBS askorbat tarafından süperoksit anyonu ($O^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturacak şekilde yıkıma uğratılır (Morris ve ark, 1989; Grisham ve ark, 1991, Southey ve ark, 1997).

Kolitin önlenmesi amacıyla çeşitli antioksidan ajanlar kullanılmaktadır. Bu antioksidan ajanlar, E vitamini ve selenyum, N-asetilsistein (Nosal'ova ve ark, 2000), askorbat (Simmonds ve ark, 1999), Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) (Ek ve ark, 2008), melatonin (Pentney ve Bubenik, 1995), Beta-glukan'ı (Sandvik ve ark, 2009), kapsayan bir çok antioksidan kullanılmıştır.

Beta glukanlar (BG); ekmek mayasının hücre (*Saccharomyces cerevisiae*) duvarından elde edilen glukoz polimerleridir ve temel besin maddesi olan tahılların ana yapısını oluşturur (James ve ark, 1990). Beta-glukan immün sistem üzerine etkileri bilinen, toksik ve yan etkisi olmayan güçlü immünoestimülatör olarak tanımlanmaktadır (Bedirli ve ark, 2003). β -glukanın antioksidan ve organ koruyucu özelliğinin de olduğu gösterilmiştir (Sandvik ve ark, 2007). Bunun dışında; tümör gelişiminin inhibisyonu, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve anti parazitik etki, sitokin üretiminin tetiklenmesi, lipid düşürücü özellik, radyasyona karşı koruyucu etki, yara iyileşmesini hızlandırıcı ve hematopoetik etkileri yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. (Onderdonk ve ark, 1992; Bell ve ark, 1999; Vetvicka ve ark, 2002; Wei ve ark, 2002; Gu ve ark, 2005).

Bu çalışmada TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde, gastrik gavaj ile verilen beta-glukan'ın TNBS koliti üzerindeki antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerini, dokudaki MDA, MPO, CAT, GSH, düzeylerini ölçerek araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) çatısı altında toplanır. ÜK ve CH, klinik seyirleri ve aynı tedavi yöntemlerine cevap verme şekilleri açısından benzer olmalarına rağmen; komplikasyonları barsağın farklı bölgelerine lokalize olması bakımından birbirinden ayrılır (Gasche ve ark, 2000; Tözün 2002). ÜK ve CH ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılan endoskopik incelemeler ve görüntüleme yöntemleridir (Goldman, 2006).

İBH'nin normal flora ortamında mukozal epitel bariyerin bozulması nedeniyle mukozal immün sistem uygunsuz ve süregelen biçimde aktive olur. Bu aktivasyon sonucu her iki hastalık grubunda da belirgin anormal immün cevap gelişir (Yücesoy, 2005). Bu cevap immün sistemin yabancı maddeleri yakalama noktasında barsaktaki yiyecek, bakteri ve diğer maddeleri ayırt edemeyerek barsak hücrelerine hücum eder. Organizma bu süreçte lökositleri kronik inflamasyonun meydana geldiği yer olan barsak iç tabakalarına (lamina propria, submukoza..vb) gönderir (Kaymakoğlu, 2001).

2.1.1. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, sindirim kanalında ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgeyi etkileyebilir. En sık tutulum gösterdiği yer terminal ileum ve sağ kolonunda etkilendiği ileokolonik bölgedir. Kesin olmamakla birlikte, ileum ve çekumda hastalık (hastaların %40'ı), sadece ince barsakta (hastaların %30'u) ve kolona lokalize hastalık (hastaların %25) oluşturacak şekilde CH barsakta dağılım gösterir. Hastalıklı segmentler arasında sağlıklı alanlarda bulunabilir. CH'de intestinal inflamasyon (lenfosit, plazma hücreleri, polimorf nüveli lökositler ve eozinofilik infiltrasyon) intestinal tüm tabakaları (mukoza, submukoza, müsküler, seroza) tutar ve segmentaldir. (Chambers ve Morson, 1979, Goldman, 2006). Hastalığın seyrini tutulum yeri, yaygınlığı ve ekstraintestinal tutulum gösteren organların miktarı gibi etmenler belirler. Semptomlardan en çok karşılaşılanları arasında abdomende sağ alt kadranda ağrısı, kitle ve ishaldir. Bununla beraber barsak lümeninde daralma geliştiğinde ani başlayan kolik tarzda ağrı, bulantı, kusma da semptomlar arasında yer alır. Hastaların büyük çoğunluğunda %70-90'ında ishal görülür. Rektum tutulumunda mevcutsa sık aralıklarla ve az miktarda tenezzimle birlikte kanlı diare görülür. ÜK'ye nazaran CH'de kanlı dışkı daha

enderdir (William, 1999). CH'de ve ÜK'de barsak dışı bulgulara rastlanabilir. Genel olarak gözler, cilt veya eklemlerde iltihaplanma ile çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği olarak sıralanabilir (Geboes ve Hertogh, 2003).

Crohn hastalığı genellikle inflamatuvar, penetran ve stenoizan olmak üzere 3 farklı şekilde sınıflandırılır. Karın ağrısı, ateş ve ishal genellikle inflamatuvar formda en belirgindir. Stenoizan formda ise çoğunlukla barsak tıkanması gelişebileceği gibi bu üç form arasında dönem dönem farklı şiddetlerde geçişler gözlenebilir. Bu klinik formlar keskin bir sınırla ayrılamazlar. Stenoizan bir segmentte aynı anda inflamatuvar aktivite ve penetran bir tabloda gözlemlenebilir (Kaymakoglu, 2001; Lichtenstein ve ark, 2009). Crohn hastalığının tedavisinde aminosalisilatlar (5-ASA), steroidler, immun modülatörler (azatioprin, 6-MP ve metotrexat), antibiyotikler ve inflixamab gibi biyolojik tedaviler kullanılır. Crohn hastalarında ilaçlar semptomların kontrolünde yeterli gelmediğinde cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Crohn hastalarının 2/3-3/4'üne cerrahi yöntemler uygulanmaktadır (Sutherland ve ark, 1991).

2.1.2. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, kalın barsağın kronik ve tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalığıdır. Genel olarak inflamasyon kolon mukozasındaki rektumda başlar ve proksimale doğru kesintisiz ilerleme ile tüm kolon segmentlerine doğru tutlum gösterebilir. Mukozayı atlamadan tutan bir hastalık olarak gözlemlenir (Ordas ve ark, 2012). Bütün dünyada görülen bu hastalığın dağılımı ırklara ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. ÜK herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En çok 30'lu yaş gurubunda görülür ve yaşlılıktada tekrarlayabilir (Boztaş, 2003). Ülseratif kolitin ana belirtileri kanlı mukuslu diyare, tenezm (dışkı yokken tuvalete gitme hissi) ve karın ağrısıdır (Aktan,1988). Mukozadaki inflamasyonun derecesine bağlı olarak kilo kaybı, halsizlik ve anemi gözlenebilir (Konduk ve Hülagü, 2005). Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olabilir. Ülseratif kolit, deri lezyonları, eklem ağrısı, göz inflamasyonu ve karaciğer hastalıkları ile birlikte görülebilir. (Hildebrand ve ark,1994). Ülseratif kolit kolon mukozasındaki inflamasyonun kolonda tuttuğu bölgelere göre sınıflandırılır. Sadece rektumun (distal 12 cm'lik kısım) tutulması ülseratif proktit (%30), inflamasyonun splenik fleksuraya kadar devamlılık göstermesi sol taraf koliti (%40) ve transvers kolon ve ötesinin tutulması veya tüm kolonun etkilenmesi pankolit (%30) olarak adlandırılır (Tozun ve ark, 2009; Nak, 2009). Bunların dışında fulminan tip kolit mevcuttur. Şiddetli sancıya, aşırı ishale ve bunun sonucunda da ciddi tablolara yol açar. Bu kolitin ender

rastlanan ve hayati tehlike oluşturan türüdür (Boztaş,2003). Ülseratif kolit genel olarak kalın barsakta görülmesine karşın, tüm kolonun tutulduğu vakalarda terminal ileumun son kısmında iloçekal kapaktan reflü olan diyare şeklindeki dışkıdan dolayı inflamasyon gelişir. Bu inflamasyona “back-wash ileitis”(geriye taşıma ileitis) olarak adlandırılır geri dönüşümlüdür. Ülseratif kolitin aktivite şiddetini belirlemek için”Truelove-Witts”klinik aktivite indeksi geliştirilmiştir. (Boztaş, 2003). Ülseratif kolitte klinik semptomlar tabloda yer almaktadır.

Tablo 1: Ülseratif kolitte Truelove ve Witts Klinik aktivite kriterleri (Boztaş (2003)’den modifiye edilmiştir)

Semptom	Hafif	Orta	Ciddi
İshal sayısı/ gün	<4	>4	>6
Dışkıda kan	Az	Orta	Çok
Ateş	Normal	Normal	>37,5
Taşikardi	Yok	Yok	Nabız>90/dk
Anemi	Yok	Hafif	10gr/dl
Sedimentasyon	Normal	<30mm/sa	>30mm/sa

Ülseratif kolitin komplikasyonları derin ülserasyonlar sonucu şiddetli kanama, barsak perforasyonu, ciddi abdominal şişlik ve normal ilaç tedavilerine hasta yanıtının yetersiz olmasıdır. Kolon kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşırlar. Kanser gelişimini etkileyen faktörler arasında; kolonik tutulumun yaygınlığı, hastalığın süresi, şiddeti ve genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.(Nak, 2009)

Ülseratif kolitte tedavinin amacı semptomların düzelmesini sağlamak, yangının azaltılması ile remisyonun sürekliliğinin sağlanmasıdır. ÜK’de kullanılan dört ana grupta ilaç; aminosalisilatlar (5-ASA), steroidler, immün modifikatörler (azatioprin,6-MP ve metotrexat), antibiyotiklerdir. Tıbbi tedavi ile başarı sağlanamayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahiden sonra tekrarlayabilen CH’nin tersine ÜK, cerrahi uygulanan hastalarda genellikle tekrarlamaz (Rutgeerts, 1998).

2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji

Genetik, çevresel, immünolojik etkenlerin sebep olduğu İBH’nin nedeni tam olarak bilinmemektedir (Cromer ve ark, 2011). İBH genellikle Kuzey Amerika, Avrupa’nın kuzeyi ve Avusturalya’da sık rastlanılmaktadır. Kuzey Amerika’da insidansı 6-16/100.000 arasındadır. Prevalansı 38-246/100.000 kişidir. Asya, Afrika ve Latin Amerika’daki insidans

0,6-6/100.000 olarak tespit edilmiştir (Loftus, 2004). Düşük insidanslı bölgelerde İBH görülme sıklığındaki artış tam olarak bilinmemesine karşın tanı olanaklarının artması, yaşam tarzı, genetik ve çevresel etmenlerin değişikliklerine bağlı olabilir (Cosnes ve ark, 2011).

İnflamatuvar barsak hastalıkları sıklıkla 15-30 yaşlarında görülür (Loftus, 2004). İBH heriki cinsten yaklaşık olarak eşit oranda görülmekle beraber ÜK erkeklerde, CH kadınlarda daha fazla görülür. İBH gelir ve eğitim düzeyi yüksek, sedanter bir yaşam tarzı olan veya kapalı ortamlarda çalışanlarda daha sık ortaya çıkmakta olup fiziksel olarak aktif olmanın ve egzersizin koruyucu etki ettiği bildirilmiştir (Nazlıgöl, 2005). Türkiye’de yapılan 12 merkezin birlikte yaptığı bir çalışmada 661 ülseratif kolit ve 216 crohn hastalığı tanımlanmıştır. Ülseratif kolit insidansı 4.4/100.000, crohn insidansı 2.2/100.000 olarak bildirilmiştir. Türkiyede bildirilen bu sıklıklar gelişmiş ülkelere göre düşük saptansa da Asya’dan daha fazladır (Dağlı, 2014).

İBH’nin son zamanlarda artış göstermesinde predispozan faktör olarak beslenme rejiminin de etkisi olduğu düşünülmektedir. Yaygın olarak tercih edilen (fast-food) yeme alışkanlığı, işlenmiş şekerli yiyecekler, yanmış yağların tekrar kullanılması, hazır yiyeceklerde bulunan katkı maddeleri, tatlandırıcılar, meyve ve sebze tüketiminin azalması İBH gelişme riskini artırmaktadır (Andres ve Friedman, 1999; Kirsner, 2001). Yapılan popülasyona dayalı, olgu kontrollü çalışmada çikolata ve kola tüketiminin ÜK ve CH için risk faktörü olabileceği saptanmıştır. İBH’de sigara en iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biri olup, crohn hastalığı riskini artırırken ülseratif kolit riskini azaltır (Dağlı, 2014). Anne sütü ile beslenmenin İBH’ye karşı koruyucu olup olmadığı net olarak bilinmemekle beraber, anne sütünün bebeği immün birçok hastalıktan koruduğu, aynı zamanda İBH gelişme riskinde azaltılabileceği düşünülmüştür. Birçok çalışma bu teoriyi desteklerken aksi yönde de çok sayıda çalışma mevcuttur. (Molodecky ve Kaplan, 2010).

Gelişmiş ülkelerde daha fazla rastlanılan inflamatuvar barsak hastalığı son 50 yılda az gelişmiş ülkelerde saniyeleşmenin artmasıyla birlikte hastalığın artış göstermesi, çevresel etkenlerin önemini göstermektedir. Özellikle taşra bölgelere göre şehir de yaşayanlarda daha sık rastlanılmaktadır. Bütün bu etkenlere bağlı olarak şehirleşme, hava kirliliği, güneş ışığına maruz kalma, endüstriyel kimyasallar gibi etkenler İBH oluşumunu arttırdığı ileri sürülmektedir (Hanauer, 2006).

2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Etyoloji ve Patogenez

İBH etyopatogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Ana etkenler; çevresel faktörler, genetik yatkınlık bağırsak mikrobiyotası ve bu koşullara bağlı ortaya çıkan immünolojik cevaptaki değişikliklerin birbiriyle etkileşimi sonucu İBH'nin gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (Kaser ve ark; 2010).

Etyolojisi tam aydınlatılamayan İBH 'nin patogenezinde 1950 sonrasında yapılan genetik ve immünolojik çalışmalar sayesinde anlaşılmaya çalışılmıştır (Laharie ve ark, 2001). Yapılan son çalışmalarda elde edilen bilgiler ışığında, immün sistemin mediatörlerinde veya intestinal bariyer fonksiyonlarındaki bozukluk gibi nedenlerle, gereğinden fazla inflamatuvar bakteri ürünleri ile karşı karşıya kalması sonucu, immün sistemin normal baskılamasını yapamamaya, vücudun kendi normal florasına karşı anormal immün yanıt geliştirmesi olarak gösterilmiştir (Blumberg ve Straber, 2001). İnsanlarda yapılan genetik çalışmalarda genetik faktörlerin İBH patogenezinde etkili bir yeri olduğunu göstermiştir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında hastalığın gelişmesi 4 ila 20 kat artmıştır (Orholm ve ark, 1991; Podolsky, 2002). Monozigot ikizlerde hastalığın insidansı artmıştır. CH'nin tek yumurta ikizlerindeki birlikteliği %30-60 iken çift yumurta ikizlerindeki birlikteliği %4'tür. Bu oran ÜK'de tek yumurta ikizlerinde birlikte hastalık oranı %13, çift yumurta ikizlerinde %2 bulunmuştur (Tysk ve ark, 1988; Jewell, 2002). CH'de genetik faktörün rolü daha belirgin olduğu görülmüştür. CH'den kesin olmamakla birlikte sorumlu olduğu düşünülen 16. kromozomdaki genin stoplazmik bir protein olan NOD2 (Nükleotide-binding oligomerization domain-containing protein) veya CARD-15 (Caspase recruitment domain-containing protein) kodlayan gen hattında mutasyon olduğu düşünülmektedir (Podolsky, 2002; Martins ve Peppercorn, 2004). İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, tek etken NOD2 yolunun bozuk regülasyonunun, barsak inflamasyonunu uyarmak için yeterli olmadığı, NOD2 mutasyonu taşıyan hastalarda CH gelişmesi için başka faktörlerinde gerekli olduğunu bildirilmiştir. Hastalığın yaygınlığı, şiddeti ve uygulanan tedaviye verilen cevabı etkileyen genlerinde farklı olabileceği düşünülmektedir. (Tysk ve ark, 1988). Sonuç olarak neden olan uyaran ne olursa olsun inflamatuvar yanıt tetiklenmektedir. Makrofajlardan salınan sitokinler T hücrelerini sitotoksik hale getirerek çoğalmalarını uyarmaktadır. Bu yanıt özellikle yardımcı T ve B hücrelerini uyarılmasını sağlar, bu nedenle hem spesifik olmayan sitotoksik etkiyi hem de özgül antikör yapımını çoğaltarak, antikora bağımlı sitotoksikiteyi ağırlaştırmaktadır. Gelişen bu mekanizmaların sonucunda lenfositlerle birlikte diğer lökositlerinde oluşan savunma mekanizmasına dahil olmasıyla arakidonik asit

metabolizmasındaki ürünler ve oluşan serbest oksijen radikalleri sebebiyle doku yıkımı gelişir (Aşık, 1998). Serbest oksijen radikalleri (SOR) kolon epitel dokusunda bulunan koruyucu tabakayı bozarak mukozal bariyerin yıkılmasına katkıda bulunur. Lamina propriaya lökosit infiltrasyonu ve bakteriyel toksinlerin geçişine sebep olur. Lökosit infiltrasyonu ile SOR'un üretimini daha da arttırarak, meydana gelen hasara katkıda bulunmaktadır. Deneysel kolitte SOR'un ortadan kaldırılması ile doku harabiyetinin azaldığı gösterilmiştir (Grisham ve Granger, 1988). Serbest oksijen radikalleri lipid membran peroksidasyonu, protein ve DNA'da hasar yaparak hücre ve dokularda bozulmalara yol açar. İnflamasyonlu dokuda nötrofil migrasyonu, MPO enziminin'de etkisiyle güçlü sitotoksik oksidanların ortaya çıkmasını kolaylaştırır (Girgin ve ark, 2000). Hücre membranının yapısında yer alan poliansatüre yağ asitleri bu serbest oksijen radikalleri ile hızla reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna neden olurlar (Haliwell, 1989; Karihtala ve Soini, 2007). Reaksiyon zincirleri ile lipid peroksil radikalleri; hidroperoksidlere, hidroperoksidlerde hücre ve dokular için çok zararlı olan aldehitlere dönüşür. Genel olarak aldehidler arasında bilinen en çok MDA'dır. Bir dokuda MDA seviyesinin artması serbest oksijen radikallerinin meydana getirmiş olduğu doku yıkımının arttığının bir göstergesidir (Slater, 1984). Hücrelerin enerji metabolizmalarında meydana gelen bozulmalar doku hasarının oluşumu ve gelişiminde önemli olabilir. İBH'nin patogeneğinde oksijen radikallerinin etkisi ve antioksidan tedavinin uygulanması doğru bir yaklaşım olabileceğinin göstergesidir (Mckenzie ve ark, 1996).

Tablo 2: İBH ile ilişkili çevresel risk faktörleri (Dağlı,2014'den modifiye edilmiştir.)

Sigara Kullanımı	Diyet Faktörleri
Apendektomi	Rafine Şeker
Oral kontraseptifler	Margarin
Erken Çocukluktaki Faktörler	Çikolata
Anne sütünü erken bırakma	Kolalı içecekler
Pasif sigara içiciliği	
Hijyen	
Enfeksiyonlar	

Tablo 2'de tanımlanan çevresel faktörler arasında İBH üzerine en etkili olan faktörler sigara ve apendektomidir (Loftus, 2004). Erken apendektominin tam olarak sebebi bilinmesede ÜK insidansını azalttığı belirtilmiştir (Anderson ve ark, 2001). Apendektomi ÜK gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Apendektominin koruyucu etkisi büyük olasılıkla immün sistemde meydana gelen fonksiyonel değişiklik nedeniyle,

barsağın mukozal immün sistemini etkileyerek ÜK gelişme riskini azaltırken CH gelişme riskini artırabileceği gözlemlenmiştir (Dağlı, 2014).

Bilindiği üzere sigara ÜK için koruyucu bir rol oynarken CH gelişiminde predispozan bir faktördür (Lindberg ve ark, 1988) Sigarayı bırakma ÜK ortaya çıkışını tetikleyebilir. Bu olgularda sigaraya başlayınca klinik tablonun düzeldiği, tekrar sigara kesilince hastalığın ortaya çıktığı gözlenmiştir. (Rubin ve Hanauer, 2000). Sigaranın bu etkiyi kolon mukozasında kan akımının azalmasına neden olarak mukozal permeabiliteyi düşürdüğüne dair bulgular vardır (Artmitage ve ark, 2004). Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar İBH’de alevlenmeye yol açtığı belirlenmiştir. Bu etkiyi barsak geçirgenliğini artırarak yaptığı düşünülmektedir (Yücesoy, 2005).

Kesin olmamakla birlikte diyet, perinatal ve çocukluk infeksiyonları veya tipik olmayan mikobakteriyel infeksiyonlar ve oral kontraseptifler gibi bir çok faktörün İBH’nin gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Feldman ve ark, 2006). Oral doğum kontrol haplarının kullanımı CH için risk faktörü olduğu görüşü kuvvetliken, ÜK üzerindeki etkisi net olarak belli değildir. İnflamatuvar barsak hastalığında etkisi olduğu düşünülen diğer bir çevresel faktör olan beslenmenin, süt ve süt ürünlerinin yoğunlukta olduğu diyet ve lifli besinlerden yoksun bir beslenmenin ÜK alevlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (Lukas ve ark, 2006). Araştırmalar ışığında İBH’ye genetik eğilimi olan kişilerde bakterilerin hastalık etkeni olabileceği öne sürülmektedir (Campieri ve Gionchetti, 2001).

2.4. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Klinik

İnflamatuvar barsak hastalığının klinik bulguları genel olarak rektal kanama, abdominal ağrı, diyare, ateş ve kilo kaybıdır (Chidlow ve ark, 2007). CH, gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünde tutulum gösterebilirken, yaygın olarak distal ileum ve kolonu tutmaktadır. ÜK ise genellikle kolonda tutulum yapmaktadır (Kozuch ve Hanauer, 2008).

ÜK ve CH’nin karakteristik olarak özellikleri aşağıdaki Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının karakteristik özellikleri (İnflamatuvar Barsak Hastalığı), (Baran ve Kaymakoğlu, (2014)

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Tutulum	Kolon	Atlamalı tutulum
Histolojik Özellikler	Mukoza/Submukoza tutulumu Kript abseleri yüzeysel ülserler	Transmural granülomlar, Aftöz ülserler
Endoskopik Özellikler	Mukozal frajilite Psödopolipler Haustraların kaybı	Kaldırım taşı manzarası Aftöz ve derin ülserler Darlık, fistül
Tipik Semptomlar	Rektal kanama, kanlı diyare Karın ağrısı, kilo kaybı	Karın ağrısı, diyare, ateş kilo kaybı, darlık veya fistüle bağlı semptomlar

İBH’de ekstraintestinal bulgularda gözlenmektedir. Bunlardan yaygın görülenler karaciğer, kemik, eklem, deri ve gözlerde rastlanmaktadır (Martins ve Peppercorn, 2004). Ekstraintestinal bulgular genellikle hastalıktan önce tanı konur. Periferik artrit, eritema nodosum ve episklerit, hastalığın aktivitesi ile beraber görülmekte olup sakroileit, ankirozant spondilit, pyoderma gangrenozum, anterior üveit ile hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon gözlenmemiştir (Williams ve ark, 2008).

Hastalarda CH ve ÜK olarak doğru bir şekilde tanı konulması tedavinin cerrahi veya medikal yöntemlerden hangisinin uygulanacağını belirler (Martins ve Peppercorn, 2004).

Özellikle CH’de gözlenen transmural inflamasyonlar, fistül, fissür ve obstrüksiyon gelişmesine sebep olabilir. Fistüller, iki barsak kıvrımı arasında, barsak ile cilt arasında veya barsak ile diğer organlar arasında (Örn: safrakesesi) görülen normal dışı (kanallar) rastlanılmaktadır (Stebbing ve ark, 1995).

2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Tedavisi

İBH’de inflamasyonun azaltılması, semptomların (bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı, vb) hafifletilmesi ve iyileştirilmesi remisyonun sağlanarak idame ettirilmesi, aynı zamanda beslenmenin düzeltilmesi İBH tedavisindeki temel amaçlardır (Kaymakoğlu, 2001). İBH’nin kapsamlı olarak bakıma ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir. Bunun nedeni günümüzde mevcut tedavi yöntemleriyle İBH’nin tamamen iyileştirilmesi ve atakların tekrarlaması önlenememektedir. Bu yüzden İBH bireyin yaşamını psikososyal ve bir çok açıdan geniş çaplı olumsuz etkilemektedir. Tedavinin de bireyin ihtiyacı doğrultusunda barsak

hastalığının kontrol altına alınması, beslenme, barsak dışı tutulumları mevcutsa uygun tedavi modülleri ve psikososyal desteğide içine alan multidisipliner yaklaşımlı olmalıdır. İBH'nin medikal tedavisinde genel prensip olarak hafif ve orta şiddette koliti olan hastalarda aminosalisilatlar, hastalığın alevlendiği dönemlerde genellikle kortikosteroidler kullanılmaktadır (Podolsky, 2002; Şerbetçioğlu, 2004). Tedavide kullanılan aminosalisilatlar ve kortikosteroidlerden yanıt alınamazsa kuvvetli immünomodilatör olan siklosporin kullanılır. Medikal tedavinin yeterli olmadığı durumlarda cerrahiye başvurulur (Oktay, 2001; Boztaş, 2003).

2.5.1. Nutrisyonel Tedavi

Beslenme yetersizliği, CH'de ÜK'e nazaran daha fazla gözlenmektedir. Bunun sebebi CH'de yaygın ince bağırsak tutulumu varsa ya da cerrahi ile hasarlı bölümü çıkarılmış ise malnütrisyon önemli bir sorun teşkil eder. Özellikle katabolizma artışı gözlenen ciddi vakalarda da beslenme önem kazanmaktadır. Beslenme yetersizliğinin düzeltilmesinde destek tedavi olarak (invaziv) damar yoluyla ya da özel diyet formülleri, enteral yolla uygulanabilmektedir (Gülşen, 2002). Hastalarda eksikliği belirlenen gıdalar, esansiyel yağ asitleri, balık yağı, vitamin ve minareller (demir, folik asit, B12 vitamini, D vitamini) ile yapılan diyet desteğinin hastalığın aktivitesini azaltarak fayda sağlanabileceği gözlenmiştir (Saverymutta ve ark, 1985; Stenson, 1990; Belluzzi ve ark 1996). İBH'nin alevlenme döneminde gaz, kramp ve ishal gibi semptomları artırabileceği için süt, çiğ sebze ve meyveler tüketilmemelidir. Ayrıca alkol, kahve, soda, sorbitol içeren ürünler ve baharatsız besinlerde tüketmemeye önem verilmelidir (Gülşen, 2002).

2.5.2. Medikal Tedavi

2.5.2.1. Aminosalisilatlar

Bu grup ilaçlar, ÜK ve CH'de remisyon sağlanmasında ve idame ettirilmesinde temel basamağı oluşturur (Martins ve Peppercorn, 2004). Bölgesel ya da oral olarak kullanılmaktadır (Oktay, 2001). Sulfasalazin, sulfapiridin ve 5 aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşmaktadır. Kolonda bakteriyel flora tarafından bağın parçalanmasıyla 5-ASA salınmakta ve lokal olarak inflamasyonu azaltmaktadır (Peppercorn ve Goldman, 1972; Martins ve Peppercorn, 2004). Sulfasalazin'in 5-ASA'dan kaynaklanan, prostoglandinlerin lökotrienlerin üretimini, kemotaksisi engellemesi ve aynı zamanda oksijen radikallerini yakalama özelliğiyle

anti-inflamatuar etki göstermektedir (Martins ve Peppercorn, 2004). Sulfapiridin kaynaklı etkiside antibakteriyel olmasıdır. Oral olarak alınır, bir bölümü jejunumda emilir geri kalanı kolonda azoredüktaz (bakteriyel kaynaklı) enzimi ile sulfapiridin ve 5-ASA'a oluşur. 5-ASA mukozadan emildiğinden dolayı lümen içerisinde lokal tedavi edici etkisi vardır. Sulfapiridin molekülleri ise kolondan emilir ve yüksek serum düzeyine ulaşabilir. Sulfasalazin'in yan etkilerinin büyük kısmı sulfapiridin'den kaynaklanmaktadır. Sulfasalazini tolere edemeyen %10-%20 hasta grubunda 5-ASA'ya karşı intolerans gözlenmiştir. 5-ASA'nın tek başına uygulanan formuna meselamin denmektedir (Prantera ve ark, 1999; Göksoy ve Uzunismail, 2001; Martins ve Peppercorn, 2004; Tezel, 2006).

2.5.2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin immun sisteme etkisi lenfositlerin, monositlerin ve makrofajların çoğalmasını, nötrofillerin inflamasyonu ve migrasyonunu inhibe eder, bu etkilerinin yanısıra proinflamatuvar sitokin (IL1, IL6, TNF- α) üretiminin azaltılması, araşidonik asit oluşumunu önlemesi gibi etki mekanizmalarına sahiptir (Haderslev ve ark, 2000; Kzouch ve Hanauer, 2008). Kortikosteroidler İBH'nin remisyon oluşturmada güçlü bir anti-inflamatuar etkisine rağmen remisyon idamesinde yeterli değildir. (Truelove ve Witts, 1955; Sands, 2000; Podolsky, 2002). Kortikosteroid tedavisinde bir hafta veya on gün içerisinde yanıt alınabilmektedir. Ağızdan ve damar yoluyla kullanılabilirdiği gibi İBH'nin distal kısımda oluşan patolojilerde enema şeklinde de uygulanabilir (Martins ve Peppercorn, 2004). Ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Osteoporoz, miyopati, kilo artışı, vücutta yaygın ödem, psikolojik bozukluklar, katarakt gibi yan etkiler uzun süreli kullanımında gözlenmektedir (Boztaş, 2003).

2.5.2.3. İmmünomodülatör (İmmünosupresif) ilaçlar

İBH'nin tedavisinde ilk amaç remisyonun sağlanması ve idamesidir. Akut atakların ilk tedavi seçeneği steroidlerdir. Steroid tedavisine yanıt alınmazsa ikinci seçenek olarak immünosupresif ilaçlar kullanılmaktadır (Sandıkçı, 2005). İmmünosupresifler etkilerini lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonunu kontrol altına alarak gösterirler (Oktay, 2001).

Azatioprin (AZA), Metatoraksat (MTX), 6 Merkaptopurin (6- MP), Siklosporin (CSA) gibi immünosupresif ilaçlar yer almaktadır (Oktay, 2001; Uzunismail, 2005; Freidman ve ark, 2007; Kzouch ve Hanauer, 2008).

2.5.2.4. Cerrahi tedavi

İnflamatuvar barsak hastalıklarında öncül tedavi medikal olmakla birlikte bazı hastalarda cerrahi tedavi birincil seçenek olarak seçilebilir. Genellikle ÜK cerrahi uygulandıktan sonra nüks etmemesi nedeniyle CH'den ayrılır (Geçim, 2005). Özellikle kanser oluşma riski veya kanserleşmiş dokuların varlığında tedavi cerahidir. Gerekli ise ÜK'li hastalarda kolonun tümü çıkarılabilir (Oktay, 2001; Carpenter ve ark, 2002; Freidman ve ark, 2007). CH ise daha farklı olarak kalın barsağın yanı sıra ağızdan anüse tüm gastrointestinal sistemi etkileyebileceği gibi kolondan farklı olarak ince barsağın yokluğu işlevlerinin kompanse edilemeyen bir organ olması nedeniyle çıkarılacak olan ince barsağın miktarı minimum seviyede olmalıdır (Geçim,2005).

2.5.2.5. Yeni tedavi modaliteleri

İnflamatuvar süreçte lökotrienler, prostoglandinler, sitokinler gibi mediatörlere etki ederek yeni tedavi modaliteleri geliştirilmiştir (Gülşen, 2002). Bunlardan kısa zincirli yağ asiti enemaları epitelyal hücre rejejenerasyonunu olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada ÜK hastaları üzerinde %90 başarı sağlanmıştır (Breuer ve ark, 1997). Gamma globülin'in damar yoluyla uygulanması ÜK ve CH 'de faydalı olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Gamma globülin endotoksinleri ortamdan uzaklaştırarak immün regülasyona katkıda bulunmuştur (Fisher ve Levine, 1990). Antioksidanlar doku harabiyetine neden olan serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştırdıkları için kullanılmış ve faydalı bulunmuşlardır (Salim, 1994). ÜK'nin sigara içenlerde daha seyrek görülmesi nedeniyle nikotin de tedavi amacıyla kullanılmıştır. Karşılaştırmalı bir çalışmada deriden veya nikotin sakızı şeklinde uygulanmıştır. Deriden uygulanan nikotin gurubunda remisyon daha yüksek oranda gözlenmiştir (Pullan ve ark, 1994). İBH'nin tedavisinde probiyotikler kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda steril bir çevrede hayvanlarda kolit gelişmediği için ÜK oluşumunda bağırsak florasının rolü olabileceği düşünülmüştür (Gülşen, 2002). Bu çalışmaların ışığında enterik kaplı E.Coli kapsülünün aktif olmayan ÜK'de fayda sağladığı VSL # 3 (üç cins bifidobakteri, dört cins loktobasillus ve streptokok saliveryus karışımı) aktif olmayan ÜK ve poşit tedavisinde kullanılarak olumlu sonuçlar alınmıştır. Fakat bu çalışmaların yanı sıra probiyotikler için tedavideki etkinliğinin tam olarak belirlenebilmesi için plesebo- kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Sandıkçı, 2005).

2.6. Deneysel Kolit Modelleri

İBH'nin etkeni kesin olarak bilinmediğinden hastalıkta kullanılan tedaviler etkenin yok edilmesi yönünde olmayıp daha çok inflamasyonu önlemeye yöneliktir. İBH'nin gelişimindeki etkenlerin araştırılması ve tedavide daha iyi yaklaşımlar oluşturmak için birçok deneysel çalışma yapılmaktadır. Bu sebeple birçok deneysel kolit modeli geliştirilmiş olup morfolojik değişiklikler, inflamasyon ve semptomlar bakımından insandaki kolite benzer olması amaçlanmıştır. İnsan İBH'sinin patogenezi araştırmak amacıyla deney hayvanlarında farklı ajanlar kullanılarak akut ve kronik inflamasyon modelleri geliştirilmiştir (Morris ve ark, 1989; Yamada ve ark, 1993; Zheng ve ark, 2000).

Geniş ve yaygın olarak kullanılan kolit modelleri kimyasal ajanlarla indüklenen modellerdir. Bu modellerde iritan maddeler luminal olarak (TNBS, asetik asit, oksazonon, dinitroklorobenzen, iodoasetamid) ya da içme suyuyla (dekstran sodyum sülfat) veya çoklu intramural enjeksiyonla (peptidoglikan, polisakkarid) uygulanarak oluşturulur (Fiocchi, 1998; Ishimaru ve ark, 2008).

2.6.1. Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) Kolit Modeli

TNBS ile oluşturulan kolit modeli, deneysel uygulamalarda tercih edilmesinin nedeni az miktarlarda uygulama ile çeşitli deney hayvanlarında insan barsağındaki İBH'ye benzer kolit oluşturması ve deneysel periyodun kısa olması gibi özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir (Jurjus ve ark, 2004). TNBS kolit oluşturulurken etanol içinde çözülerek rektal yoldan verilerek uygulanır. Etanol'ün etki mekanizması mukozadaki epitel bariyerini ortadan kaldırarak TNBS'nin bağırsak duvarına penetre olmasına yardımcı olduğu bilinmektedir (Morris ve ark, 1989; Neurath ve ark, 1995). Histolojik incelemelerde mukoza ve submukozada polimorfonükleer lökositler, makrofaj, lenfosit, mast hücreleri ve fibroblastları içeren inflamasyona ait komponentlerin olduğu gözlenmiştir. Barsak duvarında kalınlaşmanın ve ülserleşmenin 8 hafta kadar devam etmesi ile İBH'de kronik kolit gelişiminin anlaşılması ve tedavi edici yöntemlerin değerlendirilmesinde uygun bir model olarak TNBS tercih edilme sebeplerindendir. Mukozal immün sistemin uyarılması ile lenfositler ve CD4+T hücrelerinin lamina propria migrasyonu ile kronik TNBS kolitinde ana rolü oynadığı tespit edilmiştir (Neurath ve ark, 1995; Martin ve ark, 2004).

2.7. Serbest Radikaller

Moleküllerdeki atomlar, proton ve nötronlardan oluşan pozitif yüklü bir çekirdek ve çekirdeğin etrafında bulunan negatif yüklü elektronlardan oluşur. Elektronlar hem parçacık hem de dalga özelliğine sahip olup çekirdeğin etrafında ışık hızı ile hareket ederler. Elektronların yeri çekirdek üzerinde tam olarak belli değildir. Elektronların bulunma olasılığının en yüksek olduğu yer'' orbital'' olarak adlandırılır (Kılınç ve Kılınç, 2002). Her bir orbitalde birbirine ters yönde hareket eden iki elektron bulunur. Bir orbitalde sadece bir tane elektron bulunuyorsa buna eşleşmemiş elektron denir. Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Pozitif veya negatif yüklü ya da elektiriksel olarak yüksüz olabilirler. Kimyasal formüllerde üst kısmına yazılı bir nokta ile paylaşılmamış elektron ($OH^{\cdot}$) sembolize edilir. (Cotran ve ark 1994; Halliwell 1996). Elektronları çiftler halinde bulunan atomlar veya moleküller kararlı bir yapı sergileyerek kimyasal reaksiyonlara girme eğiliminde değildirler. Bu kararlı yapıdaki moleküller nonradikaller olarak tanımlanır (Cotran ve ark 1994; Halliwell 1996; Valko ve ark, 2007).

2.7.1. Serbest Radikal Kaynakları

Organizmada serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklar tarafından oluşturulabilirler. Serbest radikaller organizmada normal metabolizma sırasında ve çevrede sürekli olarak üretilir (Delibaş ve Özcanakaya, 1995; Yerer ve Aydoğan, 2000; Mercan U, 2004; Sarma ve ark, 2010; Cantürk ve Sayek, 2005).

A) Endojen olarak serbest radikal meydana gelmesine neden olan kaynaklar;

- Mitokondride oksijenli solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijen serbest radikalleri yan ürün olarak oluştururlar.
- Otooksidasyon reaksiyonları esnasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimler ve endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron transport sistemleri
- İskemi-reperfüzyon: İskemiden sonra reperfüzyon dokuda hipoksiden sonra reoksinejasyon sağlar bu durum dokuda hasara yol açabilir. İskemi- reperfüzyon şu hastalıklarda gözlemlenir: damar tıkanması sonucu meydana gelen felç ve miyokard

enfarktüs; mikrosirkülasyon kaybı nedeniyle oluşan diyabet ve refleks sempatik distrofi; şok; cerrahi girişim esnasında kansızlık ve damarların klemplenmesi; organ transplantasyonu'nunda iskemi-reperfüzyona bağlı komplikasyonlar gözlenir.

- İntoksikasyon, travma, hemoraji vb mitokondirideki oksijenli solunum dengesi etkileneceği için elektron taşıma sisteminde elektron kaçakları artarak bu durumda serbest radikal miktarının yükselmesine neden olur.
- Başta enfeksiyon olmak üzere yangılı durumda artmış olan lökotrienler, prostoglandinler gibi mediatörler; nötrofiller, monositler ve eozinofil hücrelerini aktive ederler. Aktive olan hücreler doku lezyonun olduğu bölgede birikerek, oksidan molleküller salgırlarlar.
- Fagositik hücrelerin aktivasyonu ile solunumsal patlama (respiratory burst).
- Peroksizomlarda bulunan enzimler
- Stres veya yorgunluk toksik yan ürün olarak serbest radikal üretebilir.
- Kortizol ve katekolaminler gibi hormonlar organizmada stres reaksiyonlarına yol açar. Aynı zamanda bu hormonların kendileride serbest radikallere dönüşebilirler.

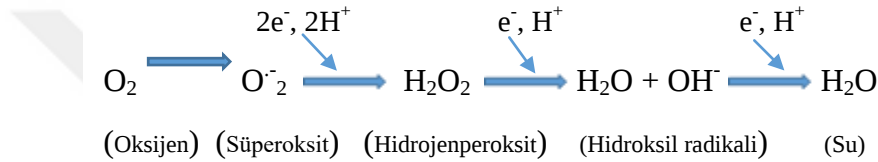
B) Eksojen olarak serbest radikal meydana gelmesini neden olan kaynaklar

- Ultraviyole ışınları, X-rays, gama ışınları, mikro dalga ışınları
- Radyasyon hasarı, nükleer patlamalar, radyoterapi
- Asbest, benzen, arsenik, karbonmonoksit, formaldehit gibi kimyasallar
- Temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve pestisitler
- Anestezik maddeler, hava kirliliği, sigara dumanı, egzoz dumanı aşırı oksijen konsantrasyonu (hiperoksi).
- Alkol, uyuşturucu gibi bağımlılık yapan maddeler.
- Organik maddelerin pişirme esnasında yakılması

2.7.2. Serbest Radikal Çeşitleri

Oksijen vücut için esansiyel bir element olup %95'inden fazlası mitokondrilerde ATP üretmek amacıyla oksidatif fosforilasyonda kullanılır. Kullanılan bu oksijenin %5'i mitokondrilerde SOR'a dönüştürülür (Cantürk ve Sayek, 2005).

Oksijen bir elektron alarak, süperoksit radikali $O_2^{\cdot -}$ iki elektron alarak indirgenmesi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) meydana gelir. Üçüncü elektronun alınması ile reaktivitesi yüksek ($OH^{\cdot -}$) hidroksil radikali oluşur. Son olarak dördüncü elektronun eklenmesi de su'yu meydana getirir (Williams ve ark, 1990; Shinde ve ark, 2012).



Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot -}$)

Yüksek derecede reaktif olmayan süperoksit, organizmada çoğunlukla mitokondride üretilir. Memeli hücresinde hayatın devamlılığı için gerekli olan enerjinin (ATP) ana kaynağı mitokondriyal elektron taşıma sistemidir. Çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde yer alan serbest radikaller enerji dönüşümü sırasında meydana gelen az miktardaki elektron kaçakları sonucu oksijenin (%1-5) süperoksit radikaline dönüşmesine neden olur (Valko ve ark, 2004). Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılarından oksijene elektron kaçağı olmasıdır.

1. Reaksiyon: $X + O_2 \rightarrow X^+ + O_2^{\cdot -}$ (X maddesi oksitlenerek, oksijen molekülünü indirgemiş olur. Bu reaksiyonun sonucunda da süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot -}$) meydana gelir. X maddesi, hemoglobin, sitokrom, kinon, tiyol ve redoks metalleri olabilir (Erenel ve ark, 1992).
2. Reaksiyon: Süperoksitin enzimatik ve nonenzimatik olarak dismutasyon tepkimeleri ile iki elektronla indirgenmesi sonucu ikinci bir ara ürün olan hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur.



Bu reaksiyonla süperoksit radikalının önemi hidrojen peroksit kaynağı olmasıdır. Hem indirgeyici hem de yükseltgeyici özellik gösteren süperoksit anyonu, adrenalin, dopamin, askorbat ve hidroksilamin gibi çeşitli yapılardaki metabolitleri oksitler. Ayrıca süperoksit radikali metal iyonlarını indirgeyerek bağlı oldukları proteinlerden salınımına neden olur. Metal iyonların katıldığı hidroksil radikali yapımını hızlandırır. (Erenel ve ark, 1992, Valko ve ark, 2007)



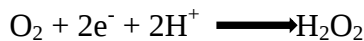
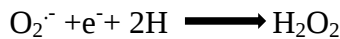
Diğer radikallere göre daha az reaktif olsa da, süperoksit, indirgenmiş nükleotidleri, bazı amino asitleri ve antioksidan bileşikleri (glutasyon, askorbik asit, tokoferol) oksitler. Hücre zarında da süperoksit proton alarak hidroperoksit radikalini ($HO_2^{\cdot}$) oluşturur. Bu radikalde hücre zarlarındaki lipid peroksidasyonunu başlatabilir ve zarsal antioksidanları (tokoferol) oksitleyebilir (Kılınç ve Kılınç, 2002).

Fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile süperoksit birleşerek reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit ($ONOO^-$) meydana gelir. Peroksinitrit proteinlere olumsuz etkileri mevcuttur. Azotdioksit (NO_2), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi diğer farklı toksik yan ürünlere dönüşebilir. (Grace, 1994)



Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Asidik ortamda O_2 'nin ortamdan iki elektron alması veya süperoksit'in bir elektron alması sonucu hidrojen peroksit meydana gelir.

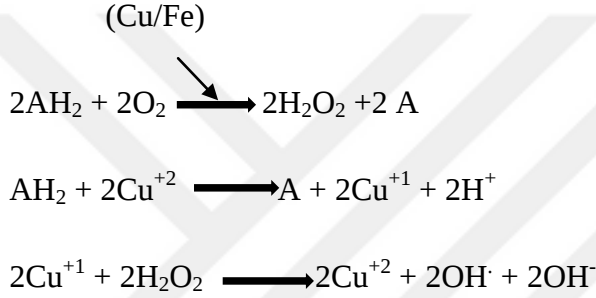


Biyolojik sistemlerdeki hidrojen peroksitin ana kaynağı herhangi bir sistem tarafından üretilen süperoksit radikalının dismutasyon reaksiyonudur (Gutteridge, 1995). Membranlara kolayca nüfuz eden, uzun ömürlü bir oksidandır. Hidrojen peroksit; süperoksit ($O_2^{\cdot -}$)'e bir elektron ilavesiyle ya da O_2 molekülüne iki elektron ilavesiyle oluşur (Flora, 2007).



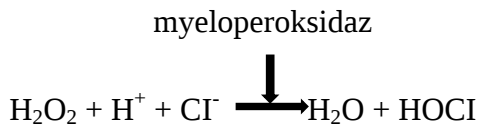
Hidrojen peroksit, yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımadığı için reaktif bir tür değildir (Erden,1992).

Hidrojen peroksitin oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni hidroksil radikalının öncülü olmasıdır. Hidrojen peroksit metal iyonları (Cu, Fe, Mn) varlığında, bu iyonlarla reaksiyona girerek ROS moleküllerinin üretilmesinde bir aracı gibi rol alır. Aşağıdaki reaksiyonda (AH₂) substratının oksitlenerek H₂O₂ oluşturması ve zincir reaksiyonlar sırasında hidroksil radikalının meydana gelmesi özetlenmiştir (Erenel ve ark, 1992; Delikbaş ve Özcankaya, 1995).



Hidrojen peroksit ayrıca proteinlerde bulunan hem grubundaki demir ile reaksiyona girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki ferril demir (Fe^{IV}), ve perferril demir (Fe^V) meydana gelmesine neden olur. Bu formdaki reaktif demir çok güçlü oksitleyici özelliği olması sebebiyle hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Potansiyel oksitleyici özelliği nedeniyle organizmada oluşan H₂O₂'in derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekir (Kılınç ve Kılınç, 2002).

Nötrofillerin fagozomlarında bulunan bir enzim (myeloperoksidaz) yardımıyla hipokloröz asite (HOCl) dönüştürülür.

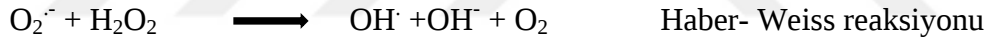


Hidrojen peroksitin bir diğer önemli fonksiyonu da hücre içi sinyal molekülü görevini yerini getirmektir. Ultraviyole ışınları ile hidrojen peroksit parçalanabilir. Hidrojen peroksit; katalaz, selenyum içeren glutatyon peroksidaz ve peroksideroksinler olarak antioksidan enzim

sistemleri tarafından ve enzimatik olmayan piruvat ile geçiş metal iyonlarının reaksiyonları ile ayrıştırılarak zararsız hale dönüştürölür (Rhee, 1999; IARC, 1999).

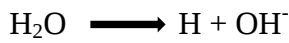
Hidroksil Radikali (OH[•])

Hidroksil radikali, özellikle biyomolekölleler üzerinde oldukça zararlı etkileri olan, hızlı reaksiyon vererek organizmaya diğler ROS'lardan daha fazla toksik özelliğle sahiptir.. Hidrojen peroksit, Fe⁺² ve Cu⁺ veya diğler geçiş elementleri (Mn, Zn, Cr, Co, Ni) varlığında redoks tepkimelerinde indirgenerek hidroksil radikaline dönüölür. Bu reaksiyona “fenton reaksiyonu” denir. Süperoksit radikali fenton reaksiyonu ile bağlantılı olarak metal iyonlarının yeniden kullanılarak indirgenmesini sağlar. Bu iki reaksiyona “Haber- Weiss reaksiyonu” adı verilir. Geçiş metallalleri hidroksil oluşumunda önemli bir rol oynar (Karabulut ve Gülay, 2016).



İyonlaştırıcı radyasyonun etkisiyle su hidroksil radikalini dönüölür. (Kılınç ve Kılınç, 2002)

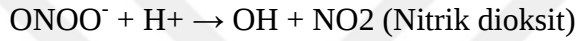
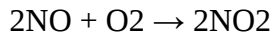
radyasyon



Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksidin (NO) oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu toksik özelliğle güçlü azot dioksit meydana gelir (Gutteridge, 1995). NO organizmada makrofajlar, endotel hücreleri, hepetositler ve nötrofiller tarafından üretilir. Canlılığın devamı için gerekli olan hemostatik olaylarda otokrin ve parakrin görev yapan bir aracı moleküldür. Önemli işlevlerinden biri organizmanın çeşitli bölümlerinde interlökin-1 ve sitokinlerin etkilerine benzer bir işlev görmesidir (Aktan ve Yalçın 1998). Tümör hücrelerini, bakterileri, parazit ve mantar hücrelerini ortadan kaldırır. Yüksek seviyelerde hücreler üzerinde zarar verici etkisi

mevcuttur. Hidroksil radikali ile inaktivasyona uğrar ve SOD enzimi ile korunur. Bu yönden incelendiğinde serbest radikal tutucu olarak kabul edilse de uygun ortamda süperoksit ile reaksiyona girerek kuvvetli bir oksidan olan peroksinitriti meydana getirir. Asidik ortamda durağan olmayıp kendiliğinden parçalanarak hidroksil radikali ve nitrojen oksit oluşturur (Greenwald 1991, Grace 1994). Ayrıca nitrikoksit eşleşmemiş elektronları sayesinde, tiyol grupları ve nitrojen dioksit ile hızlı reaksiyonlar oluşturarak diğer radikallerle beraber diabetes mellitus, septik şok, kalp rahatsızlıkları, alzheimer hastalığı, gastrointestinal sistemde hasar gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir (Robison ve ark, 1993; Lohinai ve Csaba, 1998).



2.7.3. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Serbest radikallerin en belirgin etkileri yağ asitleri ile etkileşime girerek lipid peroksidasyonunu (LPO) başlatmaları olarak bilinir. LPO, hücre zarlarında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin radikallerle oksidasyonu ile başlayan ve otokatalitik zincir reaksiyonları sonucu membran yapısını değiştirerek, buna bağlı olarak hücre yapı ve fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüyle sonuçlanabilen reaksiyonlar topluluğudur (Thomas ve Aust, 1986; Davies ve Goldberg, 1987).

Lipid peroksidasyonu bir kaç aşamada meydana gelmektedir. Birinci aşamada doymamış yağ asitlerinin metil (CH_2) grubuna ait alkilik hidrojen atomunun kopartılması sonucu alkilil radikali oluşur. Alkil radikali oksijen ile tepkimeye girerek LPO'yu başlatabilen hidroksil radikali oluşturur. İkinci aşamada; lipidperoksitler (LOO) meydana gelir. Lipid peroksitler radikal membran lipidlerinin moleküler oksijenle reaksiyona girmesiyle oluşur. Lipid peroksitler bir sonraki doymamış yağ asidini okside ederek yeni zincir reaksiyonları başlatırlar. Mevcut zincir reaksiyonlarından sonra hidroperoksitler (LOOH) oluşmaktadır. Lipid hidroperoksitlerinin hücre membranlarında birikimi membran fonksiyonlarında bozulma ve lipid hidroperoksitlerinin geçiş metalleri katalizörlüğünde parçalanması sonucu daha toksik özelliği olan türlere özellikle aldehitlere dönüştürülürler (Akkuş, 1995). LPO sonucu oluşan aldehitlerden en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4- hidroksinonenal (HNE)'dir. Bu aldehitler hücresel olarak metabolize olurlar veya

oluştukları bölgeden hızla diffüze olarak hücrenin diğer kısımlarında da hasara neden olabilirler (Esterbauer ve Cheeseman 1990).

LPO reaksiyonu toplayıcı anti oksidan mekanizmalarla sonlandırılır veya otokatalitik yayılma reaksiyonları ile devam eder (Gutteridge, 1995).

LPO sonucu membran yapısında meydana gelen değişiklikler şunlardır (Long ve Bielski, 1980).

1. Lipid peoksidasyonu esnasında oluşan lipid hidroksiperoksitleri membranlar üzerinde yerleşmiş olan bazı enzimlerin etkisini ortadan kaldırır.
2. Tiyol gruplarının oksidasyona uğramasına neden olarak membran üzerindeki protein-lipid ilişkisini bozar.
3. Membran üzerindeki yağ asidi miktarını azaltır.
4. Membranın yapı taşlarından olan yağların akışkanlığını bozar.
5. LPO sonucu oluşan serbest radikaller membran dışında da çeşitli biyomoleküllerde de bozulmaya neden olur.

2.7.4. Serbest Radikallerin Proteinler ve DNA Üzerine Etkileri

Serbest radikaller proteinlere lipitlerden daha az oranda olumsuz olarak etkide bulunurlar. Proteinlerin etkilenme düzeyleri yapılarında bulundurdıkları aminoasit içeriği belirler (Akyol, 1994). Doymamış yağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (tirozin, triptofan, fenil, alanin, histidin, metiyonin, sistein gibi) meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden daha hızlı etkilenirler. Karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri ile proteinlerin reaksiyona girmesi sonucu protein karboniller (PCO) oluşur. Proteinlerde meydana gelen oksidatif hasarın belirlenmesinde PCO değerinden faydalanılır. Hasar sonucu proteinlerin parçalanması ve çapraz bağlanmalar ile proteinlerin birbirleri arasında agregasyonu (yığılma) neticesinde enzim aktivitesinde değişiklikler ve hücresel işlevlerde bozulmalar meydana gelir. Ayrıca bu istenmeyen reaksiyonlar sonucu immünoglobulin G ve albümin gibi çok sayıda disülfid bağı içeren proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur ve proteinlerin konfigürasyonlarını bozarak vücuttaki normal metabolik aktivitelerine engel olurlar (Freeman ve Crapo 1982; Çakatay, 2004).

Nükleik asitlerin ROS ile reaksiyona girmesi ve bu reaksiyonu takiben DNA'da mutasyon ve hücre ölümüne kadar giden zincir tepkimelere neden olan faktörlerin başında iyonize radyasyon yer almaktadır. Ayrıca lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit MDA'nın DNA üzerindeki mutojenik ve karsinojenik etkileri bilinmektedir (Epe ve ark, 1996; Marnett, 2002).

Hidroksil radikali, bazlarla ve deoksirobozla reaksiyona girerek değişikliklere neden olur. DNA'nın yakınlarında oluşursa mutasyonlara neden olabilir. DNA'da meydana getirdiği hasarı, hidroksil radikalının nükleik asitlerde bulunan doymuş karbon atomlarından hidrojen koparması ya da çift bağlara katma tepkimeleri meydana getirmesi ile oluşur. Yüksek elektron yoğunluğuna sahip olan guanin gibi moleküllerle oksitleyici özelliği fazla olan süperoksit anyonu daha kolay reaksiyona girer. Ayrıca aktifleşmiş nötrofiller tarafından oluşturulmuş H_2O_2 , hücre membranlarından kolayca diffüze olarak hücre çekirdeğinde bulunan DNA'ya ulaşırsa hücrede ölümle sonuçlanabilecek irreversibl değişimlere neden olabilir (Jornot ve ark, 1998; Marnett, 2002; Knaapen ve ark, 2002, 2006).

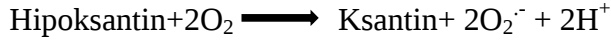
2.7.5. Serbest Radikallerin Antimikrobiyal Aktivitede Etkinliği

Savunma sisteminde etkin hale gelmiş makrofaj, eozinofiller ve nötrofillerde fagositik solunumsal patlama (respiratuar burst) oluşturur. Mitokondri dışında oksijen tüketiminde bir patlama gözlenir. Fagosit edilmiş ajan solunumsal patlama ürünleri ROS'un etkisiyle yok edilir. Ancak canlı dokuda antioksidan ve oksidan oranı oksidanların gereğinden fazla arttığı durumlarda normal hücrelere toksik etkileri gözlemlenir ve bazı hastalıkların oluşumunda önemli bir faktör olarak rol oynarlar (Akkuş,1995). Solunumsal patlama sırasında Ayrıca fagositlerin uyarılması sonucu gelişen solunumsal patlamada hekzoz monofosfat yada fosfo glukonat şantı yoluyla glikozun oksidasyonunda artar. Solunumsal patlama reaksiyonunda elektron vericisi olarak NADPH kullanılır. Bunun sonucu olarak da moleküler oksijen (O_2) ve süperoksit radikale indirgenmesi sonucu $NADP^+$ üretimi de artar buna bağlı olarak da hekzoz monofosfat yolu etkinleşmiş olur (Segal ve Abo, 1993). Nötrofil ve monositler lizozomlarında bir hem enzimi olan MPO (myeloperoksidaz) içerirler. İnflamasyon durumunda nötrofil birikiminin bir göstergesi olan MPO aktivitesinin ölçümü duyarlı bir testtir. Çünkü nötrofiller; kompleman fragmanları, ROS ve sitokinler tarafından etkinleştirilir. Dokuya gelen etkin lökositler MPO, elastaz, proteaz, kollejanaz, laktoferrin ve katyonik

The diagram illustrates the biochemical reactions occurring in a phagosome during the respiratory burst. It is divided into two compartments by a vertical membrane: the **INTRACELLULAR** space on the left and the **EXTRACELLULAR (OR PHAGOSOMAL)** space on the right.

- NADPH Oxidase:** A box labeled "NADPH oxidase" is embedded in the membrane.
 - INTRACELLULAR side:** An arrow shows **NADPH** entering the enzyme and **NADP⁺ + H⁺** exiting.
 - EXTRACELLULAR side:** An arrow shows **O₂** entering the enzyme and **O₂⁻** (superoxide) exiting.
- Nitric Oxide Synthase (NOS):** A box labeled "NOS" is located in the intracellular space.
 - An arrow points from NOS to the membrane.
 - Another arrow points from the membrane to **ONOO⁻** (peroxynitrite) in the extracellular space.
 - A diagonal arrow labeled **NO⁺** points from the membrane towards the **ONOO⁻** molecule.
- Final Step:** A downward arrow from **ONOO⁻** indicates its conversion into a more potent oxidant.

akımının azalması, ksantin oksidaz enzimini etkinleşmesini sağlar (Grisham ve Granger, 1988). Normalde ksantin oksidaz (NAD) bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal üretimine neden olmaz; fakat in vivo olarak oluşan düşük doku sirkülasyonu, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve süperoksit radikalinin üretimine sebep olur. Ksantin oksidaz enzimi oksijen varlığında hipoksantini ksantine veya ksantini ürat'a oksitler. Bu reaksiyonda elektron alıcısı oksijendir.



Ksantin oksidaz enziminin barsak, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi dokularda hasara yol açtığı gözlenmiştir. Hipoksantin ve ksantin arasındaki bu tepkimede meydana gelen süperoksitin yarattığı en büyük hasar vasküler sistemdedir (Doctor ve Mandel, 1991; Prichard ve ark, 1991; Houston ve ark, 1999). Süperoksit radikali (O_2^-), hipoklorik asit (HOCl), hidroksil radikali (OH $\cdot$), ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen ürünleri mikrovasküler ve mukozal permeabilityi artırır. Ayrıca kolon epitelinin uç kısmında bulunan mün tabakasını bozarak mukozal bariyeri ortadan kaldırmaktadır. Bu birbirine bağlı reaksiyonların sonucunda fagositik lökositlerin daha derin bağırsak tabakalarına geçişleri kolaylaşmaktadır (Grisham ve Granger, 1988).

İBH'de inflammatuar reaksiyona özgü olarak polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu gözlemlenir. Birçok deneysel kolit modelinde aktive olmuş nötrofil, monosit ve makrofajların aracılığıyla gerçekleştirilen ve artmış reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile karakterize anormal immun ve inflammatuar cevap meydana gelir (Higa ve ark, 1997; Carter ve Wallace, 1995; Thompson-Chogoyan ve ark, 2005; Schmidt ve Stallmach, 2005). Ayrıca bir başka deneysel kolit modeli çalışmasında spesifik olarak nötrofillerin bol miktarda ROS ürettiği bulgu olarak elde edilmiştir (Wallace ve ark, 1998). Bu bulgu farklı deneysel kolit çalışmalarında da anti-ROS ajanlarının miktarına bağlı olarak hasar oranını azaltmakla birlikte, ROS artışı ile inflamasyonun derecesi arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ülseratif kolit hastalarından alınan biyopsi örneklerinde ROS kaynağının nötrofiller olduğu kemilüminisans yöntemi ile tespit edilmiştir (Sedghi ve ark, 1993).

2.8. Vücutun Antioksidan Mekanizması

Organizmayı meydana getiren hücreler, serbest radikallerin oluşturdukları zararları önlemek ya da en aza indirmek için hem hücre zarında hem de hücre içerisinde gerçekleştirilen bir çok mekanizma geliştirmişlerdir. Bu işleyen mekanizmalar gerek radikal üretimini engellemek gerekse oluşan radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Bu işlemleri yerine getiren maddelerin hepsine antioksidanlar denir (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Ames ve ark, 1993; Frei, 1994).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler (Imhof ve Dunan, 1997; Smith ve ark, 2007).

1. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya reaktif olmayan yeni bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Bu etkiyi daha çok antioksidan savunma enzimlerince yapabilir.
2. Bastırıcı etki: Serbest radikalleri ile etkileşip onlara bir hidrojen vererek aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren etkiye bastırıcı etki denir. Peroksitleri radikal olmayan ürünlere çevirerek.
3. Hasar onarıcı etki: Genellikle DNA'daki hasarların tamir edilmesinde bu etki için geçerlidir. Okside olmuş yağ asitlerini zar lipidlerinden uzaklaştıracak mekanizmalardır. Proteinlerdeki okside olmuş aminoasitler, protein yapım ve yıkımı ile sürekli onarılır.
4. Zincir Kırıcı etki: Zincir reaksiyonlarına neden olan bütün radikallerle reaksiyona girip fonksiyonlarını engelleyici etkiye denir. Bu etkiyi lokal oksijen konsantrasyonunu azaltarak ve geçiş metal iyonlarını kendilerine bağlayıp etkinliğini yok ederek yaparlar. (Halliwell ve Gutteridge, 1984, 1990).

Antioksidan. kaynakları üç ana sınıfa ayrılır. (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Ames ve ark, 1993; Gate ve ark, 1999).

Antioksidan Kaynakları:

- a) Endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar
- b) Serbest radikal oluşumunu engelleyen ve mevcut radikalleri etkisiz hale getiren

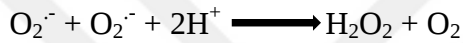
c) Enzim kökenli ve enzim kökenli olmayan antioksidanlar

Doğal (Endojen) Antioksidanlar:

a) Primer Antioksidanlar (Enzimler)

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enzimi ilk olarak 1969'da Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır (Freeman ve Crapo, 1982). SOD Süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen bir metalloenzim gurbudur. Bu reaksiyon dismutasyon olarak adlandırılır. Genellikle antioksidan savunmanın ilk basamağı olarak nitelendirilir (Ciriolo, 1991, Akkuş, 1995).



SOD, bu reaksiyonda hem yükseltgeyici hem de indirgeyici olarak işlev görür. Oksijen radikalleriyle gelişebilecek hasara karşı SOD, CAT ve glutatyon enzim sistemiyle beraber çalışan bir antioksidan savunma mekanizmasının önemli bir parçasıdır. Bu nedenle oluşan hidrojen peroksit, katalaz veya glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından su ve oksijene indirgenir. (Akkuş, 1995).

SOD'un fizyolojik fonksiyonu lipid peroksidasyonuna engel olarak aerobik solunum yaparak enerji elde eden hücreleri süperoksit radikalinin olumsuz etkilerinden korumaktır (Freeman ve Crapo, 1982; Halliwell, 1994).

Katalaz (CAT):

Katalaz enzimi tüm canlı hücre tiplerinde değişik miktarlarda bulunan, dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir. Hücrede yer aldığı organeller peroksizomlar, lizozomlar ve mitokondrilerde bulunur (Halliwell, 1994). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranlarda en yüksek oranda, destek dokularda ise minimum seviyede bulunur. Ek olarak endoplazmik retikulum ve sitoplazmada da aktivite göstermektedir (Aebi, 1984).

Katalaz enzimi hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya parçalar. Katalaz enziminin aktivitesi, ortamdaki hidrojen peroksit miktarının artması ile birlikte artış göstermektedir. Oksijen radikalleriyle gelişebilecek hasara karşı SOD, CAT ve glutatyon

enzim sistemiyle beraber çalışan katalaz enzimi antioksidan savunma mekanizmasının önemli bir elemanıdır. (Agar ve ark, 1986; Ek ve ark, 2008).

(CAT) en önemli görevi H_2O_2 'i moleküler oksijen ve suya katalizlemektir (Kirkman ve Gaetani, 1984; Amorim ve ark, 2002).

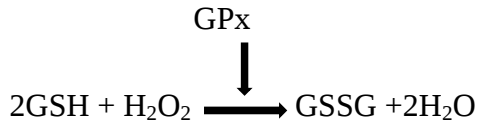
Katalaz



Katalaz enziminin aktivitesi, ortamdaki hidrojen peroksit miktarının artması ile birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır. Eğer ortamda hidrojen peroksitin miktarı düşük olduğu durumlarda ise hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler devreye girerek hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırırlar (Agar ve ark, 1986). Her antioksidan enzimin vücutta etkin olduğu yer farklı olduğu gibi katalaz enzimi perosizomlarda daha etkin iken, glutatyon peroksidaz enzimi başlıca sitozol ve mitokondride daha etkindir (Akkuş, 1995; Kirkman ve ark,1999).

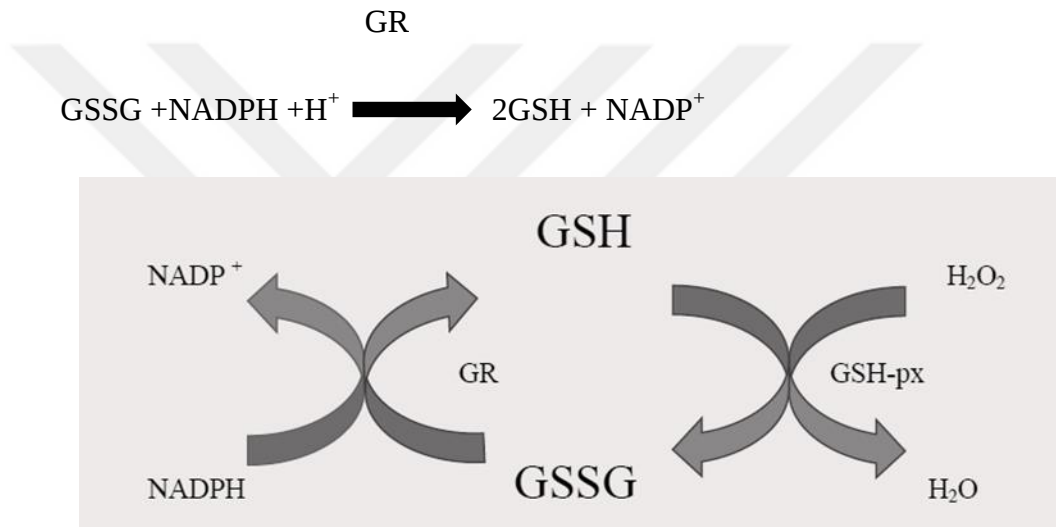
Glutatyon Peroksidaz (GSH-PX)

Bu enzimin varlığı ilk kez memeli eritrositlerinde tespit edilmiştir (Siddons ve Mills, 1981). Glutatyon peroksidaz enzimi yapısında selenyum içeren ve peroksitleri inaktive ederek etkisini gösteren metalloenzim ailesine ait bir enzimdir. Selenyum eksikliğinde aktivitesinde azalma gözlemlendiğinden peroksidatif hasar meydana gelmesinde artma gözlenmiştir. Hücre içinde sitozol ve mitokondride yer almakta olup peroksizomlar dışında meydana gelen hidrojen peroksitin giderilmesinde temel enzim olarak kullanılır (Halliwell 1994; Smith ve ark, 2007). Eritrositlerde ve diğer dokularda GSH-Px, hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerin etkisizleştirilmesinde, redükte glutatyonun yükseltgenmesini sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini, peroksitlerin oksidatif hasarına karşı koruma sağlar. Bu sırada okside olarak yükseltgenmiş olan glutatyon, glutatyon redüktaz aracılığıyla indirgenerek NADPH 'den elektron aktarımı ile glutatyon tekrar indirgenmiş (redükte) olur. Glutatyon (GSH) 'un antioksidan mekanizmadaki en önemli görevi indirgenmiş GSH, peroksit ve serbest radikallerle tepkimeye girerek toksik özelliklerini inhibe eder. Glutatyon peroksidaz enzimiyle Hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırır. Glutatyon peroksidaz tarafından kullanılarak hidrojen peroksit suya dönüştürülerek inaktif hale getirilir. Reaksiyon şu şekildedir (Özben, 1998).



Glutasyon redüktaz (GR):

Glutasyon redüktaz'ın görevi yükseltgenmiş glutasyonu (GSSG) indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü sağlar. Glutasyon redüktaz, bir flavin enzimidir ve koenzimi NADPH ve prostetik grubu FAD'dır. Stoplazma ve mitokondride saptanmıştır. Elektron kaynağı olarak NADPH'ı kullanan glutasyon redüktazın katalizlediği bir reaksiyon ile indirgenmiş glutasyon tekrar oluşur (Montgomery, 1996).



Şekil 2: Glutasyonun okside iken redükte olmuş duruma dönüşümü Halliwell ((1974)'dan modifiye edilmiştir. (GSH: Redükte glutasyon, GSSG: Okside glutasyon, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, GR: Glutasyon redüktaz, H₂O₂: Hidrojen peroksit))

Glutasyon- S- transferaz (GST)

Selenyuma bağlı olmayan Glutasyon peroksidaz olarak adlandırılır. GST'ler, sisteinin sülfür atomu üzerinden çeşitli elektrofil (elektronca fakir) bileşiklerin glutasyon (GSH) ile etkileşimlerini sağlarlar. Hücredeki büyük moleküllerin oksidasyon ürünleriyle veya toksik maddelerle birleşmesini engel olarak, bu maddelerin hücre komponentlerine zarar vermeden atılmasına yardımcı olurlar. E.coli'den insana kadar çok çeşitli türlerden GST saflaştırılabilirken ilk kez sıçan karaciğerinden Boyland ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. (Pickett ve Lu, 1989, Hayes ve ark, 2005).

Glutatyon-S- transferazlar'ın indirgeme özelliği membranı meydana getiren lipid bileşenini peroksidasyondan korur. GST'ler pestisit, herbisid, anti kanser ilaçları, kimyasal kansorejenler ve çevresel kirlilikler gibi elektrofilik ksenobyotiklerin detoksifikasyonunda da görev yapmaktadır (Gyamfi ve ark, 2004).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Mitokondrial elektron taşıma sistemlerinde (ETS) üretilen süperoksit radikali 'nin suya dönüştürmek amacıyla mitokondrial ETS'de bir O₂ molekülüne 4 elektron aktararak 2 molekül su oluşturulur. Sitokrom oksidazın fonksiyonu elektronlanmış oksijen molleküllerini kendi merkezinde tutarak bu elektronların ortama sızmasını sağlar. Mevcut sistemde elektronların ortama sızmasını engelleyerek diğer moleküllerin oksidasyona uğramalarına önlediği için antioksidan etkisi olduğu gözlenmiştir (Akkuş, 1995).



b) Sekonder antioksidanlar (Enzimatik olmayan antioksidanlar)

Glutatyon (GSH): Glutatyon, birçok hücrede yer alan metabolizmada önemli görevleri bulunan bir tripeptittir. Glutatyon, genetik bir bilgiye gerek olmadan karaciğerde sistein, glisin ve glutamattan meydana gelebilir. Glutamat gama karboksil vasıtasıyla sisteine bağlanabilir (Akkuş, 1995).

Glutatyonun antioksidan savunma mekanizmasındaki görevleri

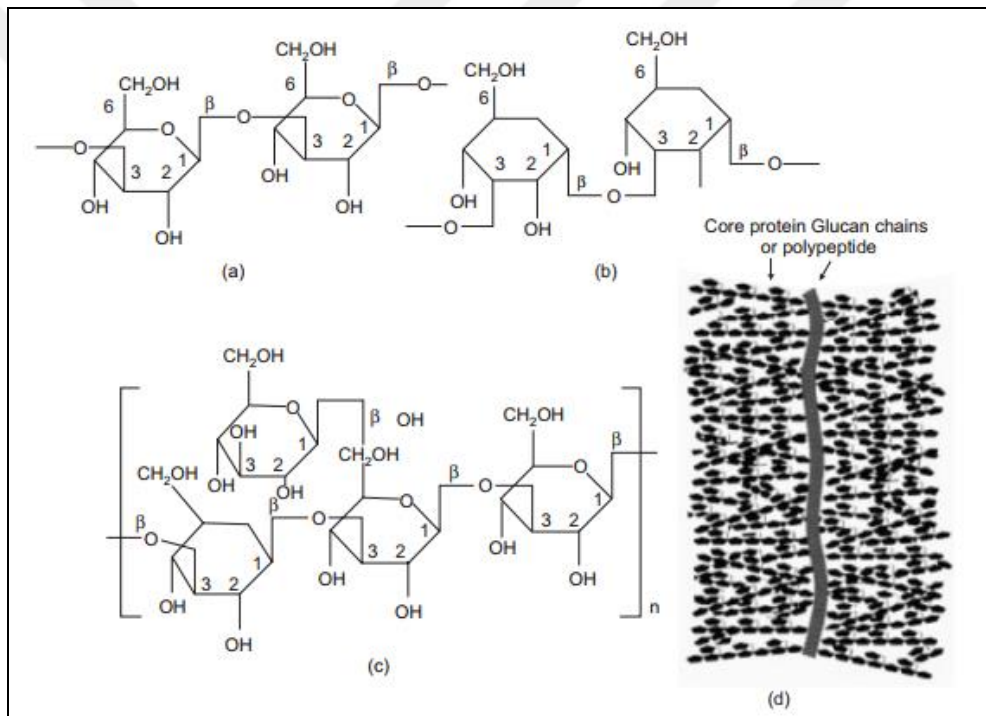
- a) Protein sentezi, hücre membranından aminoasitlerin transportu
- b) Koenzim olarak enzim yapısına girererek enzimin aktivasyonunu sağlar.
- c) Glutatyonun önemli görevlerinden biri peroksit ve serbest radikallerle (süperoksit radikali..vb) tepkimeye girerek toksik özelliklerini inhibe eder.
- d) Proteinlerde bulunan sülfidril gruplarını da (-SH) indirgenmiş halde bulunmasını sağlayarak okside olmasını engel olurlar
- e) Organizmayı ksenobyotikler in zararlı etkilerinden korurlar.

Sekonder antioksidanlar arasında yer alan vitaminlerin vücuttaki aktiviteleri oldukça fazladır. Bunlardan bir kısmı alınan besinlerin enerjiye dönüştürülmesi ile ilgili biyokimyasal olayların düzenlenmesine yardımcı olurken bir kısmı da A, E ve C vitaminleri gibi vücut

hücrelerinin hasarını önleyerek zararlı maddelerin etkilerinin azaltılmasında yardımcı olarak bir takım gibi çalışırlar (Tariq, 1988; Rock ve ark, 1996).

2.9. Beta Glukan

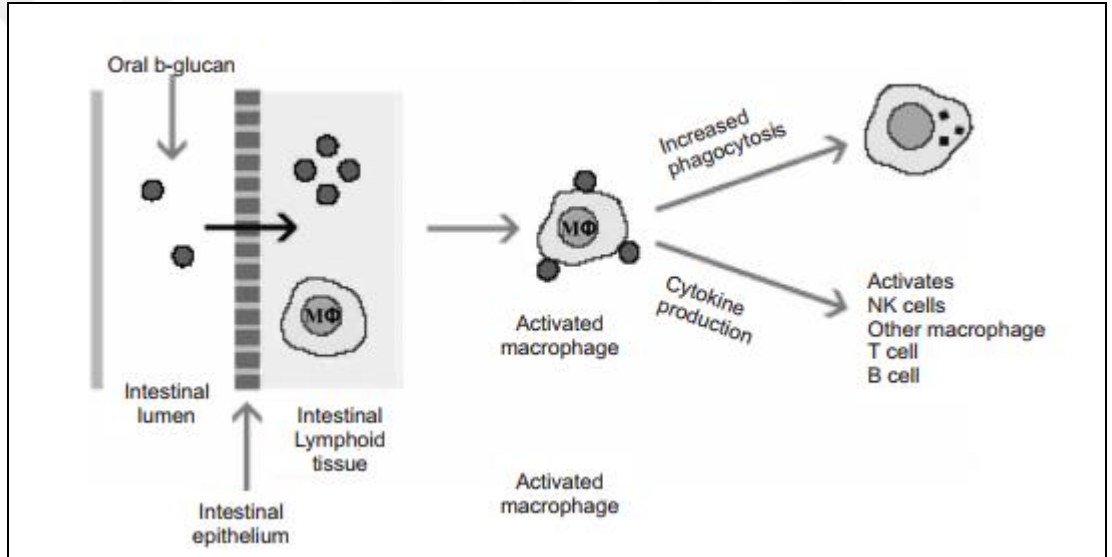
Ekmek mayasında, tahılda ve mantarlarda bulunan, hücre duvarının yapısında yer alan bir polisakkarittir (Kim ve ark, 2006). Doğal mayada ve mantarlarda genel olarak β -1-3 glukan veya β -1,6 glikozidik bağlı glukan olarak bulunur (Kirmaz ve ark, 2005). Beta glukanın (BG) hücrel aktivite üzerindeki etkinliğinin ortaya çıkması için ilk adım olarak hücre zarında bulunan reseptörler tarafından tanınması gerekmektedir (Williams ve ark,1996; Williams, 1997).



Şekil 3: B-glukanın moleküler yapısı, β -(1-3)-D-glukan'ın yapısı ((Şekil a ve Şekil b), β -(1-3)-D-glukan'a bağlı (1-6 monoglikozidik) dallanma yapan formu (Şekil c). Polisakkarit (Glukan) peptid kompleksi (Şekil d). Rajasekar ve ark, (2008)'den modifiye edilmiştir.)

Organizmada çeşitli hücreler üzerinde (immün ve immün olmayan) monosit, makrofaj, nötrofil, langerhans hücresi (özel bir tür beyaz kan hücresi), eozinofil, alveolar epitel hücre ve fibroblast olmak üzere β -glukan reseptör aktivitesi tanımlanmıştır. (Kougias ve ark, 2001; Brown ve Gordon, 2003; 2005). Dr Nicolas Di Luzio tarafından 1960 yılında tanımlanan

beta- glukan etkinliğini belirleyen faktörün molekül dizilişindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Rasmussen ve Seljelid, 1991; Abel G ve Czop JK, 1992). Beta- glukanlar ana kaynaklarından elde edilmiş biçimlerine göre yapıları farklılık göstermektedir. Biyolojik reaksiyonlardaki etkinlikleri de çözünebilirlik özelliği, molekül ağırlığı, kimyasal bağlarındaki dallanma şekilleri gibi faktörler etkili olmaktadır. Molekül ağırlıkları küçüldükçe, çözünebilirlikleri arttığı tespit edilmiştir. (Bobek ve Galbavy, 2001). Farklı çeşit β - glukanlardan aktivitesi en fazla olan ekmek mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) hücre duvarından elde edilmiş olan β -glukan özütüdür. Özellikle 1,3 ve 1,6 glikozidik kimyasal bağlı yapıda bulunan formu immünomodülatör olarak etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca retiküloendotelial sistem fonksiyonlarında ve hücre sayısında artışa neden olduğu gözlenmiştir (Suzuki ve ark, 1991; Kirmaz ve ark, 2005).

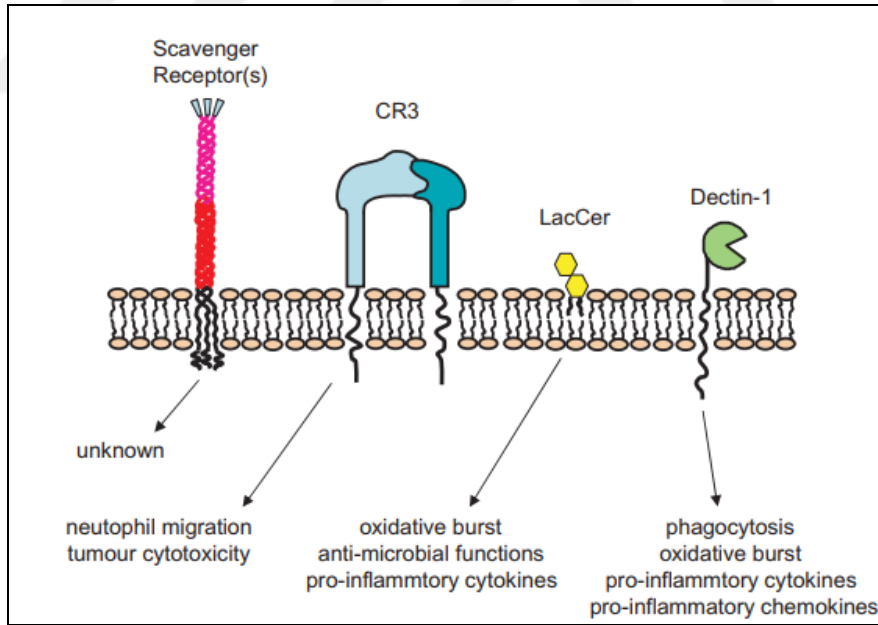


Şekil 4: Barsak duvarında β -glukanların makrofajlar tarafından tutulması ve aktive olan makrofajın diğer hücreleri uyarması (Rajasekar ve ark, (2008)’den modifiye edilmiştir.)

2.9.1. Beta – Glukanın Organizmadaki Etki Mekanizması

Beta- glukan ağız yoluyla alındıktan sonra ortalama 30 dakika içinde ince bağırsaktan emilir bununla birlikte bağırsak duvarında yer alan makrofajlar β - glukanla spesifik reseptörleriyle birleşerek hemen aktif hale gelirler (Bedirli ve ark, 2003).

Beta glukanların bilinen en belirgin özellikleri immün hücrelerin (granülosit, monosit, makrofaj ve dendritik hücre) fagositoz yeteneğini artırarak, immün hücrelerin sayıca artmalarını sitümüle ederek immün sistemin savunma fonksiyonunu artırıcı etkileri vardır. Beta glukanlar nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler, naturel killer (doğal öldürücü) hücreler ve T hücreler üzerinde yer alan PRR (pattern- recognition reseptör)'lerini tanıyarak bağlanır. Bu reseptörler şekil 3.6'da gösterdiği gibi dectin-1 reseptörü (daha çok makrofajlarda bulunur) , CR3(komplement reseptör, daha çok doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve nötrofillerde bulunur), TLR-2 (Toll benzeri reseptör-2) ve laktosileramid dir. Beta glukan reseptörlerinin immün sistem dışında bulunduğu diğer yapılar arasında; epitelyal hücreler, kollojen doku komponenti olan fibroblastlar, vasküler endotelyal hücreler, vücutta birçok metabolik faliyette önemli rol oyanayan ön hipofizde bulunmaktadır. Bu yüzden β -glukan reseptörleri vücutta geniş bir yayılım gösterdiği için β -glukanın organizmada bir çok yapıya etkisi olduğu bilinmektedir (Williams ve ark, 1996; Rice ve ark, 2005; Novak ve Vetvicka, 2008).



Şekil 5: β -glukan'ın omurgalıların hücre zarında bulunan glukan polimerlerini tanıyan reseptörler PRR (pattern recognition reseptör), scavenger reseptör(çöpçü reseptör), CR3 (kompleman reseptör), laktosileramid (LacCer), Dectin-1 reseptör. Brown ve Gordon (2005)'den modifiye edilmiştir.

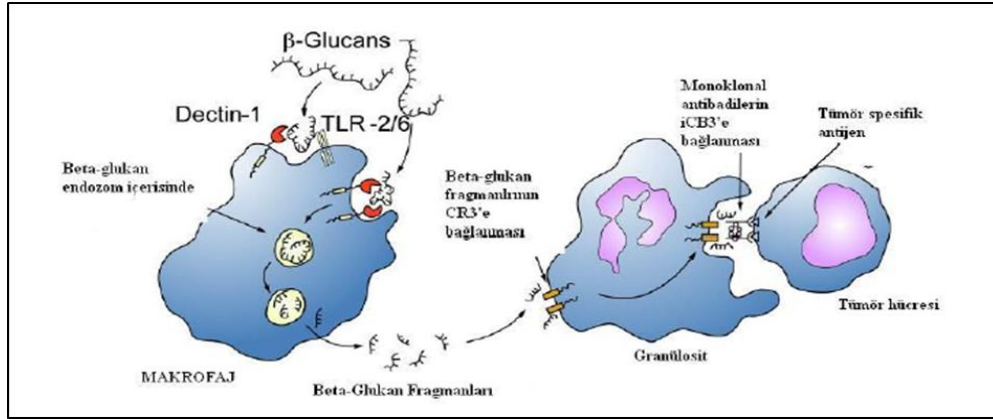
Beta glukanların hücre yüzey reseptörlerinin işlevleri incelendiğinde CR3 (kompleman reseptör) sitotoksikite ve fagositoz işlevinde rol aldığı gibi lökositlerin iltihaplı bölgeye göçüne de katkıda bulunur. CR3 organizmada bulunduğu yerler nötrofil, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlardır. (Brown ve ark, 2002). Ayrıca CR3 reseptörü'nün diğer bir fonksiyonu da düşük molekül ağırlıklı beta glukan polimerlerinin glomerular filtrasyon ile kandan temizlenerek uzaklaşmasını sağlamalarıdır. Molekül ağırlığı büyük olan beta glukan polimerlerinin ise karaciğerde metabolize edildiği bilinmektedir (Brown ve ark, 2002; Bedirli ve ark, 2003).

Laktosileramid reseptörleri lökosit üzerinde bulunurlar (Bedirli ve ark, 2003). Reseptörün bilindiği kadarıyla organizmadaki işlevi β - glukan ile bağlanması sonrasında NF-kB sinyal yolunun uyarılmasını sağlayarak bu uyarımın sonunda nötrofillerin antimikrobiyal fonksiyonlarında artış gözlenmiştir (Brown ve Gordon, 2005). Diğer hücre yüzey reseptörü olan dectin-1 reseptörü özellikle monosit, makrofaj ve nötrofiller üzerinde gözlenmiştir. Dectin-1 reseptörü β - glukan ile etkinleşmesi sonucunda hücrenin endositoz, fagositoz yeteneğini artırarak hücre içi oksidatif reaksiyonları da artıracak şekilde etkilemektedir. Toll-like reseptörü (TLR 2 ve TLR 6) ile scavenger (süpürücü) reseptörlerin özellikle (1-3) zincir üzerine (1-6) dallanma yapısına sahip β - glukan polimerlerini hücresel düzeyde tanıyarak immün sistemin regülasyonunda rol almaktadırlar (Brown ve ark, 2002; Hahn ve ark, 2003). Genel olarak β - glukan reseptörleri doğal immün cevapta rol oynayan hücrelerde bulunmakta olup bu hücrelerin fagositik, antimikrobiyal ve sitotoksik özelliklerini arttırmaktadırlar (Williams ve ark, 1996).

2.9.2. Beta Glukanın Biyolojik Fonksiyonları

Beta glukanın oral yolla alındığında gastrointestinal sistemden emilerek makrofaj, nötrofil ve doğal öldürücü (natural killers) hücrelerde bulunan reseptörlere bağlanarak immün sistemin uyarılmasında rol almaktadır. Örneğin oral uygulanan beta glukan sindirim sisteminden emildikten sonra alveoller makrofajların işlevini artırdıkları ve bağırsak mukozasında bulunan payer plağı adı verilen lenfatik yapılardan geçerek "Colony Stimulating Faktör"(CSF) ve diğer sitokinlerin salınımının artmasına neden olarak immün sistemi aktive ettikleri görülmektedir (Chihara, 1992; Zekovic ve ark, 2005; Şener ve ark, 2011). Yapılan diğer çalışmalarda ise beta glukanların temel etkilerinin makrofajların işlevini çoğaltmak olduğu, bu fonksiyonuda makrofajlarda fagositoz aktivitesini ve lizozomlarda bulunan

enzimlerin etkinliğinin artmasına sebep olarak oluşturdıkları gözlenmiştir. Bunun yanısıra organizmada immün sistemin yanıtını düzenleme fonksiyonunu nötrofillerde bulunan kompleman reseptör ailesine ait CR3'e bağlanarak fagositoz aktivitesini artırmak suretiyle, organizmanın viral, bakteriyel, parazitik enfeksiyonların gelişmesine karşı profeksi oluşturarak vücut direncinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Anti kansorejen etkisiyle de kanser oluşumunu ve gelişimini sınırlandırarak, tümör tedavisinde anti tümör tedaviye ek olarak beta glukan eklendiğinde tümörün gelişiminin baskılandığı gözlenmiştir (Vetvicka ve Yvin 2004 ; Jung ve ark, 2004; Kayali ve ark, 2005; Li ve ark, 2006; Karaduman, 2006). Beta glukanın antioksidan özelliği sıçanlarla yapılan bir çalışmada böbrek iskemi – reperfüzyon hasarında oral yolla verilen β - glukan gurubunda antioksidan enzim seviyesinin artarak, oksidan maddelerin azaldığı saptanmıştır (Bayrak ve ark, 2008). Beta glukanlar fibroblastlarda NF-1 aktivitesini artırarak kollejen doku sentezini uyardıkları ve prokollojen mRNA miktarını ve tip1 ile tip 3 kollojen seviyelerini artırarak yara iyileşmesinde rol oynadığı anlaşılmıştır (Wei ve ark, 2002). Beta glukanlar diabetes tedavisinde de kardiyovasküler sistem üzerinede oluşabilecek yan etkilerinin önlenmesinde yararlı olduğu bulunmuş, bunu da mevcut glikoz konsantrasyonunu düşürerek, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyon oluşmasını engelleyerek meydana getirdikleri anlaşılmıştır (Chen ve Raymond, 2008).



Şekil 6: β -glukanın, makrofajın CR3 reseptörlerine bağlanarak tümör hücresine karşı fagositoz özelliğini geliştirmesi (Chan ve ark, (2009)'den modifiye edilmiştir.)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan, ağırlıkları 250-300g arasında değişen toplam 32 adet Wistar türü albino türü sıçan kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Adnan Menderes Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2015 Tarih ve 64583101/2015/094 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Tüm hayvan deneyleri ADÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında Mart 2017 tarihinde yapılmıştır. Hayvanlar deney öncesi kafeslerde, 12 saatlik aydınlık- karanlık siklusu sağlanan kontrollü bir odada bulunmaları sağlandı. Standart rat yemi beslenmeleri ve suluktan su içmeleri sağlandı. Ortam uyumu sağlandıktan sonra tüm hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakılarak deney başlandı. Laboratuvar analizleri Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Histopatolojik incelemeler Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji – Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda uygulandı.

3.1.2. Deney Grupları

Deneysel Kolit oluşturulması için çalışmamızda Wistar albino türü sıçan kullanıldı. Bunun nedeni belirtilen dozlarda ve uygulama yönteminde literatürde Wistar albino türü sıçan hayvanlar ile yapılmış farklı çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmasıdır. Wistar albino sıçanlar üzerinde barsak hastalığı çalışmalarının sıklıkla gerçekleştirilmesi ve gerek makroskobik ve mikroskobik gerek biyokimyasal sonuçların bu modellerin doğru şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Mevcut çalışmamız doku üzerindeki hasar ve ilişkili olduğu diğer doku ve organlardaki deformasyon ve iyileşme sürecinin takibi olacağından hayvanlar farklı işlem gruplarına ayrıldı. Ağırlıkları 250-300g arasında değişen, toplam 32 Wistar Albino cinsi sıçan, Sham kontrol (n=8), TNBS grubu (n= 8), TNBS +3 grubu (n=8), TNBS+10 grubu (n=8), olmak üzere 4 deney grubuna ayrıldı:

1. Sham Kontrol Grubu: Sham Kontrol grubundaki hayvanlar, deney ve tedavi grupları için referans sağlayacak olan kontrol grubudur. Bu nedenle bu gruptaki sıçanlar diğer grupları

oluştururken olduğu gibi randomize şekilde kıyasız seçilmiş, kontrol, deney veya tedavi grubu olacağı rastgele tanımlanmıştır. Herhangi bir grubun üyesi olan sıçanların herhangi bir farklılığı, patolojisi veya anormalitesinin olmadığı deney öncesinde deney hayvanları laboratuvarı tarafından saptanmıştır. Bu grup hayvanların beslenmeleri, hareket alanları ve aydınlık/karanlık düzenleri diğer gruplar ile aynı şekildedir. Beslenmeleri standart sıçan yemi ile ad libitum şeklinde gerçekleşmiş, içtikleri su günlük yinelenerek katkısız olarak çeşme suyu şeklinde verilmiştir. Oda koşulları deney hayvanlarına uygun sıcaklık ve nemde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık prensibine göre organize edilmiştir. Herhangi bir stres yaratıcı koşul ile karşılaştırılmamışlar, açlık, korku, susuzluk, aşırı nem azlığı/fazlalığı, sıcaklık azlığı/fazlalığı, işlem harici insan teması gibi girişimlerden kaçınılmıştır. Her türlü girişim deney hayvanı kullanımı sertifikasına sahip yetkili personel tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu gruptaki hayvanlar, diğer gruplardaki hayvanlarda olduğu gibi kolite maruz bırakılmamıştır. Kanül vasıtası ile rektal olarak serum fizyolojik verilmiştir. Bu işlemin yaratacağı olası farklılıkların önüne geçilmesi için uygulanan bu işlem anestezi altında yapılmıştır. Anestezik elemanlar olarak ketamin-ksilazin kullanılmış olup, anestezi etkisi geçtikten sonra kayıpsız şekilde grup içerisindeki sıçanlar deneyin sonlandırılmasına dek yaşamlarına devam etmişlerdir. Kullanılan anestezi dozu 75 mg/kg Ketamin ve 8 mg/kg dozunda Ksilazin şeklindedir. Deneyin sonlandırılması ve gerekli dokuların alınması için de Ketamin-Ksilazin anestezisi kullanılmıştır.

2. TNBS Grubu: TNBS grubundaki hayvanlar, deney grubu olup kontrol ve tedavi grupları ile kıyaslanacak olan gruptur. Bu nedenle bu gruptaki sıçanlar diğer grupları oluştururken olduğu gibi randomize şekilde kıyasız seçilmiş, kontrol, deney veya tedavi grubu olacağı rastgele tanımlanmıştır. Herhangi bir grubun üyesi olan sıçanların herhangi bir farklılığı, patolojisi veya anormalitesinin olmadığı deney öncesinde deney hayvanları laboratuvarı tarafından saptanmıştır. Bu grup hayvanların beslenmeleri, hareket alanları ve aydınlık/karanlık düzenleri diğer gruplar ile aynı şekildedir. Beslenmeleri standart sıçan yemi ile ad libitum şeklinde gerçekleşmiş, içtikleri su günlük yinelenerek katkısız olarak çeşme suyu şeklinde verilmiştir. Oda koşulları deney hayvanlarına uygun sıcaklık ve nemde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık prensibine göre organize edilmiştir. Herhangi bir stres yaratıcı koşul ile karşılaştırılmamışlar, açlık, korku, susuzluk, aşırı nem azlığı/fazlalığı, sıcaklık azlığı/fazlalığı, işlem harici insan teması gibi girişimlerden kaçınılmıştır. Her türlü girişim, deney hayvanı kullanımı sertifikasına sahip yetkili personel tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu gruptaki hayvanlar, TNBS kimyasalına maruz bırakılarak deneysel kolit oluşturulmuştur.

Deneyisel kolit oluşurulmasından önce veya sonra bu grup hayvanlarına herhangi bir tedavi edici ajan verilmemiştir. Kanül vasıtası ile %37 Etanolde çözünmüş 25mg TNBS rektal olarak deney grubuna verilmiştir. Bu işlem anestezi altında yapılmıştır. Anestezik elemanlar olarak ketamin-ksilazin kullanılmış olup, anestezi etkisi geçtikten sonra kayıpsız şekilde grup içerisindeki sıçanlar deneyin sonlandırılmasına dek yaşamlarına devam etmişlerdir. Kullanılan anestezi dozu 75 mg/kg Ketamin ve 8 mg/kg dozunda Ksilazin şeklinedir. Deneyin sonlandırılması ve gerekli dokuların alınması için de Ketamin-Ksilazin anestezisi kullanılmıştır.

3. TNBS +3 Günlük Beta Glukan (BG 1) Grubu: TNBS +3 günlük beta glukan (BG 1) grubundaki hayvanlar, tedavi gruplarından birisi olup, deney grubuna uygulanan deneyisel kolit üzerine tedavi edici ajanların olumlu sonuç verip vermediğini araştırmamıza imkan sağlamaktadır. Bu nedenle bu gruptaki sıçanlar diğer grupları oluştururken olduğu gibi randomize şekilde kıyaslı seçilmiş, kontrol, deney veya tedavi grubu olacağı rastgele tanımlanmıştır. Herhangi bir grubun üyesi olan sıçanların herhangi bir farklılığı, patolojisi veya anormalitesinin olmadığı deney öncesinde deney hayvanları laboratuvarı tarafından saptanmıştır. Bu grup hayvanların beslenmeleri, hareket alanları ve aydınlık/karanlık düzenleri diğer gruplar ile aynı şekildedir. Beslenmeleri standart sıçan yemi ile ad libitum şeklinde gerçekleşmiş, içtikleri su günlük yinelenerek katkısız olarak eşme suyu şeklinde verilmiştir. Oda koşulları deney hayvanlarına uygun sıcaklık ve nemde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık prensibine göre organize edilmiştir. Herhangi bir stres yaratıcı koşul ile karşılaştırılmamışlar, açlık, korku, susuzluk, aşırı nem azlığı/fazlalığı, sıcaklık azlığı/fazlalığı, işlem harici insan teması gibi girişimlerden kaçınılmıştır. Her türlü girişim, deney hayvanı kullanımı sertifikasına sahip yetkili personel tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu gruptaki hayvanlar, TNBS kimyasalına maruz bırakılarak deneyisel kolit oluşturulmuştur. Deneyisel kolit oluşurulmadan önce herhangi bir tedavi edici ajan verilmemiş olup, deneyisel kolit uygulandıktan sonraki 3 gün boyunca bu grup hayvanlarına 100 mg/kg dozunda beta glukan gavaj yoluyla intragastrik olarak verilmiştir. Kolit uygulaması için kanül vasıtası ile %37 Etanolde çözünmüş 25 mg TNBS rektal olarak bu gruba verilmiştir. Bu işlem anestezi altında yapılmıştır. Anestezik elemanlar olarak ketamin-ksilazin kullanılmış olup, anestezi etkisi geçtikten sonra kayıpsız şekilde grup içerisindeki sıçanlar deneyin sonlandırılmasına dek yaşamlarına devam etmişlerdir. Kullanılan anestezi dozu 75 mg/kg Ketamin ve 8 mg/kg dozunda Ksilazin şeklinedir. Deneyin sonlandırılması ve gerekli dokuların alınması için de Ketamin-Ksilazin anestezisi kullanılmıştır.

4. TNBS + 10 Günlük Beta Glukan (BG2) Grubu: TNBS +10 günlük beta glukan (BG 2) grubundaki hayvanlar, uzun süreli tedavi grubu olup, deney grubuna uygulanan deneysel kolit üzerine tedavi edici ajanların olumlu sonuç verip vermediğini araştırmamıza imkan sağlamaktadır. Diğer tedavi grubunda olduğu gibi deneysel kolit sonrasında uygulanan tedavi edici ajana ilave olarak deneysel kolit oluşturulmadan önce 7 gün süresince tedavi edici ajan verilmeye devam edilmiştir. Gruptaki sıçanlar diğer grupları oluştururken olduğu gibi randomize şekilde kıyasız seçilmiş, kontrol, deney veya tedavi grubu olacağı rastgele tanımlanmıştır. Herhangi bir grubun üyesi olan sıçanların herhangi bir farklılığı, patolojisi veya anormalitesinin olmadığı deney öncesinde deney hayvanları laboratuvarı tarafından saptanmıştır. Bu grup hayvanların beslenmeleri, hareket alanları ve aydınlık/karanlık düzenleri diğer gruplar ile aynı şekildedir. Beslenmeleri standart sıçan yemi ile ad libitum şeklinde gerçekleşmiş, içtikleri su günlük yinelenerek katkısız olarak çeşme suyu şeklinde verilmiştir. Oda koşulları deney hayvanlarına uygun sıcaklık ve nemde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık prensibine göre organize edilmiştir. Herhangi bir stres yaratıcı koşul ile karşılaştırılmamışlar, açlık, korku, susuzluk, aşırı nem azlığı/fazlalığı, sıcaklık azlığı/fazlalığı, işlem harici insan teması gibi girişimlerden kaçınılmıştır. Her türlü girişim, deney hayvanı kullanımı sertifikasına sahip yetkili personel tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu gruptaki hayvanlar, TNBS kimyasalına maruz bırakılarak deneysel kolit oluşturulmuştur. Deneysel kolit oluşturulmadan önce 100 mg/kg dozda beta glukan 7 gün süresince gavaj yoluyla intragastrik olarak verilmiş olup, deneysel kolit uygulandıktan sonraki 3 gün boyunca da bu grup hayvanlarına 100 mg/kg dozunda beta glukan gavaj yoluyla intragastrik olarak verilmiştir. Kolit uygulaması için kanül vasıtası ile %37 Etanolde çözünmüş 25 mg TNBS rektal olarak bu gruba verilmiştir. Bu işlem anestezi altında yapılmıştır. Anestezik elemanlar olarak ketamin-ksilazin kullanılmış olup, anestezi etkisi geçtikten sonra kayıpsız şekilde grup içindeki sıçanlar deneyin sonlandırılmasına dek yaşamlarına devam etmişlerdir. Kullanılan anestezi dozu 75 mg/kg Ketamin ve 8 mg/kg dozunda Ksilazin şeklindedir. Deneyin sonlandırılması ve gerekli dokuların alınması için de Ketamin-Ksilazin anestezisi kullanılmıştır.

3.1.3. Kolit Oluşturma

TNBS ile kolit oluşturulacak hayvanlar, uygulama yapılmadan yaklaşık 24 saat önce aç bırakıldı. Çalışma günü hayvanların bağırsakları boşaltıldı. Bağırsak boşaltma işlemi, hayvanın kuyruğundan tutulmak suretiyle defekasyon refleksini uyarmak amacıyla arka ayakları üzerinde zıplaması sağlanarak yapıldı. Her hayvan yaklaşık 20 dk bu işleme tabi tutuldu. Ketamin (75 mg/kg) ve Ksilazin (8 mg/kg) anestezi altında, 0,8 ml TNBS (%37'lik etanol içinde çözünmüş 25 mg 2,4,6 - trinitrobenzen sülfonikası) bir polietilen kanül aracılığıyla anal orifisten 8 cm içeriye girilmek suretiyle verildi. Kolit oluşumu sonrasında sıçanlar bir süre daha baş aşağı pozisyonda tutuldu. Sham grubu hayvanlarada aynı işlemler yapıldı. TNBS yerine serum fizyolojik verildi.

Ratların sakrifiye edilmesi dekapitasyon işlemi ile gerçekleştirildikten sonra anüsten içeriye doğru kolonun son 10 cm'lik segmenti çıkartıldı. Kolon segmenti longitudinal olarak açılarak serum fizyolojik ile yıkandı, segmentin yarısı histopatolojik inceleme yapılması amacıyla direkt formal solüsyonuna kondu, kolon segmentinin diğer yarısı biyokimya çalışmalarında kullanılmak üzere -80°C'ye konuldu. Dokuların biyokimyasal analizinde, myeloperoksidaz (MPO), malonildialdehid (MDA), katalaz (CAT), ve glutatyon (GSH) düzeyleri incelendi.

3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kitler

Analizler esnasında kimyasal madde ve kit olarak aşağıdaki malzemeler kullanılmıştır.

1. TNBS (SIGMA,P2297)
2. NaCl (sodyum klorür) (Merck, 6400)
3. Etanol absolute (Sigma, 32221)
4. Ketamin (Alfasan international B.V. Holland)
5. Ksilazin (Alfazyne %2 Alfasan Holland)
6. Beta Glukan 100mg
7. Fosfat Tampona (PBS)
8. MDA Kiti (Lipid Peroxidation Colorimetric / Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catolog # K762-100)

9. MPO Kiti (Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog # K744-100)
10. GSH Kiti (Glutathione activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catolog # K762-100)
11. CAT Kiti (Catalase activity Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catolog # K773-100)

3.1.5. Kullanılan Cihazlar

Analizler esnasında Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma labratuarında bulunan aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

1. Santrifüj (Hettich Zentrifügen Mikro 200R UK, San Bio Medikal)
2. Santrifüj (Hettich Zentrifügen Rotina 420)
3. Vorteks (Labnet International Inc. Edison NJ, USA)
4. Hassas terazi (SARTORIUS AG BP 610, GERMANY)
5. Derin Dondurucu (-80) (SANYO MDF U5186S, JAPAN)
6. Ultra saf su cihazı (SS 200 Şimşek Lab. ANKARA)
7. Elisa Okuyucu (Diagnostic Automation, Inc. DAR800)
8. Otomatik Plate Yıkayıcı (Plate Washer DAS)
9. İnkübasyon Cihazı (Microtec.Type Ak 120, Infors Ag Switzerland)
10. Homojenizasyon cihazı (Ultra – Turrax T8 IKA- Werke SİGMA- ALDRICH)

3.2. Yöntem

3.2.1.Biyokimyasal Analiz

3.2.1.1. Dokuların Homojenizasyonu

Kontrol ve deney gruplarında kullanılan sıçanların barsak dokuları çıkarıldı. Barsak çıkarılması işlemi tüm gruplar ve hayvanlarda aynı anatomik bölgelerin alınması şeklinde gerçekleştirildi. Barsak dokusunun işleme alınan kısmı ileumun distalinden itibaren 10 cm

uzunluğundaki kolon parçaları şeklindedir. Dokular tartılarak homojenize işlemi yapılacak (Ultra Turrax, IKA-WERKE, Germany) cihazı ile ayrı ayrı homojenize edildi. Dokular fosfat tamponu içinde (PBS; phosphate buffer saline; 50 mM pH 7,4) homojenize edilerek doku glutatyon (GSH) aktivitesi, malondialdehit (MDA), myeloperoksidaz (MPO) ve katalaz (CAT) aktivitesinin ölçülmesi amacıyla uygulanan işlemlerden sonra doku homojenatları daha sonra vortekslendi ve santrifüj edildi (15000 rpm; 15 dk; 4°C) ve süpernatantlar analiz için -80°C’de muhafaza edildi.

3.2.1.2. Dokuda Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü

MPO ölçümünde kullanılan kit (Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, Bio Vision, K744-100)

Myeloperoksidaz nötrofillerin azurofilik granüllerinde depo edilen lizozomal bir enzim olup nötrofiller tarafından eksprese edilen peroksidazdır. H₂O₂ ve klordan (HCIO) oluşmasını sağlar. MPO aynı zamanda oksitleyici ajan olarak H₂O₂’yi kullanarak tirozini tirozil radikaline dönüştürür. MPO deney kitinde H₂O₂ ve Cl⁻’den üretilen HCIO taurin ile reaksiyona girmesi sonucu taurin kloramin oluşturur, taurin kloraminde TNB probe ile rengi elimine etmek için reaksiyona girer. (λ = 412nm)

Saptama Limiti: 0.05 nmol/ well

Deneyin Yapılışı: 1-50 ml doku süpernatı 96 kuyucuğa, 5-10 ml pozitif kontrol da pozitif kontrol kuyucuklarına aktarılır ve volüm 50 µl olacak şekilde MPO tampon ile tamamlanır. 50 µl reaksiyon mix’i her kuyucuğa konur ve karıştırılır. 25°C ‘de 30-120 dk. İnkübe edilip tüm kuyucuklara 2µl stop mix eklenir. Tekrar inkübe edilerek (10 dk) 50 µl TNB ilave edilir. Okunması 412nm’de yapılır.

3.2.1.3. Doku Malondialdehid (MDA) ölçümü

Lipid peroxidation Colorimetric/Fluometric Assay Kit (BioVision, K739-100, USA) kullanılarak yapıldı. Deneyin uygulandığı güne kadar -20 °C’de muhafaza edildi.

Oksidatif stres sonucu lipid peroksidasyonu meydana gelir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehid (MDA), lipid peroksidasyonunun iyi bir göstergesidir. Vücutta serum ve dokularda bulunan MDA, tiyobarbitürik asit (TBA) ile asit ortamda ve

yüksek ısıda reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda absorpsiyon piki veren MDA- TBA ürünü oluşturur.

Saptama Limiti: 1 nmol/well

TBA Hazırlanması: 250 mg TBA 7,5 ml glasiyel asetik asit içinde çözündürülerek iyice homojenize olana kadar karıştırıldı. Toplam hacim 25 ml olacak şekilde distile su ilave edildi. Karışımın iyice karışması sağlanarak aynı gün çalışıldı.

MDA Standardının Hazırlanması: İlk olarak 0,1 M MDA standardı hazırlandı: 10 uL MDA standardı 407 uL distile su ile sulandırıldı. 0,1 M standarttan 20uL alındı ve 980 uL distile su ile karıştırılarak 2mM MDA standardı hazırlandı. Bu standarttan kalibrasyon için ayrılan kuyucuklara sırasıyla 0,2,4,6,8,10 uL pipetlenerek her bir kuyucuğun son hacmi 200uL olacak şekilde distile su eklendi. Bu şekilde, 0,4,8,12,16 ve 20 nmol MDA standartları oluşturulmuş oldu.

Deneyin Uygulanması: Deney için kapaklı cam tüpler kullanıldı. Her bir cam tüpe 200uL doku süpernatantı eklenerek üzerine 600uL TBA solüsyonu ilave edildi, 95⁰C’de 1 saat inkübasyonu sağlandı. Buzlu suda aniden soğutulularak 200uL her bir örnekten alındıktan sonra mikropalak üzerinde bulunan örnek kuyucuklara taşındı. Absorbanslar 532 nm dalga boyunda ELİSA plak okuyucuda okundu ve standartlar kullanılarak kalibrasyon grafiği çizildi ve sonuçlar hesaplandı.

3.2.1.4. Dokuda Katalaz (CAT) aktivitesi ölçümü

Katalaz (CAT) kiti (Catalase Activity Colorimetric /Fluorometric Assay Kit, BioVision, K773-100) kullanılmıştır. Kit deneyin uygulanacağı güne kadar + 4 ⁰C’de saklandı.

Katalaz bütün organizmalarda bulunan çok değerli bir antioksidan enzimdir. En önemli görevi hücrelerde oluşan hidrojen peroksiti oksijen ve suya katilizlemektir. Katalaz enziminin aktivitesi, ortamdaki hidrojen peroksit miktarının artması ile doğru orantılı olarak artar. Bu deneyde hidrojen peroksit verilerek katalazın hidrojen peroksiti substrat olarak kullanıp katalizlemesi izlenir. Katalizlenen hidrojen peroksit miktarı ile katalaz arasında doğrudan ilişki vardır.

Saptama Limiti: 1uU/well

Deneyin Yapılışı: Kör ve standart hariç tüm kuyucuklara 78uL doku süpernatantı konduktan sonra, yeni hazırlanmış 12uL 1 mM H₂O₂ örnek kuyucuklara ilave edilerek 25⁰C’de 30 dk inkübe edildi. Sonraki basamağa geçmeden 10 uL stop solüsyonu eklendi. Tüm kuyucuklara reaksiyon karışımından (46 uL assay buffer, 2 uL oxired prop, 2 uL HRP solüsyon) 50 uL eklenerek 25⁰C’de 10 dk beklendi. ELİSA plak okuyucuda 570 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

3.2.1.5. Dokuda Gulutasyon (GSH) aktivitesi ölçümü

GSHPx- Kiti (Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, K762-100) kullanılarak yapıldı. Deneyin uygulanacağı güne kadar -20 ⁰C’de saklandı. Glutasyon birçok hücrede yer alan metabolizmada önemli rol oynayan bir proteindir. Okside GSH’nun hücrede glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi ile redükte glutatyona dönüşmesi sırasında tüketilen NADPH miktarı ile GSH-Px doğru orantılıdır. NADPH ‘daki azalma 340 nm’de okundu.

Saptama limiti: 0,5 nmol/well

NADPH Standardı: 40 mM NADPH solüsyonu için 0,5 ml dH₂O liyofilize NADPH ile karıştırılır.

Deneyin Uygulanışı: 50 uL doku süpernatantı kör ve standart kuyucuklar hariç tüm kuyucuklara taşındıktan sonra 40 uL reaksiyon karışımı (33 uL deney tamponu, 3 uL 40 mM NADPH solüsyonu, 2 uL GR, 2 uL GSH solüsyonu) ilave edildi.

Süpernatanttaki mevcut okside glutasyonu yok etmek için 15 dk inkübe edildikten sonra 10 uL H₂O₂ ilave edilerek absorbanslar mikropalak okuyucuda belirlendi. Sonuçlar nmol/ gram olark ifade edildi.

3.3. Histolojik Analiz

Barsak analizleri %10’luk nötral formaldehid solüsyonunda 4⁰C’de 24 saat boyunca fikse edildi. Numuneler daha sonra rutin histolojik prosüdürde yapılan işlemlere (etonelde dehidrasyon ve xylene’de temizleme) tabi tutularak parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki numuneler, bir mikrotomla (Leica RM 2135) randomize biçimde 5- µm’lik dilimlere ayrıldı. Bu dilimler, haematoxylin- eosin ile boyandıktan sonra entellan ile inkübe

edildi. Fotograflar, Olympus BX51 microscopa monte edilmiş bir Olympus DP20 Digital kamera ile kaydedildi.

TNBS ile oluşturulan kolitin dokularda hasar düzeyini belirlemek için histolojik derecelendirme skalası kullanıldı. Bağırsakta değerlendirilen parametreler, doku hasarı/nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal ödem ve mukozal hemorajisi (Gue ve ark, 1997; Gonzalez ve ark, 1999). Her parametre, değişikliklerin derecesine göre 0 ile 3 arasında derecelendirildi. Doku numunelerinin mikroskopik skorlanması grupların içeriğini bilmeyen bir gözlemci tarafından gerçekleştirildi.

3.3.1. Makroskopik Skorlama

Makroskopik skorlama, tablo 4'deki kriterlere göre yapıldı.

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

Kolit Skoru	Gözle Görülen Morfoloji
0	Makroskopik değişiklik yok
1	Sadece mukozal eritem mevcut
2	Hafif mukozal ödem, yüzeysel kanama ya da küçük erozyon
3	Orta derece ödem, kanayan ülserler ya da erozyonlar
4	Ciddi ülserasyon, erozyonlar, ödem

3.3.2. Histolojik (Mikroskopik) Skorlama

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

Tablo 5: Kolon mukozasının mikroskopik skarlama kriterleri (Gonzalez ve ark (1999); Gue ve ark (1997)'den modifiye edilmiştir.)

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

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda GraphPad Prism 6 paket programı ile değerlendirilmiştir. Kolmogorov Simirnov testi aracılığıyla nicel verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Grupların arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde gastirik gavaj yoluyla uygulanan β -glukan'nın sıçan barsağında tedavi edici etkisi incelenmiştir.

Tablo 6: Doku MPO, MDA, GSH, CAT seviyeleri ve histoloji skorundaki değişiklikler

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

		Sham	TNBS	TNBS +3	TNBS + 10
Histoloji Skoru	Nekroz	0	3	0	0
	İnflamasyon	0	3	2	1
	Ödem	0	2	2	1
	Hemoraji	0	2	2	0
GSH nmol/mg		(16.58 $\pm$ 0.9294) ^b	(9.304 $\pm$ 0.3836)	(11.46 $\pm$ 0.6664) ^a	(12.24 $\pm$ 0.4989) ^b
MDA nmol/g		(239.5 $\pm$ 6.959) ^a	(265.6 $\pm$ 4.512)	(252.3 $\pm$ 4.225) ^a	(238.4 $\pm$ 4.861) ^a
Katalaz mU/ml		(4.540 $\pm$ 0.2348)	(4.116 $\pm$ 0.3381)	(3.918 $\pm$ 0.2618)	(3.763 $\pm$ 0.2244)
MPO U/g		(10.13 $\pm$ 0.5045) ^b	(13.68 $\pm$ 0.4157)	(12.13 $\pm$ 0.5676) ^a	(11.39 $\pm$ 0.4712) ^a

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal analizlerin gerçekleştirilmesi için homojenize edilmiş kolon dokulardan alınan örnekler uygun tamponlarda işleme alınarak, biyokimyasal kitler aracılığı ile enzim miktar ve aktivite değerleri saptanmıştır.

Biyokimyasal analizde doku **MPO düzeyleri** en yüksek TNBS grubunda (13.68 $\pm$ 0.4157) olup, Sham grubuna (10.13 $\pm$ 0.5045)^b göre anlamlı seviyede artmıştır ($P < 0,001$). TNBS +3 (12.13 $\pm$ 0.5676)^a ve TNBS +10 (11.39 $\pm$ 0.4712)^a gruplarında da MPO düzeyleri artış göstermesine karşın, tedavi gruplarında MPO düzeyleri TNBS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0,05$). Bu sonuçlar BG'nin anlamlı düzeyde MPO oluşumunu azalttığını göstermektedir. Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında TNBS +3 grubu TNBS+ 10 grubuna göre artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P > 0,05$, Tablo 6).

Doku **MDA değerleri** TNBS grubunda (265.6 ± 4.512), Sham grubuna (239.5 ± 6.959)^a kıyasla anlamlı seviyede artmıştır ($P < 0,05$). Tedavi gruplarında TNBS+3 (252.3 ± 4.225)^a ve TNBS+ 10 (238.4 ± 4.861)^a ise her ikisinde de TNBS grubuna göre azalma gözlenmiş olup TNBS +10 grubunda daha fazla miktarda gerçekleşmiştir. Tedavi gurupları kendi aralarında kıyaslandığında TNBS+10 grubunda TNBS+3 grubuna göre daha fazla azalma gözlenmekte olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0,05$, Tablo 6)).

Doku **GSH değerleri** en yüksek değer Sham grubunda (16.58 ± 0.9294)^b gözlenmiştir. Bu değer TNBS grubundan (9.304 ± 0.3836) anlamlı şekilde yüksektir ($P < 0,001$). Tedavi gruplarından TNBS+3 (11.46 ± 0.6664)^a ve TNBS+10 (12.24 ± 0.4989)^b grupları TNBS grubuna (9.304 ± 0.3836) göre anlamlı düzeyde yüksektir. Tedavi gruplarından TNBS+10 grubunun istatistiksel anlamlılığı TNBS+3 grubundan daha fazladır.

Tedavi grupları kendi arasında kıyaslandığında TNBS+3 ve TNBS+10 arasında, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artış saptanmamıştır ($P > 0,05$, Tablo 6).

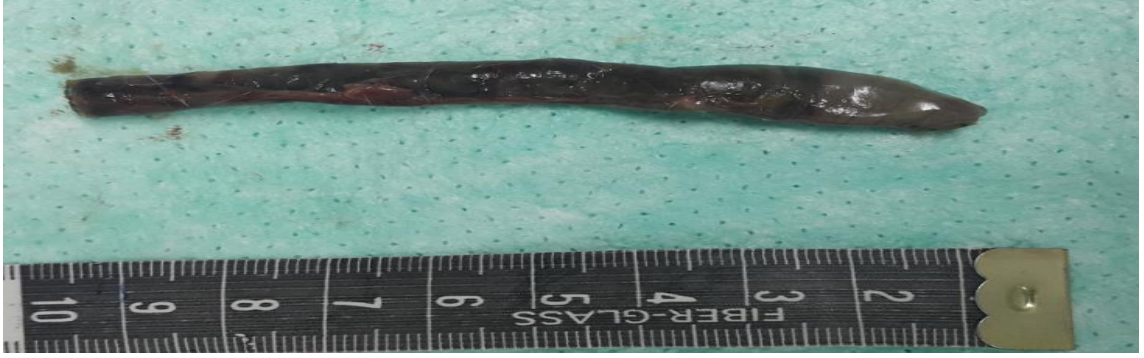
Doku **Katalaz değerleri** Sham grubunda ($4,54 \pm 0,235$), TNBS grubunda ($4,116 \pm 0,338$)^a, TNBS+3 grubunda ($3,918 \pm 0,262$)^a ve TNBS+ 10 ($3,763 \pm 0,224$)^a ise şeklinde bulunmuştur. Sham grubundaki değerler kolit ve tedavi gruplarına kıyasla daha yüksek bulunsa da anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ($P > 0,05$, Tablo 6) .

4.2.Makroskobik Skorlama

Kontrol ve deney grubu hayvanlarda kolon mukozasının makroskobik skorlaması Tablo 4'deki kriterler esas alınarak yapıldı.



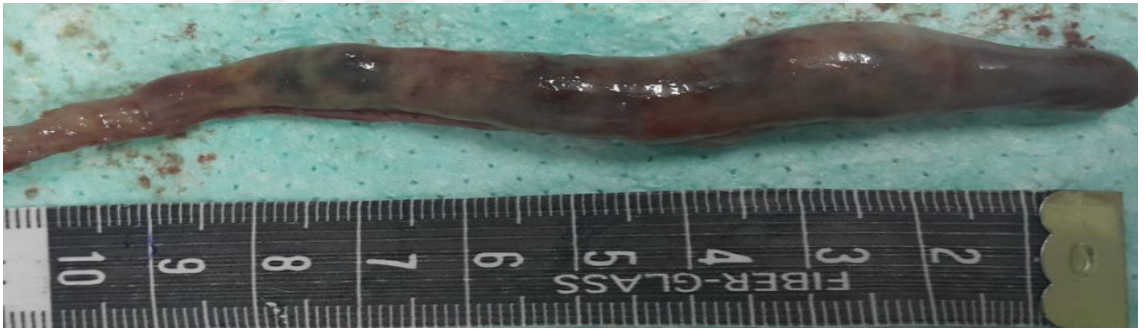
Resim 1: Kontrol Grubundan Alınan Makroskobik Kolon Örnekleri



Resim 2: Kolit Grubundan Alınan Makroskopik Kolon Örnekleri



Resim 3: Kolit+3 Grubundan Alınan Makroskopik Kolon Örnekleri



Resim 4: Kolit+10 Grubundan Alınan Makroskopik Kolon Örnekleri

4.3. Histolojik Bulgular

4.3.1. Histolojik (Mikroskopik) Skorlama

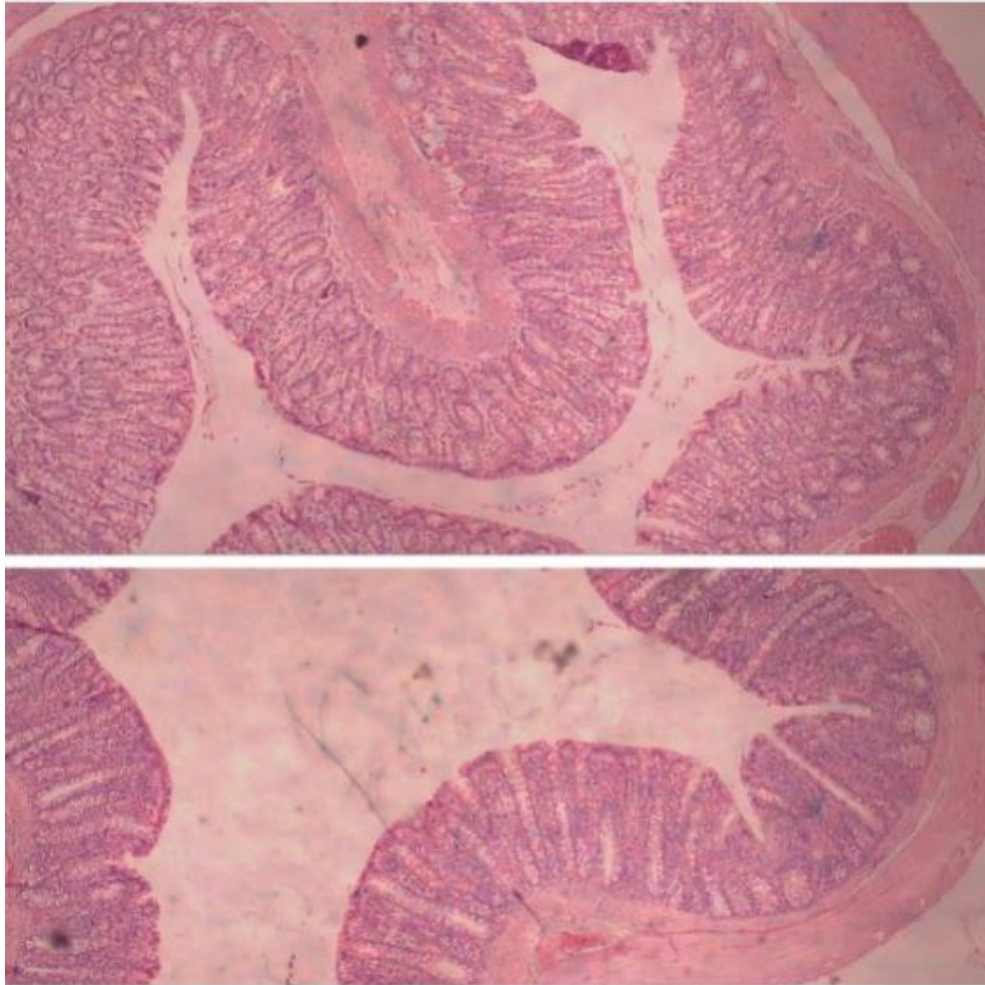
Histolojik skorlama Tablo 5’de verilen kriterler esas alınarak yapıldı. Kolit oluşturulmadan önce 7 günlük profilaktik doz olarak verilen BG gastrik gavajla 100 mg /kg/gün dozunda ve kolit oluşturulduktan sonra 3 gün boyunca gastrik gavajla uygulanan (TNBS+10) grubu, kolit oluşturulduktan sonra 3 gün boyunca BG gastrik gavajla (TNBS+3) grubunun mikroskopi skorları üzerindeki etkisi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 7: Histolojik (mikroskopik) Skorlama (Ortalama)

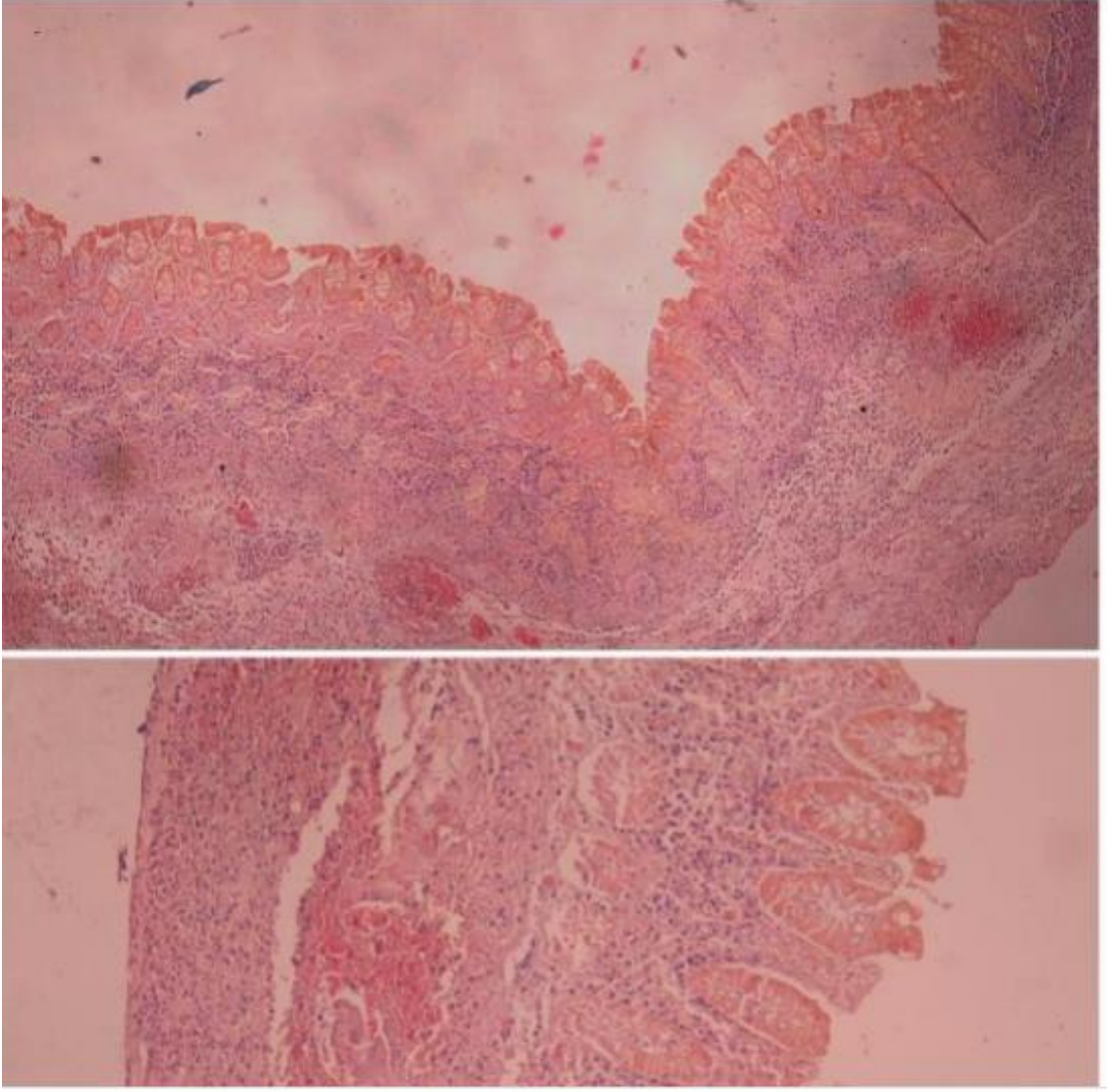
	Mukozal Hasar/Nekroz	İnflamasyon	Ödem	Hemoraji
Sham Kontrol	0	0	0	0
TNBS	3	3	2	2
TNBS+3 BG	0	2	2	2
TNBS+10 BG	0	1	1	0

Sham-kontrol grubunda herhangi bir hasar görülmezken, TNBS grubunda şiddetli derecede (3) mukozal hasar, inflamasyon ve orta şiddetli (2) ödem ve hemoraji gözlenmiştir. TNBS+3 grubunda orta dereceli (2) inflamasyon, ödem ve hemorajik odaklar izlenmektedir. TNBS+10 grubunda ise mukozal harabiyet ve hemoraji bulgusuna rastlanmazken, hafif dereceli (1) inflamasyon ve ödem izlenmektedir.

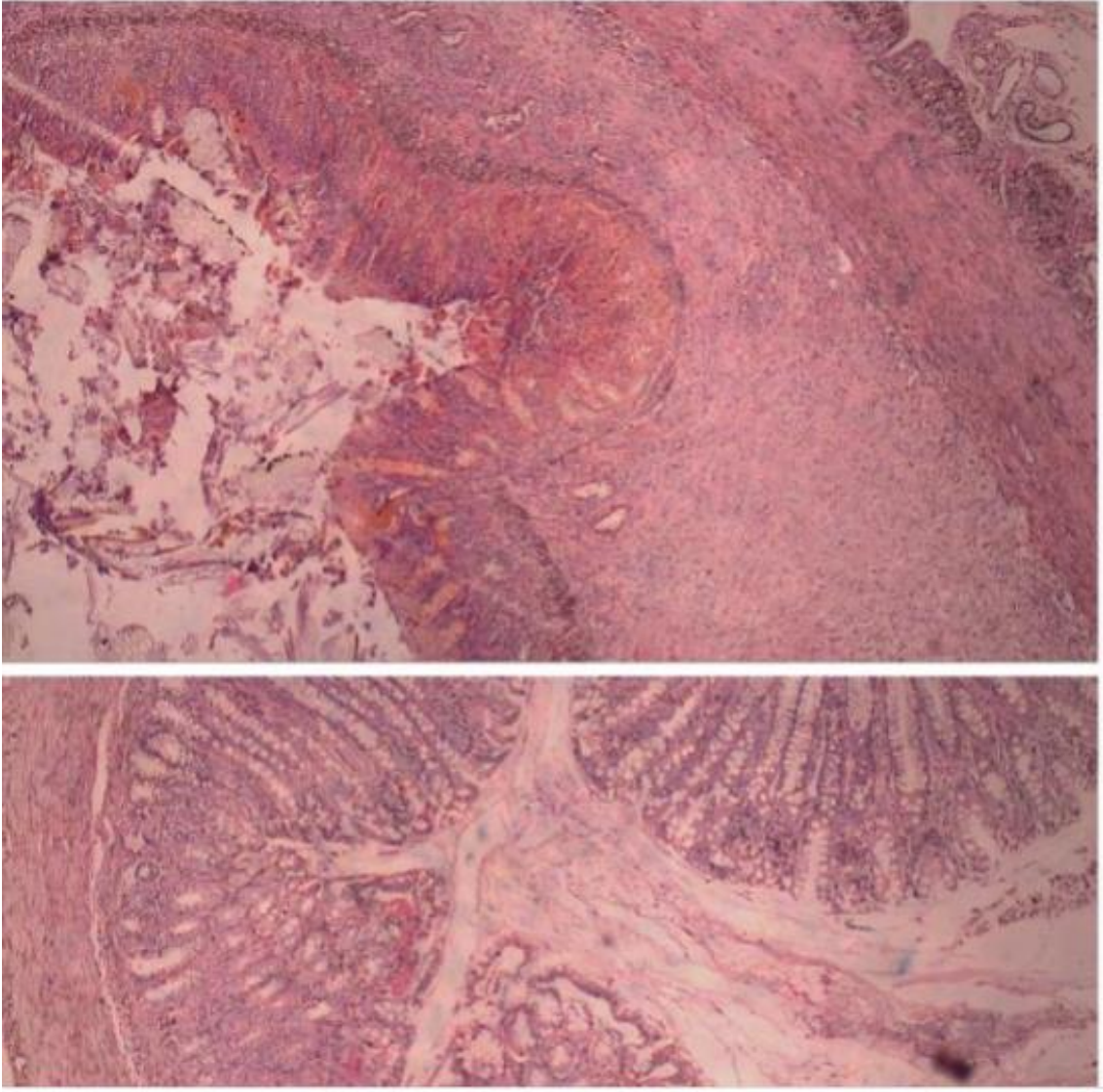
4.4. Histolojik Sonuçlar



Resim 5: Sham kontrol grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri(10X-40X).

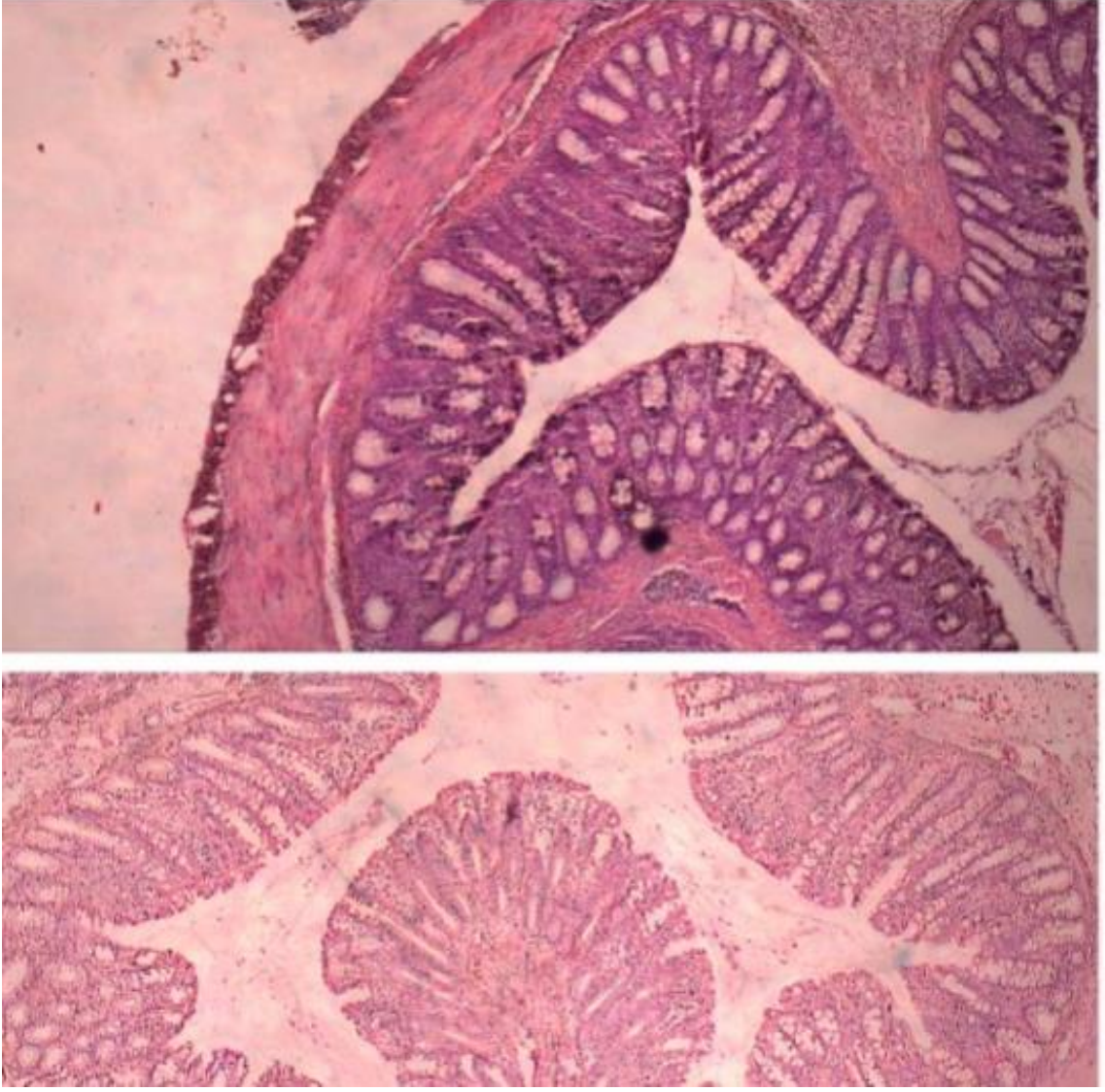


Resim 6: TNBS grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (10X-40X). Mukozal epitel doku hasardan dolayı silinmiş, yoğun lökosit infiltrasyonu mukozal (lamina propria) ve daha derin dokularda izlendi. Submukozaya uzanan mukozal ülserasyon ve hemorajik alanlar, submukozada yoğun lökosit infiltrasyonu görülmektedir.



Resim 7: TNBS-BG+3 grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (10X-40X)

Mukozal ve submukozal yapılarda iyileşme gözlenmiş olup epitelizasyon ve rejenere olmuş ülserasyon alanları izlenmektedir.



Resim 8: TNBS-BG+10 grubuna ait dokunun histopatolojik özellikleri (10X-40X) Mukozal epitel bütünlüğü korunmuş olup hemorajik alan görülmemektedir. Sham kontrol grubuna histolojik olarak en yakın grup olarak izlenmiştir.

5. TARTIŞMA

İnflamatuar barsak hastalığı; ÜK ve CH'nı kapsayan kesin etyolojisi bilinmemesine rağmen, genetik, çevresel mikrobiyal ve immün faktörlerin katkıda bulunduğu gastrointestinal sistemde kronik değişikliklere neden olan bir hastalık grubudur (Martin ve ark, 2006). İnflamatuar barsak hastalığının patogenizinde önemli bir etken olarak epitel bariyerin bozulması olarak bildirilmektedir. İntestinal bariyeri geçmemesi gereken immünojenik olan maddeler monosit, nötrofil ve makrofajlar'ın aşırı uyarılmasına neden olarak nötrofiller, artmış reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile karakterize anormal immün ve inflammatuar yanıt oluştururlar. İnterlökin (IL-1, IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi değişik proinflammatuar sitokinler, kemokinler ve adhezyon moleküllerinin İBH patogenezinin katkısı olduğu bilinmektedir. İmmün sistemin bozulmuş yanıtıyla intestinal inflamasyon ve mukozal doku hasarı meydana gelir. (Schmidt ve Stallmach, 2005; Thompson-Chagoyan ve ark, 2005; Pravda, 2005). Çalışmamızda kimyasal ajan (TNBS) vasıtasıyla intestinal yaygın inflamasyon, mukoza, submukozal ve daha derin tabakalarda (trans mural) doku hasarı oluşturuldu. Trinitrobenzen sulfonik asid (TNBS) ile deneysel kolit oluşturulmuş olan sıçanlarda, antioksidan ve anti- inflammatuar mekanizmalar aracılığıyla, beta glukanın kolonik doku hasarı üzerindeki etkisi araştırıldı.

Bu çalışmada kullanılan TNBS kolit modeli ile kolit oluşturulan tüm deneme gruplarında belirgin makroskobik değişiklikler saptanmıştır. (Görüntü 1-4) Jurjus ve ark (2004), TNBS kolitinde mukozal bariyerin etanol ile ortadan kaldırıldığını ve sonrasında doza bağımlı olarak kimyasal maddenin mukozal, submukozal, müsküler ve seroz tabakaya daha iyi penetre olmasını sağlayarak ülserasyon ve inflamasyon'un transmural olarak geliştiğini ileri sürmüşlerdir. İnflamatuar süreç ve yara gelişiminin uygulanan kimyasalın dozuna bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. TNBS ile oluşturulan kolitte klinik ve histopatolojik değişimler 48 saat sonra başlayıp 8 hafta süresince devam eder. Bu yüzden TNBS koliti kronik kolit için uygun bir modeldir. Diğer kolit modellerindeki mukozal ve submukozal tutulum gösterirken TNBS ile indüklenmiş kolitte her zaman transmural akut kolit gelişir (Elson ve ark, 1995; Zhou ve ark, 2006). Aynı şekilde Morris ve ark (1989)'da TNBS kolit modelinde yaygın mukozal ödem, nekroz ve ülserasyonlar gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada makroskobik histolojik skorlamada TNBS uygulanan tüm gruplarda histolojik preparatlar doku hasarı gelişimi açısından sham kontrol grubu ile kıyaslandığında inflamasyon ve mukozal hasar saptandı. TNBS uygulanan gruplar arasında TNBS grubunda histolojik

skorlamada şiddetli ülserasyon ve inflamasyonla birlikte orta derecede ödem ve hemoroji gözlemlendi. Ayrıca TNBS grubunda mukozal tabakada epitel hücrelerin kaybı, lamina propriada yaygın olarak ve daha derin tabakalarda polimorfonükleer lökosit (PNL) infiltrasyonu ve ülserleşmiş alanlar izlendi. (Resim 6) TNBS+ 3 BG grubunda histolojik skorlarında orta dereceli inflamasyon ödem ve hemoroji gözlenmiştir. Mukozal tabakada TNBS'e bağlı olarak hasar görmüş epitel dokusu, mukozal, submukozal ve diğer tabakalarda iyileşme gözlenmiş olup sham kontrol grubundaki doku yapısına benzerliği artmıştır (Resim 7). TNBS+ 10 BG grubu histolojik skorlarında hafif derecede inflamasyon ve ödem gözlemlendi. TNBS+10 BG grubu histolojik yapı itibarıyla sham kontrol grubuna en yakın grup olup mukozal dokudaki epitelizasyon, kriptlerin düzgün yapısı, lamina propria ile submukozal ve daha derin tabakalarındaki yara iyileşmesi gözlenmesi, beta glukanın kolit öncesi profilaktik doz uygulamasının deneysel kolit modelinde barsak dokusundaki yara iyileşmesine katkıda bulunduğu kanısındayız. Benzer çalışmalarda TNBS kolit modelinde histolojik incelemelerde mukoza ve submukozada polimorfo nükleer lökosit, makrofaj, lenfosit, bağ dokusu ve fibroblastlardan oluşan inflamatuvar yanıtın geliştiğini bildirmişlerdir (Zhou ve ark, 2006).

Tsukada ve ark (2003), yaptıkları bir çalışmada farelerde β - glukana uygulanarak sindirim sistemindeki immün parametreleri inceleyerek sindirim sisteminde mukozal bağışıklığı güçlendirdiğini bulmuşlardır.

Çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol alan serbest radikaller, zincir reaksiyonları esnasında doku hasarı (lipid peroksidasyonu) meydana getirerek intestinal mukozal bariyerin bozulmasına ve kolit gelişimine katkıda bulunurlar (Norris ve ark, 1982; Selve, 1992; Liu ve ark, 2003). İnflamasyon esnasında meydana gelen reaksiyonlarda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri oluşur.

TNBS kolit modelinde Ademoğlu ve ark (2004) yaptığı bir çalışmada E vitamini ve selenyumun ülseratif kolitin patogenizinde ya da idame tedavisinde, oksidan ve antioksidan denge arasındaki uyumunu araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada TNBS ile tedavi edilen grup 4'e ayrıldı iki hafta süreyle yapılan çalışmada ilk gruba sadece TNBS uygulandı 2. Grup E vitamini intra peritoneal 30 mg/kg uygulandı 3. Grup selenyum ihtiva eden su içerilerek verildi (sodyum selenat 4ppm/L), 4.gruba E vitamini + selenyum uygulandı. Gruplar arasında TNBS grubu ile karşılaştırıldığında en az mukozal hasar E vitamini ve selenyumun uygulandığı grupta gözlemlendi ($P<0,01$) ayrıca TNBS kolite özgül gözlemlenen ülserasyon dokusunda kombine tedavinin (E vit +selenyum) uygulandığı grupta rejenere olmuş ülser

dokuları saptandı. Yine oksidatif stres parametresi olan MDA, protein karbonil ve xantin oksidaz, sadece E vit uygulanan grupta anlamlı şekilde düştüğü ancak kolon lezyonlarının iyileşmesi kombine tedavinin yapıldığı E vit + selenyum alan grupta olduğu görülerek, antioksidan spesifik besinlerin tedavide faydalı etkilerinin olabileceği düşünüldü. Nosalova ve ark, (2000) asetik asitle indüklenen kolit modelinde de N-asetil sistein tedavisinin antioksidan özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışma bulgularımız ile biz de, beta glukanın kolonik dokudaki hasarı azalttığını göstermiş olup ayrıca beta glukun tedavisinin antioksidan özelliği ile lipid peroksidasyonunu azalttığını da gözlemledik.

Silva ve ark, (2015) Periodontal hastalıklı diabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada 28 gün oral yolla uygulanan β - glukanın kan glukoz seviyeleri ve diş köklerindeki kemik kaybını azlattığını bildirmişlerdir. Beta glukanın bilinen antioksidan özelliği Şener ve ark (2005), sıçanlarda çekal ligasyon ve delme sonucu sepsis oluşturdıkları sıçanlarda kalp, beyin, böbrek karaciğerde oksidatif organ hasarına karşı koruyucu rolünü araştırdıkları çalışmada, organlarda sepsis sonrası gelişen TNF- α seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir. Kayalı ve ark, (2005) β - glukanın deneysel olarak oluşturdıkları spinal kord yaralanmasında, oksidatif hasarı azalttığını belirtmişlerdir. Şener ve ark (2006), yapılan bir çalışmada, mesane ve böbrek dokularında β -glukanın nikotinle oluşturulan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisini araştırdıklarında, dokularda lipid peroksidasyonuna bağlı gelişen olayları antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak etki ettikleri gözlenmiştir.

Çalışmamızla elde ettiğimiz sonuçlarda β -glukan'ın antioksidan etkisini litaretürle uyumlu bulduk. MDA ve nötrofil birikiminin göstergesi olan MPO düzeyleri BG tedavi grupları ve sham kontrol grubunda TNBS kontrol grubuna göre düşük değerde saptandı. Beta glukun antioksidan parametre göstergesi olan glutatyon (GSH), BG tedavi gruplarımızda TNBS kontrol grubuna göre seviyesinde artış göstermiş olup beta glukanın antioksidan bir ajan olarak tedavi edici özellik taşıdığı çalışmamız ile gösterilmiştir.

Organizmada oksidan ve antioksidan sistem arasındaki denge doku hasarının gelişmesi ve artmasında önemlidir. Serbest radikaller organizmada normal metabolizma sırasında ve çevrede sürekli olarak üretilirler. Oksidan hasarı önleyen antioksidanlar, glutatayon (GSH), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve myeloperoksidaz (MPO) gibi enzimatik endojen antioksidanlar ile çeşitli vitamin ve minarellerdir (Tariq, 1988; Rock ve ark, 1996; Valko, 2007; Ek ve ark; 2008). Çalışmamızda ilgili antioksidan parametreler incelenmiş,

antioksidan parametrelerde tedavi süreci ile artış, oksidatif hasarda ise azalma olduğu tespit edilmiştir.

Glutasyon, oksidatif strese karşı önemli hücre içi savunma komponentlerinden biridir. Glutasyon inflamatuvar hastalıklarda azalabilir. Farelerde yapılan bir çalışmada glutasyon eksikliği olan hayvanlarda jejunum ve kolon mukozasında ciddi yapısal bozukluklar izlenmiştir (Oz ve ark, 2005). Yapılan başka bir çalışmada Öz (2009), sıçanlarda oluşturulan deneysel kolit modelinde etil pirüvatın etkisini incelemiş ve etil piruvatın antioksidan özelliğini araştırmak amacıyla kolon dokusu glutasyon düzeyleri üzerine çalışmış, tedavi grubundaki GSH düzeyleri düz kolit grubuna göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Etil piruvatın antioksidan özelliği sayesinde GSH kullanımına engel olmuştur. Şehirli ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı, alfa lipoik asitin TNBS ile indüklenmiş deneysel kolit modelinde koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada kalın bağırsak doku GSH düzeyleri antioksidan tedavi ajanı verilen grupta düz kolit grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da beta glukon verilen gruplarda doku GSH düzeyleri düz kolit grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Yapılan çalışmalarda oluşturulan kolit modellerinde CAT düzeyleri incelenmiştir. Kuralay ve ark (2003), asetik asitle indükledikleri kolit modelinde CAT aktivitesinin kolitle birlikte değişime uğramadığını bildirmişlerdir. TNBS kolit modelinde dekspantenol'ün etkisinin incelendiği bir çalışmada tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (Demirtaş, 2016). Yıldız'ın 2013 yılında yaptığı başka bir çalışmada TNBS ile oluşturulan kolit modelinde resveratrol'ün gruplar arasındaki CAT düzeylerine anlamlı bir etkisi olmamıştır. Bizim çalışmamızda da CAT düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. CAT düzeyinde değişiklik belirlenememesinin ise diğer hücresel antioksidan sistemlerin daha etkin çalışması sebebiyle olabileceği düşünülmüştür. ($p > 0,05$).

İnflamatuvar süreçte gözlemlenen lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikal oksidasyonu ile başlayan otokatalitik zincir reaksiyonlar sonucu membran yapısındaki bozulmalarla gözlemlediğimiz hücre ölümüne kadar gidebilen reaksiyonlar topluluğudur. (Halliwell, 1989). Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan aldehitlerden en iyi bilineni MDA'dır. Bu nedenle bir dokudaki MDA düzeyi ile serbest radikallerin yıkım seviyesi doğru orantılıdır (Slater, 1984; Girotti, 2000). İBH'li hastalarda yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar ve antioksidanlar uygulanarak MDA düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir

(Kuralay ve ark, 2003; Zhou ve ark, 2006). Çalışmamızda da oksidatif hasarın en önemli belirteçlerinden olan MDA kolit grubunda en yüksek değerlere sahip iken, tedavi süreci ile MDA değerlerinde azalma tespit edilmiştir.

Asetik asitle kolit oluşturulan ve N-asetil sistein ile beta glukon + N-asetil sistein kombine tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, N-asetil sistein ve beta glukon + N-asetil sistein kombine gruplarında MDA düzeyinin kolit grubuna göre anlamlı azaldığı gözlenmiştir (İspiroğlu, 2010). TNBS ile oluşturulan kolit modelinde profilaktik olarak kullanılan resveratrol'ün doku MDA düzeyleri TNBS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Kayalı ve arkadaşları (2005) sıçanlar üzerinde yapmış olduğu spinal kord yaralanmasında, travma sonrası uygulanan intraperitoneal beta glukonun dokularda MDA seviyesini azaltarak lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda kolit grubunda MDA seviyesi, kolit+3 BG kontrol ve kolit+10 BG kontrol ve sham kontrol ($P < 0,05$) gruplarına göre anlamlı seviyede artmış olup β - glukon tedavisi ile belirgin şekilde azalmıştır ($P < 0,05$; Tablo 6). Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında kolit+10 BG grubu, kolit +3 BG grubuna göre MDA değeri daha fazla azalma gözlenmekte olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0,05$). Değerin bu şekilde anlamlı olmasının nedenini β - glukonun kolit öncesi profilaktik doz uygulamasının β - glukonun antioksidan özelliğini güçlendirdiği kanısındayız. Sonuç olarak β - glukonun TNBS ile indüklenen lipid peroksidasyonunu başarılı bir şekilde azalttığını göstermektedir.

Myeloperoksidaz dokularda nötrofil infiltrasyonunu gösteren ayrıca akut fazda hızla cevap veren bir enzimdir (Işık, 2009). MPO nötrofillerin azurofilik granüllerinde depo edilmektedir (Kinkade ve ark, 1983). Işık ve ark, (2011) yaptıkları çalışmada TNBS ile oluşturulmuş kolit modelinde çörek otu (*nigella sativa*) yağının koruyucu etkisini inceledikleri araştırmalarında, kolit gruplarında (kolit ve kolit + çörek otu yağı) kontrol grubuna göre MPO aktivitesinde artış saptanmıştır. Tedavi grubunda (kolit + çörek otu yağı) ise kolit grubuna kıyasla anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Litaretürdeki diğer bir çalışmada ise Camacho-Barquero ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada *Curcuma longa* (hint safranı, zerdaçal) bitkisinden elde edilen anti-inflamatuar ve baharat olarak kullanılan curcumin'in kolitteki etkisi incelenmiş ve sonuç olarak kolit grubunda artan MPO seviyelerinin tedavi gruplarında kolit grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da bu sonuçları destekler şekilde yalnızca TNBS uygulanmış olan kolit grubundaki kolon dokusu MPO aktivitesi

değerlerinde artış saptanırken tedavi ile beraber bu değerler sham kontrol grubuna yaklaşmış, fakat tedavi süresi ile tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır.

Gülmen ve ark, (2011) Deneysel aortik iskemi-reperfüzyonda beta-glukanın böbrek hasarı üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada IR hasarına uğratılmış bir gruba profilaktik olarak intra gastrik gavaj ile 10 gün süreyle 50mg/kg uygulanan β - glukan verilen bir gruba, diğer IR hasarına uğratılmış fakat β - glukan verilmeyen gruba göre böbrek İR hasarının bir göstergesi olan MPO böbrek doku düzeylerinde anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir. β -glukanın profilaktik uygulaması MPO düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olmuştur. Çalışmamızda 3 günlük ve 10 günlük süreyle BG ile tedavi edilen gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p>0,05$).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Beta glukanın anti-inflamatuar ve antioksidan mekanizmalar üzerinden antioksidan ve bağışıklık sistemi destekleyici etkisi yapılan çeşitli çalışmalarla görülmüştür. Beta glukanın İBH sürecine olumlu etkisi, tezim yazıldığı süreye kadar alanında yapılmış olan ilk çalışmadır. BG tedavisinin TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolitteki faydalı etkisi çalışmamızda gösterilmiştir. BG ile tedavi, sıçanlarda TNBS ile oluşturulan kolitte, kolon doku hasarını azaltma potansiyeli taşımaktadır. Bu yüzden bu özellikleriyle BG, İBH'den korunma ve İBH tedavisinde yeni ve etkili yardımcı bir tedavi olarak düşünülebilir.

BG'nin deneysel kolit üzerine olan etki mekanizması hakkında bilinenler yukarıda sıralandı. Fakat BG'nin hangi mekanizmalar üzerinden etki gösterdiğini, moleküler ve fizyolojik olarak net bir şekilde ortaya koyan bir çalışma şu an literatürde bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu mekanizmaların saptanmasına yönelik hipotezler, araştırılmaya değer konular olacaktır.

KAYNAKLAR

- Aarsaether E, Rydningen M, Einar Engstad R, Busund R.** Cardioprotective effect of pretreatment with beta-glucan in coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 298-304
- Abel G, Czop JK.** Stimulation of human monocyte beta-glucan receptors by glucan particles induces production of TNF-alpha and IL-1 beta. *International Journal of Immunopharmacology* 1992; 14(8): 1363-1373
- Ademoglu E, Erbil Y, Tam B, Barbaros U, Ilhan E, Olgac V, Mutlu Turkoglu U.** Do vitamin E and selenium have beneficial effects on trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 102–108.
- Aebi H.** Catalase in vitro. *Methods in Enzymology* 1984; 105:121-126.
- Agar NS, Sadrzadeh SM, Hallaway PE, Eaton JW.** Erythrocyte catalase. A somatic oxidant defense? *The Journal of Clinical Investigation* 1986; 77: 319-321.
- Akkuş İ.** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları; 1995. p.1-132.
- Aktan H .** İltihabi barsak hastalığı. Ed: Aktan H, Gastroenteroloji: fizyoloji, semptomlar, klinik. Makro yayıncılık, Ankara, 1988;173-191.
- Aktan ÖA, Yalçın SA.** Ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen metabolites and the s
- Akyol Ö.** Beyin Tümörlerinde Doku Superoksit Dismutaz, Katalaz ve Glutatyon Peroksidaz Aktiviteleri, Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, 1994, 54. urgeon. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1998;28:1-5
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM,** Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90(17):7915-22.
- Amorim AM, Gasques MD, Andreus J, Scharf M.** The application of catalase for the elimination of hydrogen peroxide residues after bleaching of cotton fabrics. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2002, 74: 433-436.
- Anderson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A.** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 808-814
- Andres PG, Friedman LS.** Epidemiology and the Natural Course of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 1999;28:255-81, vii.
- Ardizzone S, Bianchi PG.** Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment, *Journal of Internal Medicine*, 2002; 252: 475–496

- Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, Drummond HE, Riemersma RA, Ghosh S, Satsangi J.** Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology*. 2004 Oct;127(4):1051-7.
- Aşık M BY.** İnflamatuvar Barsak Hastalığında Patogenez ve Tedavide Yenilikler. *Güncel Gastroenteroloji* 1998; 2: 156-162.
- Baran B, Kaymakoglu S.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve Patogenez, Eds: Dağlı Ü, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Fersa Matbacılık, Ankara, 2014,s 35.
- Bayrak O, Turgut F, Karatas OF, Cimentepe E, Bayrak R, Catal F, Atis O, Akcay A, Unal D.** Oral beta-glucan protects kidney against ischemia/reperfusion injury in rats. *American journal of Nephrology* 2008; 28(2): 190-196.
- Bedirli A, Gokahmetoglu S, Sakrak O, Ersoz N, Ayangil D, Esin H.** Prevention of intraperitoneal adhesion formation using beta-glucan after ileocolic anastomosis in a rat bacterial peritonitis model. *The American Journal of Surgery* 2003;185:339-43
- Bell S, Goldman VM, Bistran BR, Arnold AH, Ostroff G, Forse RA.** Effect of beta-glucan from oats and yeast on serum lipids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1999; 39: 189-189-202.
- Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M.** Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* 1996 13;334(24):1557-1560.
- Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF.** Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2007;13:759-62
- Blumberg RS, Strober W.** Prospects for Research in Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2001;285:643-647.
- Bobek P, Galbavy S.** Effect of pleuran (beta-glucan from *Pleurotus ostreatus*) on the antioxidant status of the organism and on dimethylhydrazine-induced precancerous lesions in rat colon. *British Journal of Biomedical Science* 2001; 58 (3): 164-168.
- Bolcal C, Yildirim V, Doganci S, Sargin M, Aydin A, Eken A et al.** Protective Effects of Antioxidant Medications on Limb Ischemia Reperfusion Injury. *Journal of Surgical Research*. 2007; 139(2):274
- Boztaş G.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları; Klinik, Tanı, Tıbbi ve Cerrahi Tedavi Endikasyonları, İçinde: *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*, Eds: Alemderoğlu K,

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

Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, Christ ML, Hanauer SB, Vanagunas A, Harig JM, Keshavarzian A, Robinson M, Sellin JH, Weinberg D, Vidican DE, Flemal KL, Rademaker AW. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut*. 1997; 40(4):485-491.

Brown D.G, Gordon S. Immune recognition of fungal beta-glucans. *Cellular Microbiology* 2005; 7(4): 471-479.

Brown D.G, Gordon S.Fungal beta-glucans and Mammalian Immunity. *Immunity* 2003;19:311-315

Buettner GR, Ng CF, Wang M, Rodgers V, Schafer FQ. A New Paradigm: Manganese Superoxide Dismutase Influences the Production of H₂O₂ in Cells and Thereby Their Biological State. *Free Radical Biology and Medicine*, 2006, 41: 1338-1350.

Camacho-Barquero L, Villegas I, Sánchez-Calvo JM, Talero E, Sánchez-Fidalgo S, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Curcumin, a *Curcuma longa* constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *Int Immunopharmacol* 2007, 7(3):333-42.

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

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

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

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

Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction. *Journal of Medical Virology* 1998; 55: 305-311

Chambers TJ and Morson BC. The granuloma in Crohn's disease. *Gut*. 1979; 20(4): 269–274.

Chan G C-F, Chan WK, Sze D M-Y. The effects of E-glucan on human immune and cancer cells, *Journal of Hematology & Oncology* 2009 (6): 2: 25

- Chen J, Raymond K.** Beta-glucans in the treatment of diabetes and associated cardiovascular risks. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(6) 1265–1272
- Chidlow JH Jr, Shukla D, Grisham MB, Kevil CG.** Pathogenic angiogenesis in IBD and experimental colitis: new ideas and therapeutic avenues. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiol* 293; G5-G18;2007
- Chihara G.** Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharides. *Developments in biological standardization*. 1992; 77: 191–197.
- Church DF, Pryor WA.** Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environmental Health Perspectives*, 1985, 64: 111-126.
- Cominelli F, Nast CC, Duchini A, Lee M.** Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology* 1992; 103 (1): 65-71.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6): 1785-1794.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL.** Cellular injury and cellular death. In: Schoen FJ (ed), *Pathologic basis of disease*. 5thEd. London: WB Saunders; 1994. p. 1-34.
- Criolo MR.** Age-Related Changes Cu-ZnSOD, Se-Dependent And-Independent Glutathione Peroxidase And Catalase Activities in Specific Areas of Rat Brain. *Mechanism of Ageing And Development* 1991,61:287-297.
- Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander JS.** Role of Endothelium in Inflammatory Bowel Diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2011 17(5):578-593.
- Çakatay U,** Protein Oksidasyonunun Klinik Önemi. *Cerrah Paşa Tıp Dergisi*
- Dağlı Ü.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri, Editör: Dağlı Ü, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Fersa Matbacılık, Ankara, 2014, s,15-35
- Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C.** Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99 (5):938-945
- Davies K, Goldberg A.** Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 1987, 262: 8220-8226
- Delibaş N, Özcankaya R.** Serbest radikaller. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2(3): 11-17

- Doctor RB, Mandel LJ.** Minimal role of xanthine oxidase and oxygen free radicals in rat renal tubular reoxygenation injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1991, 1: 959-969.
- Dohi T, Fujihashi K.** Type 1 and 2 T helper cell-mediated colitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006; 22(6): 651-657.
- 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
- Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH.** Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1344-67.
- Epe B, Ballmaier D, Adam W, Grimm GN, Saha- Möller CR.** Photolysis of Nhydroxypyridinethiones: A new source of hydroxyl radicals for the direct damage of cell-free and cellular DNA. *Nucleic Acids Research*, 1996, 24 (9): 1625–1631.
- Eray İ** Deneyisel Kolit Modeli Üzerine Glutamin, N-Asetil Sistein ve İntrarektal Metotraksat'ın Etkilerinin İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, 2009, 89.
- Erden M.** Serbest Radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992, 12:201-207
- Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A.** Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1992; 3: 243-25
- Esterbauer H, Cheeseman KH:** Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4- Hydroxynonenal. *Methods in Enzimology* 1990; 186: 407- 421.
- Fan C, Zwacka RM, Engelhardt JF.** Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver. *Journal of Molecular Medicine* 1999; 77: 577-592.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ.** Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 8thEd. Philadelphia: Publisher Saunders an imprint of Elsevier; 2006.
- Fiocchi C.** Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
- Fisher SH, Levine DS, Haggitt BL.** Immunoglobulin Therapy for Active and Extensive Idiopathic Ulcerative Colitis and Crohn's Colitis. *Gastroenterology* 1990; 98;170.
- Flora SJ.** 2007. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cellular and Moleküler Biology* 2007; 15;53(1):1-2.
- Freeman BA, Crapo JD.** Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*, 1982, 47: 412-426.

Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 1982, 47(5): 412-426.

Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *The American Journal of Medicine*. 1994; 97(3A):5S-13S; discussion 22S-28S.

Freidman SL, McQuid KR, Grendel JH. (Eds). *Current. Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi*, Çeviri Editörleri: Sivri B, Gönen Ö, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2007, s.121-129.

Frew JE, Jones P. Structure and functional properties of peroxidases and catalases. *Advances In Inorganic and Bioinorganic Mechanisms*, 1984, 3: 175-212.

Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual Review of Biochemistry*, 1995, 64: 97-112

Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4⁺ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *Journal of Immunol* 1996; 157:1261-1270.

Gardiner TA. review: Beta-glucan biological activities. *Glyco Science* 2000; 1(32): 1-6.

Gasche C, Schlömerich J, Schölmerich J, Byrnskov J, D'Heans G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6 (1): 8-15

Gate L, Paul J, Ba G.N, Tew KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 1999, 53:169-180.

Geboes K, Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflammatory Bowel Disease*. 2003; 9(5): 324-331.

Geçim E. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji* 2005,1(34):59-64.

Girgin F, Karaoglu O, Erkus M. Effects of trimetazidine on oxidant / antioxidant status in trinitrobenzenesulfonic acid-induced chronic colitis. *J Toxicol Environ Health A*.2000,59:641-52.

Goldman L. Cecil Textbook of Medicine, 22 ed. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006, s 861.

- González R, Rodríguez S, Romay C, Ancheta O, González 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
- Göksoy E, Uzunismail H.** Gastrointestinal Sistem Hastalıkları, I.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Eğitim Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:23, İstanbul, 2001, 199-213
- Grace PA.** Ischaemia-reperfusion injury. *The British Journal of Surgery* 1994;81(5):637-647
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB.** The extra- intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976, 55(5): 401-412.
- Greenwald RA.** Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1991; 20 (4):219-240
- Grisham MB, Granger N.** Neutrophil mediated mucosal injury. *Digestive Diseases and Sciences* 1988; 33(3): 6S-15S.
- Grisham MB, Volkmer C, Tso P, Yamada T.** Metabolism of Trinitrobenzene Sulfonic Acid by the Rat Colon Produces Reactive Oxygen Species, *Gastroenterology*, 1991; 101:540–547.
- Gu YH, Takagi Y, Nakamura T, Hasegawa T, Suzuki I, Oshima M., Tawaraya H, Niwano Y.** Enhancement of radioprotection and antitumor immunity by yeast-derived beta-glucan in mice. *Journal of Medicinal Food* 2005; 8: 154-158.
- 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.
- Gutteridge JM.** Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 1995; 41(12) : 1819-1828
- Gülmen Ş, Doğuç DK, Ceylan BG, Çetin NK, Meteöglu İ, Okutan H, Öcal A.** Deneysel aortik iskemi-reperfüzyonda beta-glukanın böbrek hasarı üzerine etkisi *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2010 (4): 234-241.
- Gülşen M.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi* 2002;13:(48-58).
- Gyamfi MA, Ohtani II, Shinno E, Aniya Y.** Inhibition of glutathione S transferases by Thonningianin A, isolated from the African medicinal herb, Thonningia sanguinea, in vitro. *Food Chemical Toxicology* 2004; 42: 1401-1408
- Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M.** Alendronate Increases Lumbar Spine Bone Mineral Density in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-646

- Hahn PY, Evans SE, Kottom TJ, Standing JE, Pagano RE, Limper AH.** Pneumocystis carini cell wall beta-glucan induced release of macrophage inflammatory protein-2 from alveolar epithelial cells via a lactosylceramide-mediated mechanism. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278:2043-2050.
- Hallgren R, Colombel JF, Dahl R, Fredens K, Kruse A, Jacobsen NO, Venge P, Rambaud JC.** Neutrophil and eosinophil involvement of the small bowel in patients with celiac disease and Crohn's disease: Studies on the secretion rate and immunohistochemical localization of granulocyte granule constituents. *American Journal of Med* 1989; 86 (1): 56-64.
- Halliwell B, Gutteridge JM.** The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1990;280(1):1-8.
- Halliwell B, Gutteridge J.C.** Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *The Lancet*, 1984, 1: 1396-1397
- Halliwell B.** Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *Lancet*, 1994, 344: 721-724.
- Halliwell B.** Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: solutions to the problem of lung with oxygen. *New Phytologist* 1974; 73:1075-1086.
- Halliwell B.** Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of The Royal Society of Medicine*, 1989, 82 (12): 747-752
- Halliwell B:** Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidants intake in humans. *Free Radical Research* 1996; 25: 57-74.
- Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC.** Inside the Neutrophil Phagosome: Oxidants, Myeloperoxidase and Bacterial Killing. *The Journal of The American Society of Hematology* 1998; 92: 3007-3017.
- Hanauer SB.** Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Dis*. 2006;12 (suppl 1):S 3-9.
- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR.** Glutathione Transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2005; 45: 51-88.
- Heinecke JW, Li W, Francis GA, Goldstein JA.** "Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins". *The Journal of Clinical Investigation*, 1993, **91** (6): 2866-72.
- Higa A, Eto T, Nawa Y.** Evaluation of the role of neutrophils in the pathogenesis of acetic acid- induced colitis in mice. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1997; 32: 564-568

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

Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Parks DA, Freeman BA. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274: 4985–4994.

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.

Imhof, B. A, Dunan, D. Basic mechanism of leukocyte migration. *Hormone and metabolic research*, 1997: 29(12), 614-621.

Ishimaru N, Yamada A, Kohashi M, Arakaki R, Takahashi T, Izumi K, Hayashi Y. Development of Inflammatory Bowel Disease in Long-Evans Cinnamon Rats Based on CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cell Dysfunction. *The Journal of Immunology* 2008; 180: 6997-7008.

Isık F, Akbay T, Yarat A, Genc Z, Pisiriciler R, Caliskan-Ak, Cetinel A, Altıntaş A, Sener, G. Protective effects of black cumin (*Nigella sativa*) oil on TNBS-induced experimental colitis in rats. *Digestive diseases and sciences* 2011, 56(3), 721-730.

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

İspiroğlu M. Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kolit Modelinde N-Asetil Sistein ve Beta-Glukanın Etkileri Uzmanlık Tezi, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş 2010,47.

Jamas S, Chen Y- CJ, von der Osten CH, Sinskey AJ, Rha CK. Spectral analysis of glucan produced by wild-type and mutant *Saccharomyces cerevisiae*. *Carbohydr Polymers* 1990;13: 207-19.

Jewell DP. Ulcerative Colitis. Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH, Gastrointestinal and Liver disease, 7th ed. Philadelphia, Toronto, Saunders, 2002. P. 2039-2069.

John R, Gareth A, Thomas B. Advanced Therapy of inflammatory Bowel Disease. Bayless TM. Hanauer S.B. Mucosal protective and repair agents in the treatment of colitis. 2.nd New York. 2000; 23: 107-110.

- Jornot L, Petersen H, Junod AF.** Hydrogen peroxide-induced DNA damage is independent of nuclear calcium but dependent on redox-active ions. *Biochemistry Journal*, 1998, 335: 85-94.
- Jung K, Ha Y, Ha SK, Han DU, Kim DW, Moon WK, Chae C.** Antiviral effect of *Saccharomyces cerevisiae* beta-glucan to swine influenza virus by increased production of interferon-gamma and nitric oxide. *Journal of Veterinary Medicine. B, infectious disease and veterinary public health*. 2004, 51(2): 72-76.
- Jurjus AR, Khoury NN, Reimund JM.** Animal models of inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2004; 50: 81–92.
- Karabulut H, Gülay MŞ.** Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2016; 4(1):50-59
- Karaduman D.** Beta-Glukan ve Taksol Etkisiyle Fare (*Mus musculus*) Karaciğerinde Oluşan Histolojik Değişikliklerin Işık Mikroskobu Düzeyinde Araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Samsun 2006, 88.
- Karihtala P, Soini Y.** Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 2007; 115: 81-103.
- Kaser A, Zeissig S, Richard S, Blumberg RS.** Inflammatory Bowel Disease. Annual review of immunology 2010; 28: 573-621.
- Kayali H, Özdağ MF, Kahraman S, Aydın A, Gönül E, Sayal A, Odabasi Z, Timurkaynak E.** The antioksidant effect of Beta-glucan on oxidative stress status in experimental spinal cord injury in rats. *Neurosurgical Review* 2005; 28(4): 298-302.
- Kaymakoğlu S.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji*, Nobel Tıp Kitabevi; İstanbul, 2001, s 189-211.
- Keshavarzian A, Morgan G, Sedghi S.** Role of reactive oxygen metabolites in experimental colitis. *Gut* 1990; 31: 786-790.
- Kılıç F.** Rat Abdominal Epigastrik Arter Flebinde Beta-Glukan'ın İskemi Reperfüzyon Hasarına Etkisi, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, 2015, 84.
- Kılınç K, Kılınç A.** Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;33(2): 110-118
- Kim SY, Song HJ, Lee YY, Cho KH, Roh YK.** Biomedical Issues of dietary fiber beta glucan. *Journal of Korean Medical Sciences* 2006; 21: 781-789.

- Kinkade JM, Pember SO, Barnes KC, Shapira R, Spitznagel JK, Martin LE** “Differential distribution of distinct forms of myeloperoxidase in different azurophilic granule subpopulations from human neutrophils”. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1983, 114 (1): 296–303.
- Kirkman HN, Gaetani GF.** Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1984, 81: 4343-4347
- Kirkman HN, Rolfo M, Ferraris AM, Gaetani GF.** Mechanisms of protection of catalase by NADPH Kinetics and stoichiometry. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274: 13908-13914.
- Kirmaz C, Bayrak P, Yilmaz O, Yüksel H.** Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *European Cytokine Network* 2005; 16: 128-134.
- Kirsner JB.** Historical origins of current IBD concepts. *World Journal of Gastroenterology* 2001; 7(2): 175–184.
- Knaapen AM, Güngör N, Schins RP, Borm PJ, Van Schooten FJ.** Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review. *Mutagenesis*, 2006, 21: 225-236
- Knaapen AM, Schins RP, Polat D, Becker A, Borm PJ.** Mechanisms of neutrophil induced DNA damage in respiratory tract epithelial cells. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2002, 234/235: 143-151.
- Konduk B, Hülal S.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanı. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji İç Hastalıkları Dergisi* 2005;1(34):16-53
- Kougias P, Wei D, Rice PJ, Ensley HE, Kalbfleisch J, Williams DL, Browder IW.** Normal human fibroblasts express pattern recognition receptors for fungal (1→3)-beta-D-glucans. *Infection And Immunity*. 2001; 69(6): 3933-3938.
- Koutroubakis IE, Viachonikolis IG, Kouromalis EA.** Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflammatory Bowel Diseases* 2002; 8 (4):277-86.
- Kozuch PL, Hanauer SB.** Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 2008, 21; 14(3):354-377
- Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF.** Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology*, 1984 ;87(6):1344-1350.

- 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.
- Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Bélaïche J, Fiasse R, Dupas JL, Lerebours E, Piotte S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF.** Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001; 120(4):816-9.
- Lavelli V, Peri C, Rizzola A.** Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *Journal of Agricultural Food and Chemistry* 2000. 48(5); 1442-1448.
- Leclere V, Chotteau-Lelievre A, Gancel F, Imbert M, Blondeau R.** Occurrence of two superoxide dismutases in *Aeromonas hydrophila*: molecular cloning and differential expression of the *sodA* and *sodB* genes. *Microbiology*, 2001, 147: 3105-3111.
- Li B, Allendorf DJ, Hansen R, Marroquin J, Ding C, Cramer DE, Yan J.** Yeast β -glucan amplifies phagocyte killing of $\dot{\text{I}}\text{C}3\text{b}$ -opsonized tumor cells via complement receptor 3-syk-phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *The Journal of Immunology* 2006; 177(3): 1661-1669.
- Linchtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.** Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104: 465-483.
- Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G .** Smoking and inflammatory bowel disease: A case control study. *Gut* 1988;29: 352-357.
- Liu SP, Dong WG, Wu DF, Luo HS, Yu JP.** Protective effect of angelica sinensis polysaccharide on experimental immunological colon injury in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 2003; 9(12): 2786-90.
- Loftus E, Sandborn W.** Epidemiology of inflammatory bowel disease. Edited by Gary R. Regueiro M. *Gastroenterology Clinics of North America*. inflammatory bowel disease. 2002;1-20.
- Loftus EV Jr.** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Journal of Gastroenterology* 2004. 126(6): 1504-1517
- Lohinai ZM, Csaba Szabó.** Role of nitric oxide in physiology and pathophysiology of periodontal tissues. *Medical Science Monitor*, 1998, 4: 1089-1095
- Long CA, Bielski HJ.** Rate of reaction of superoxide radical with chloride-containing species *Journal of Physical Chemistry*, 1980, 84: 555-557

Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgraduate Medical Journal*, 2006, 82(972): 620-5. Review.

Mahadik, SP, Scheffer RE. Oxidative injury and potential use of antioxidants in

Mao GD, Thomas P, Lopaschuk G, Poznansky M. Superoxide dismutase (SOD)- catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268: 416-420.

Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2002, 181-182: 219-222.

Martín AR, Villegas I, La Casa C, de la Lastra CA. Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochemical Pharmacology* 2004; 67: 1399–1410.

Martins NB, Peppercorn MA. Inflammatory Bowel Disease, *The American Journal of Managed Care*, 2004, 10: 544-552

McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions I. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide, and oxygen. *Journal of Biological Chemistry*, 1969, 244: 6056-6063.

McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England Journal of Medicine*, 1985, 312: 159-163.

McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD, Doe WF. Evidence of Oxidant-induced Injury to Epithelial Cells during Inflammatory Bowel Disease. The American Society for Clinical Investigation, Inc. *The Journal of Clinical Investigation* 1996; 98(1): 136–141.

Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Dergisi* 2004; 15 (1-2): 91-96

Millar AD, Rampton DS, Chander CL, Claxson AW, Blades S, Coumbe A, Panetta J, Morris CJ, Blake DR. Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut* 1996; 39: 407–415.

Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2010; 6(5): 339-346.

Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D. Biochemistry A Case-oriented Approach 1996 Sixth edition, Mosby-Year Book, Inc.

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.

- Nak SG**, Ülseratif kolitin Klinik Özellikleri, Doğal Seyir ve Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel sayısı* 2009; 2(1):13-21
- Nazlıgül Y**. Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005,1(34):1-3
- Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stüber E, Strober W**. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *The Journal of experimental medicine* 1995 1;182(5):1281-1290
- Norris AA, Lewis AJ, Zeitlin IJ**. Changes in colonic tissue levels of inflammatory mediators in a guinea-pig model of immune colitis. *Agents and Actions*, 1982; 12(1-2):243-246.
- Nosál'ová V, Cerná S, Bauer V**. Effect of N-acetylcysteine on colitis induced by acetic acid in rats, *General Pharmacology*, 2000; 35 (2):77–81.
- Novak M, Vetvicka V**. Beta-Glucans, History, and the Present: Immunomodulatory Aspects and Mechanisms of Action. *Journal of Immunotoxicology* 2008; 5(1): 47–57.
- Oktay E**. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Etiyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. İçinde: *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları*. Eds: Göksoy E, Uzunismail H, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:23, İstanbul, 2001, s.199-234
- Onderdonk AB, Cisneros RL, Hinkson P, Ostroff G**. Anti-infective effect of poly-beta 1-6-glucotriosyl-beta 1-3-glucopyranose glucan in vivo. *Infection and Immunity* 1992;60: 1642-1647
- Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ**. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V**. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. 1991,324:84-88
- Oz HS, Chen TS, McClain CJ, de Villiers WJ**. Antioxidants as novel therapy in a murine model of colitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2005; 16: 297-304.
- Öz B**. Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde Etil Pirüvat'ın Etkileri İle Kolit Sürecinin Baskılanması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2009,71.
- Özben T**. Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants, Pathological and Physiological Significance. *Nato ASI Series ed: New York Plenum Press*; 1998. p. 31-35.
- Pentney PT, Bubenik GA**. Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice, *Journal of Pineal Research*, 1995; 19: 31–39.

- Peppercorn MA, Goldman P.** The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.1972 181(3): 555-562
- Petronis A, Petroniene R.** Epigenetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 47: 302-306.
- Pickett CB, Lu AY.** Glutathione S-transferases: gene structure, regulation, and biological function. *Annual Review of Biochemistry*, 1989, 58: 743-764.
- Podolsky D.** Inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 417-429
- Prantera C, Cottone M, Pallone F, Annese V, Franze A, Cerutti R, Bianchi Porro G.** Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999, 116(3): 521-526.
- Pravda J.** Radical induction theory of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology* 2005;11(6): 2371-2384.
- Prichard M, Ducharme NG, Wilkins PA, Erb HN, Butt M.** Xanthine Oxidase Formation during Experimental Ischemia of the Equine Small Intestine. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 1991, 55(4): 310-314.
- Pullan PD, Rhodes J, Ganesh S.** Transdermal Nicotine for Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 1994; 36; 811-5.
- Rajasekar S, Selvakumar P, Periasamy K, Raamann N.** Polysaccharides from Basidiomycetes: A Promising Source for Immunostimulating and Anticancerous activity, Authors, Rai VR, Bhat R. *Biotechnology: Concepts and Applications*, Narosa Publishing House, India, 2008, p.233-269.
- Rasmussen LT, Seljelid R.** Novel immunomodulators with pronounced in vivo effects caused by stimulation of cytokine release. *Journal of Cellular Biochemistry* 1991; 46: 60-68.
- Rhee S.** Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular Messenger. *Experimental and Molecular Medicine* 1999. 30;31(2):53-59.
- Rice P, J.Adams EL, Ozment-Skelton T, Gonzalez A.J, Goldman MP, Lockhart BE, Barker LA, Breuel KF, DePonti WK, Kalbfleisch JH, Ensley HE, Brown GD, Gordon S, Williams DL,** Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 2005; 314(3): 1079–1086
- Robison TW, Murphy JK, Beyer LL, Richters A, HJ. F.** Depression of stimulated arachidonate metabolism and superoxide production in rat alveolar macrophages following in

vivo exposure to 0.5 ppm NO₂. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1993, 38: 273-92.

Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, 1996, 96: 693-702

Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2000.12(8):855-862

Rutgeerts P. Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Digestion* 1998; 59: 453-69

Salim AS. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the management of recurrent attacks of ulcerative colitis: a new approach. *The journal of laboratory and clinical medicine*.1994; 199; 710-717.

Sandıkçı MÜ. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastroenterohepatoloji*.2005,1 (34):54-58.

Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000, 118(2 Suppl 1): S 68-82

Sandvik A, Wang YY, Morton HC, Aasen AO, Wang JE, Johansen FE. Oral and systemic administration of betaglucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and organ injury in rats. *Clin Exp Immunol* 2007;148:168-77.

Sandvik, A. A study on immunomodulating beta-glucan: Effects of oral application on inflammation, tissue injury, and the mucosal immune system in experimental animals 2009.

Saverymutta S, Hodgson HJF, Chadwick VS. Controlled Trial Comparing Prednisolone with an Elemental Diet Plus Non Absorbable Antibiotics in Active Crohn's Disease. *Gut* 1985; 26;994.

Saverymutta S, Hodgson HJF, Chadwick VS. Controlled Trial Comparing Prednisolone with an elemental diet plus non - absorbable antibiotics in active Crohn's Disease. *Gut* 1985; 26; 994-998.

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

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

Sedghi S, Fields JZ, Klamut M, et al. Increased production of luminol enhanced chemiluminescence by the inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 1191-1197

- Segal AW, Abo A.** The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes. *Trends Biochem Sci* 1993; 18: 43.
- Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB.** Free Radicals: The Pros and Cons of Antioxidants. *Journal of Nutrition*, 2004, 134(11): 3143–3163.
- Selve N.** Chronic intrajejunal TNBS application in TNBS-sensitized rats: a new model of chronic inflammatory bowel diseases, *Agents and Actions* 1992; Spec No:C15-17.
- Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW.** “Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein”. *Chemical Research in Toxicology*, 2010,23 (3): 447–54
- Shinde A, Ganu J, Naik P.** 2012. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. *Journal of Dental Allied Sciences*. 1(2), 63-66.
- Siddons RC, Mills CF.** Glutathione peroxidase activity and erythrocyte stability in calves differing in selenium and vitamin E status. *The British Journal of Nutrition* 1981; 46: 345-355
- Silva VdO, Lobato RV, Andrade EF, de Macedo CG, Napimoga JTC, Napimoga MH, Messoria RM, Murata RM, Pereira LJ.** (2015) β -Glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) Reduce Glucose Levels and Attenuate Alveolar Bone Loss in Diabetic Rats with Periodontal Disease *PLOS ONE* 2015 (8):1-13.
- Simmonds NJ, Millar AD, Blake DR, Rampton DS.** Antioxidant effects of aminosalicylates and potential new drugs for inflammatory bowel disease: assessment in cell-free systems and inflamed human colorectal biopsies, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1999;13: 363–372
- Slater TF.** Free radical mechanisms in tissue injury. *The Biochemical Journal*, 1984; 222: 1-15.
- Smith, C, Marks AD, Lieberman M.** Marks' temel tıbbi biyokimyası, klinik yaklaşım. *İkinci basıktan çeviri. İnal M E, Atik U, Aksoy N, Haşimi A, çeviri editörleri. GüneşTıp Kitabevleri, Ankara*, 2007: 473-577.
- Southey A, Tanaka S, Murakami T, Miyoshi H, Ishizuka T, Sugiura M, Kawashima K, Sugita T.** Pathophysiological role of nitric oxide in rat experimental colitis, *International Journal of Immunopharmacology*, 1997; 19: 669–676.
- Stebbing, JF, Jewell, DP, Kettlewell, MG, Mortensen NJ.** Recurrence and reoperation after stricturoplasty for obstructive Crohn's disease: long-term results [corrected]. *The British journal of surgery* 1995. 82 (11): 1471-1474.
- Stenson WF.** Inflammatory bowel disease. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 1999. p. 1699-1759

- Stenson WF.** Role of Eicosanoids as Mediators of Inflammation in IBD. *Scandinavian Journal of Medicine Gastroenterol* 1990; 25:13.
- Suzuki I, Sakurai T, Hashimoto K, Oikawa S, Masuda A, Ohsawa M, Yadomae T.** Inhibition of experimental pulmonary metastasis of Lewis Lung Carcinoma by orally administered beta-glucan in mice. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* (Tokyo) 1991; 39(6): 1606–1608.
- Şehirli, Ahmet Özer** “Protective Effects of Alpha-Lipoic Acid Against Oxidative Injury in TNBS-induced Colitis.” *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi* 31.1 (2009).
- Şener G, Toklu H, Ercan F, Erkanlı G.** Protective effect of beta-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(9): 1387– 1396.
- Şener G, Toklu HZ, Çetinel Ş.** B-Glucan protects against chronic nicotineinduced oxidative damage in rat kidney and bladder. *Environ Toxicol Pharmacol* 2007; 23: 25–32.
- Şener M, Canda E, Gürel D.** Enteral beta glukanın ratlarda oluşturulan deneysel kısa barsak modelinde intestinal adaptasyon üzerindeki etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2011;21(3): 95-99.
- Tariq M.** Gastric anti-ulcer and cytoprotective effect of vitamin E in rats. *Research Communications In Chemical Pathology and Pharmacology*, 1988, 60: 87-96.
- Terzioğlu T, Yaltı T, Tezelman S.** The effect of prostaglandin E1 on experimental colitis in the rat. *International Journal of Colorectal Diseases* 1997; 12(2): 63-6.
- Tezel A.** Ülseratif Kolitin Tıbbi Tedavisi. İçinde: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği Kitabı. Eds: Arda K, Çetinkaya H, Dağlı Ü, Dişbeyaz S, Ensari A, Gündoğdu H, Hamzaoglu H Ö, Süleymanlar İ, Tezel A, Törünler M. 2006, s 101-107
- Thomas CE, Aust SD.** Free radicals and environmental toxins. *Annals of Emergency Medicine An International Journal* 1986, 15: 1075-1083.
- Thompson-Chagoyán OC, Maldonado J, Gil A.** Etiology of inflammatory bowel disease (IBD): role of intestinalmicrobiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. *Clinical Nutrition (Edinburg, Scotland)*,2005; 24(3): 339–352.
- Toklu HZ, Sener G, Jahovic N, Uslu B, Arbak S, Yeğen BC.** Beta-glucan protects against burn-induced oxidative organ damage in rats. *Int Immunopharmacol* 2006;6:156-69.
- Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U, Ulker A, Hulagu S, Akpınar H, Tuncer C, Suleymanlar I, Ovunc O, Hilmioglu F, Aslan S, Turkdogan K, Bahcecioglu HI, Yurdaydin C; Members of the Turkish IBD Study Group.** Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009; 43(1): 51-57

- Tözün N.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatol Dergisi* 2002, (13):1-7.
- Trinchieri G, Sher A.** Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence *Nature Reviews| Immunology* 2007; 7: 180.
- Truelove SC, Witts LJ.** Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal* 1955. 29; 2 (4947): 1041-1048.
- Tsukada C, Yokoyama H, Miyaji C, Ishimoto Y, Kawamura H, Abo T.** Immunopotential of intraepithelial lymphocytes in the intestine by oral administrations of β -glucan. *Cellular Immunology* 221 (2003) 1–5
- Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B.** Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in an Unselected Population of Monozygotic and Dizygotic Twins. A Study of Heritability and the Influence of Smoking. *Gut* 1988;29:990-996.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007. (39), 44-84.
- Vetvicka V, Tereyama K, Mandeville R, Brousseau P, Kournikakis B, Ostroff G.** Pilot Study: Orally- administered yeast β 1,3-glucan prophylactically protects against anthrax infection and cancer in mice. *JANA* 2002;5:1-5.
- Vetvicka V, Yvin, J.C.** Effects of marine β -1,3 glucan on immune reactions. *International. Immunopharmacology* 2004; (4) 721–730.
- Wakefield AJ, Ekblom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE.** Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995;108(3):911-916
- Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, Pounder RE.** Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *Journal of Medical Virology* 1993;39(4): 345-353.
- Wallace JL, McKnight W, Asfaha S, Liu DY.** Reduction of acute and reactivated colitis in rats by an inhibitor of neutrophil activation. *The American Journal Physiology*, 1998; 274; 802-808
- Wei D, Williams D, Browder W.** Activation of AP-1 and SP1 correlates with wound growth factor gene expression in glucan-treated human fibroblasts. *International journal of Immunopharmacol* 2002;2:1163-72.
- Wei D, Zhang L, Williams DL, Browder IW.** Glucan stimulates human dermal fibroblast collagen biosynthesis through a nuclear factor-1 dependent mechanism. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 161-168.

- Welcker K, Martin A, Kölle P, Siebeck M, Gross M.** Increased intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Med Res.* 2004 29;9(10):456-460.
- Willams H, Wilker D.** Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports.* 2008, 10(6): 597-605
- William F.** Stenson Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999, p 1699-1759.
- Williams D. L, Mueller A, Browder W.** Glucan- based macrophage stimulators: A review of their anti – infective potential. *Clin. Immunother.* 1996;(5): 392-399.
- Williams D.L.** Overview of (1- 3)- β -D-glucan immunobiology. *Mediators of İnflamation* 1997; (6): 247-250.
- Williams JG, Hughes LE, Hallett MB.** Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1990, 31(2):187-93.
- Yamada T, Deitch E, Specian RD, , Perry MA, Sartor RB, Grisham MB.** Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation*, 1993; 17(6): 641-662.
- Yan J, Vetvicka V, Xia Y, Hanikyrova M, Mayadas TN, Ross GD.** Critical role of kupffer cell CR3 (CD11b/CD18) in the clearance of IgM-opsonized erythrocytes of soluble beta-glucan. *Immunopharmacol.* 2000;46: 39-5
- Yavuz Y, Yüksel M, Yeğen BC, Alican I.** The effect of antioxidant therapy on colonic inflammation in the rat. *Researchin Experimental Medicine (Berlin)* 1999; 199(2):101–110.
- Yerer M, Aydoğan S.** Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2000; 9(1):49-53
- Yıldız G.** Trinitrobenzen Sülfonik Asit (Tnbs) İle Oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde Resveratrol'ün Antioksidan Metabolizmaya Etkileri, Doktora Programı, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın,2013,80.
- Yücesoy M.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri İç Hastastalıkları Gastroenterohepotoloji Dergisi* 2005, 1(34):4-9.
- Zekovic DB, Kwiatkowski S, Vrvic MM, Jakovljevic D, Moran CA.** Natural and modified (1→3)- β -D-Glucans in health promotion and disease alleviation. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2005; 25(4): 205–230.
- Zheng L, Gao ZQ, Wang SX.** A chronic ulcerative colitis model in rats. *World Journal of Gastroenterol*, 2000, 6(1):150-152.

Zhou Q, Caudle RM, Price DD, Del Valle-Pinero AY, Verne GN. Selective up-regulation of NMDA-NR1 receptor expression in myenteric plexus after TNBS induced colitis in rats. *Molecular Pain* 2006; 2: 3.

Zouiten-Mekki L, Zaouali H, Boubaker J, Karoui S, Fekih M, Matri S, Hamzaoui S, Filali A, Chaabouni H, Hugot JP. CARD15/NOD2 in a Tunisian population with Crohn's disease. *Digestive Disease Sciences*. 2005; 50 (1):130-135.





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



Aydın, 14 Ağustos 2015

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2015 Yılı VIII. Oturumu
Sayı : 64583101/2015/094
Proje Başlığı : TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde beta glukanın etkisi
Proje Yürütücüsü : Rauf Onur EK
Proje Ekibi : Gökhan CESUR, Yüksel YILDIZ, Ferhat ŞİRİNYILDIZ, Güi TAŞLI YEŞİLÇAYIR, Cenk ORAK

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. Turhan DOST
(Başkan)

İzinli

Prof. Dr. İbrahim CEMAL
(Üye)

İzinli

Vet. Hek. Ufuk SAYIN
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL
(Üye)

Dr. Nurten ATALAY
(Üye)

Şevket AKYOL (Raportör)

Doç. Dr. Yücel KOCA
(Üye)

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
(Üye)

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

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Deren TOKMAK
Uyruk : T.C.
Doğum Yeri ve Yılı : Kocaeli/ İzmit. 18.10.1978.
Telefon : 0507 766 03 91
E-mail : derentokmak5@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Dumlupınar Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü	2004
Önlisans	Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Hemşirelik bölümü	1998

BURSLAR ve ÖDÜLLER:

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2015-Devam	İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi	Fizyoterapist
2012-2015	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi /İstanbul	Fizyoterapist
2008-2012	Boğaziçi Tıp Merkezi /İstanbul	Fizyoterapist
2007-2008	Özel Evrençağlapınar Özel Eğitim Rehabilitasyon Merkezi /Söke- Aydın	Fizyoterapist
2006-2007	Özel Kuşadası Hastanesi / Kuşadası – Aydın	Fizyoterapist
2004-2005	Özel Emre Özel Eğitim Rehabilitasyon Merkezi /Söke- Aydın	Fizyoterapist

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

2. PROJELER

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler