T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL KOLİT MODELİNDE ARI EKMEĞİNİN ETKİSİ

Hazırlayan
Serhat ÖZER

Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2019
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TARIMSAL BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL KOLİT MODELİNDE ARI EKMEĞİNİN ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Serhat ÖZER

Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FYL 2018-7894 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2019
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Serhat ÖZER



YÖNERGEYE UYGUNLUK

"Ratlarda Deneysel Kolit Modelinde Arı Ekmeğinin Etkisi" adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi' ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Serhat ÖZER

Danışman
Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

Tarımsal Biyoteknoloji ABD Başkanı

Prof. Dr. Mehmet ARSLAN

Prof. Dr. Sibel SİLİCİ danışmanlığında **Serhat ÖZER** tarafından hazırlanan **"Ratlarda Deneysel Kolit Modelinde Arı Ekmeğinin Etkisi"** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Tarımsal Biyoteknoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Gün / Ay / Yıl
11 06 2019

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Sibel SİLİCİ .....

Üye : Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU .....

Üye : Doç. Dr. Semih YILMAZ .....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 09/07/2019 tarih ve 2019/40-47 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

09 / 07 / 2019

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamı gerçekleştirirken çalışmalarım süresince her türlü yardımı ve fedakârlığı sağlayan, kıymetli bilgilerini benimle paylaşan, desteğini biran olsun eksik etmeyen çalışmama ve bana kattığı değerini unutamayacağım saygıdeğer danışman hocam; Prof. Dr. Sibel SİLİCİ'ye, çalışmam boyunca tüm zorlukları beraber aştığım değerli meslektaşım Ecz. Mehmet HAZIR'a, sadece bu çalışma süresince değil hayatımın her anındaki desteğini ve sevgisini eksik etmeyen değerli eşim Tuğçe TURAN ÖZER 'e katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Serhat ÖZER

Haziran 2019, KAYSERİ

RATLARDA DENEYSEL KOLİT MODELİNDE ARI EKMEĞİNİN ETKİSİ

Serhat ÖZER

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2019
Danışman: Prof Sibel SİLİCİ

ÖZET

İnflamatuar bağırsak hastalıklarından olan ülseatif kolit intestinal immün faktörler ile genetik/çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada ratlarda oluşturulan deneysel kolit modelinde arı ekmeğinin etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmada 56 adet Wistar albino erkek rat kullanılmıştır. Ratlar rastgele sağlıklı kontrol (Grup 1), DSS (desktran sodium sülfat) kontrol (Grup 2), 50 ve 100 mg/kg arı ekmeği (Grup 3 ve 4), DSS+ Arı ekmeği (50 ve 100 mg/kg) (Grup 5 ve 6) ile Reflor ® (grup 7) olmak üzere 7 gruba ayrılmıştır. Deneysel kolit oluşturmak üzere sağlıklı kontrol ve arı ekmeği grupları hariç % 5 DSS içme suyu ile ratlara 14 gün boyunca verilmiştir. Ratlar 28 günün sonunda kanları alındıktan sonra sakrifiye edilip karaciğer ve testis dokuları çıkarılmıştır. Biyokimyasal parametreler yanında kolon mukozası histolojik olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arası biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde ALP, ALT ve ürik asit açısından önemli farklık saptanmıştır ($p>0.05$). Mikroskobik skorlama açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan öenemli olarak en yüksek skorun DSS kontrol grubuna ait olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubuna en yakın mikroskobik görünüm arı ekmeği alan grup olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak arı ekmeğinin kolon hasarı ve inflamasyondan koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Arı ekmeği, perga, inflamasyon, kolit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları

EFFECT OF BEEBREAD ON ULCERATIVE COLITIS MODEL IN RATS

Serhat ÖZER

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
Master Thesis, June 2019
Supervisor: Prof. Dr. Sibel SİLİCİ

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease, colitis is a systemic disease resulting from the interaction between intestinal immune factors and genetic / environmental factors. In this study, it was aimed to determine the effects of bee bread in experimental colitis model. 56 Wistar albino male rat was used in the study. Rats were randomly controlled (Group 1), DSS (Dekstran sodium sulphate) control (Group 2), 50 and 100 mg / kg bea bread (Group 3 and 4), DSS + Bee bread (50 and 100 mg / kg) (Group 5) and 6) and Reflor® (group 7). In order to form experimental colitis, healthy control and bee bread groups were excluded. % 5 DSS was given to rats for 14 days with drinking water. At the end of 28 days, the rats were sacrificed and their tissues were removed. Besides biochemical parameters, the colon mucosa was evaluated histologically. When the biochemical parameters between the groups were evaluated, a significant difference was found in terms of ALP, ALT and uric acid ($p > 0.05$). When the groups were compared in terms of microscopic scoring, it was observed that the highest score was statistically significant for DSS control group. It was determined that the group with the microscopic appearance was the closest group to the healthy control group. As a result, it was determined that bee bread had a protective effect on colon damage and inflammation.

Keywords: Bee bread, perga, inflammation, colitis, inflammatory bowel diseases

İÇİNDEKİLER

RATLARDA DENEYSEL KOLİT MODELİNDE ARI EKMEĞİ ETKİSİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK iii
YÖNERGEYE UYGUNLUK iii
KABUL VE ONAY iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER viii
KISALTMALAR xii
TABLOLAR LİSTESİ xii
ŞEKİLLER LİSTESİ xiii
GİRİŞ 1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Problem Durumu 3
1.1.1. İnflamatuar bağırsak hastalıkları……3
1.1.2. Ülsertaif kolitte immune yanıt……..4
1.1.3. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında oksidan ve antoksidan yanıt….5
1.1.4. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında tedavi……..6
1.1.5. Ülseratif kolitte beslenme……..8

1.1.6. İntestinal mikrobiyota ve probiyotikler……10

1.1.7. Apiterapi ve arı ekmeği (perga)……12

1.2. Araştırmanın Amacı 18

1.3. Araştırmanın Önemi 18

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1.Yöntem …….19

2.1.1.Arı ekmeği örneklerinin kimyasal analizi……..……19

2.1.2. DSS ile kolit oluşturulması……..19

2.1.3. Deneme Düzeni……20

2.1.4. Biyokimyasal analizler……20

2.1.5. Histolojik analizler…… 21

2.1.6. İstatistiksel Analiz.……21

2.2. Materyaller ……21

2.2.1. Kimyasallar…….……....21

2.2.2. Deney hayvanları…….22

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1 Araştırma Modeli 23

3.2 Evren ve Örneklem 23

3.2.1 Yöntem Başlık Örneği..... 24

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1.Tartışma…….....28
4.2.Sonuç ve Öneriler ……..30

KAYNAKÇA..... 32

ÖZGEÇMİŞ 46

KISALTMALAR

İBH : İnflamatuvar Bağırsak Haastalıkları

MDA : Malondialdehit

DSS : Dekstran Sodyum Sülfat

ROS : Reaktif Oksijen Radikalleri

DHA : Dokohekzaenoik Asit

EPA : Eikosapentaenoik Asit

LAB : Laktik Asit Bakterileri

DNBS : Dinitrobenzen Sülfonik Asit

TNBS : Trinitrobenzen Sülfonik Asit

DEKAM : Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi

MPO : Myeloperoksidaz

İNOS : İndüklenebilir Nitrik Asit Sentaz

CAPE : Kafeik Asit Fenetil Esteri

UC : Ülseratif Kolit

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Araştırmada Kullanılan Arı Ekmeği Besin İçeriği……. 23
Tablo 2. Ratların kan değerlerinin istatistiki incelenmesi…… 24
Tablo 3. Deneme Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri……..... 25
Tablo 4. Rat karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirme sonuçları… 26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Petek gözleri içerisinde depolanmış arı ekmeği (Foto: S.Silici)…… 16
Şekil 2. Perga kapsül (Foto: Sibel Silici)……. 17
Şekil 3. Deney hayvanı Wistar albino erkek rat 22

GİRİŞ

Bal arılarını temel besin kaynakları nektar ve polendir. Nektar bal arısının enerji htiyacını karşılarken polen kas ve dokuların yapılanması, gelişme ve üreme ile salgı bezlerinin gelişimi gibi önemli fonksiyonlar için ihtiyaç duyduğu protein, yağ asitleri vietamin ve mineral ihtiyacını karşılamaktadır. Bal arıları çiçeklerden topladıkları polenleri kovan içinde petek gözlerinde depolamaktadır. Arı ekmeği petek gözünde polen, bal ve diğer arı salgıları ile karıştırılmakta, kovan sıcaklığınında etkisiyle enzimatik ve kimyasal değişime uğramaktadır. Laktik asit fermantasyonuna maruz kalan bu karışım yaklaşık iki hafta içerisinde arı ekmeğine dönüşmektedir. Fermente bir ürün olan arı ekmeği böylece kovanda uzun süre muhafaza edilebilmektedir. Arı ekmeği arılar için protein, yağ ve vitamin kaynağı olmakla birlikte arı sütü üretiminin de ham maddesini oluşturmaktadır. Arı poleni ile arı ekmeğinin içerikleri benzer olsa da bazı farklılıklar görülmektedir. Arı ekmeği, arı polenine kıyasla daha az protein içermektedir ancak arı ekmeği proteinlerinin sindirimi daha kolaydır. Kovandan petekler halinde alınan arı ekmeği mumundan arındırlmak suretiyle elde edilmektedir. Protein içeriği yüksek olduğundan soğukta muhafazsı gerekmektedir. Diğer arı ürünlerinde olduğu gibi oksidasyona maruz kaldığında besin değerini kaybeden arı ekmeğinin ticari olarak kullanımında uygun sıcaklıkta fırınlarda kurutulduktan sonra kapsülleme yöntemiyle değerlendirilmesi önerilmektedir. Arı ekmeğinin çok sayıda faydalı biyolojil aktivitesi vardır. Bununla birlikte laktik asit fermentasyonu ile birlikte probiyotik özellik kazanması ve gastrointestinal sistem hastalıklarında tedaviye destek olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim inflamatuvar bağırsak hastalıklarında gastrointestinal mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulmasıyla luminal antijenlerin mukozal immune sistemi tetiklediği ve doku hasarı oluştuğu bildirilmektedir. Bu nedenle bu araştırmada sistemik bir bağırsak hastalığı olan kolitte arı ekmeğinin koruyucu etkinliğinin olup olmadığını değelrendirmek amaşlanmıştır. Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde finansal

destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teşekkür ederiz.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Problem Durumu

1.1.1. İnflamatuar bağırsak hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) etiyolojisi belli olmayan, intestinal immunolojik faktörler ile genetik-çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığı düşünülen sistemik bir hastalık olup temelde ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olarak görülmektedir (Tommasini et al., 2010; Bassaganya et al., 2012; Baumgart ve Carding 2007). Araştırmalar etiyolojisi kesin olarak bilinmese de T hücrelerindeki aktivasyon artışının önemli rol oynadığını rapor etmektedir (Sanchez et al., 2008; Travis et al., 2008; Dignass et al., 2010; Cosnes et al., 2011; Biancone et al., 2007; Bewtra ve Lewis et al., 2009; Calder 2008). Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilen kronik seyirli, progresif, granülamatöz infalmasyonla karakterize iken ülseratif kolit kolon mukoza ve submukozasının daha çok yüzeyel bölümünü tutan, inflamasyon ve ülserasyonlar, remsiyon ve nükslerle seyreden kronik bir hastalıktır (Tommasini et al., 2010; Bassaganya et al., 2012). Crohn hastalığı, sindirim sisteminin her segmentinde özellikle ileum ve kolonun tüm katmanlarını etkilerlen ülseratif kolit genellikle kolon mukozası ve submukozasını tutmaktadır (Baurngart ve Carding, 2007).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezi çok faktörlü olup, gastrointestinal mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulmasıyla luminal antijenlerin mukozal immune sistemi tetiklediği ve doku hasarı oluştuğu bildirilmektedir. Hastalığın hem başlangıç aşamasında hem de ilerleyişinde gastrointestinal kanalın immune regülasyonundaki bozuklukların etkili olabileceği de rapor edilmektedir (Sartor, 1995). Araştırmalar ülseratif kolit ve crohn hastalığı olan bireylerde güçlü genetik yatkınlık olduğunu

göstermiş, birinci derece akrabalarında görülme riskinin 4-20 kat arttığı bildirilmiştir (Podolsky et al., 2002; Orholm et al., 1991). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda çeşitli genler (farklı koromozomlarda) sorumlu tutulurken makrofaj ve panet hücrelerinde bulunduğu saptanan NOD2 geni (günümüzde CARD 15) en çok üzerinde çalışılanıdır. Bu genin defekti antimikrobiyel peptitler alfa defensinler ekspresyonunda azalmaya neden olduğundan enfeksiyon sırasında bozulmuş immune yanıt oluşmakta, bakteriler konakta mukozal immune sistemde stimülasyon artışına sebep olmaktadır. Buna ilaveten inflamatuvar bağırsak hastalıkları intestinal system dışında en sık olarak karaciğer, kemikler, eklemler, gözler ve cildi etkilemektedir (Martins ve Peppercorn et al., 2004; Su vd. 2002).

Gelişmiş ülkelerde daha yaygın olarak görülmekle birlikte ülseratif kolit ve crohn hastalığı insidansı coğrafik bölgelere ve aynı bölge içinde yaşayan populasyonlara göre önemli farklılık göstermektedir. En yüksek insidans ve prevalans Amerika'da olup ülseratif kolit prevelansı ve insidansı 7-9/100.000 ve 200-250/100.000 dir (Kappelman et al., 2007; Loftus et al., 2007). Nitekim son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de hastalığın insidansında artış görülmektedir (Shivananda et al., 1996; Lakatos et al., 2006; Tozun vd. 2009). Ülseratif kolit insidansının ülkemizde 4.4/100.00 olduğu bildiirlmektedir (Wiese, 2011).

1.1.2. Ülseratif kolitte immune yanıt

Ülseratif kolitte immune yanıtın da önemi büyüktür. Kaltsal immune yanıt patojenlere karşı ilk savunmamız olup uzun surely yanıt oluşturmamaktadır. Dendritik hücreler, makrofajlar, intestinal epitler hücreleri ile miyofibroblastlar gibi immune hücreler intestinal mikrobiyotayı algılamakta ve mikroroganizmalar üzerinde bulunan patojen moleküler patternlere steriyotipik yanıt vermektedirler. Böylece mikrobiyal invazyona karşı hızlı ve efektif inflamatuvar yanıt başlamaktadır. Bu konuda dendritik hücreler T hücre aktivasyonundan ve adaptif immune yanıtın başlamasından sorumludurlar (Geremia, 2014). Aktive olmuş dendritik hücreler ve markofajlar ülseratif kolitte inflamatuvar yanıtı düzenleyen çeşitli sitokinler salgılamaktadır. İntestinal bakteriler ile besin antijenleri intestinal epiteli kaplayan mukus tabakası ile mukozal yüzeyin ilk bariyeriyle karşılaşmaktadırlar. Mukus goblet hücrelerince salgılanan musinlerin polimerizasyonu ile oluşmakta ve lumen içinde genişlemektedirler (Van der Sluis et al.,

2006; Velcich et al., 2002). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında epitel bariyeri bozulmakta ve intestinal geçirgenlik artmaktadır (Salim ve Soderholm, 2011). Nitekim yakın zamanda yapılan çalışmalar inflamatuvar bağırsak hastalıklarının bakteriyel, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle intestinal sistemin regülasyonunun bozulmasıyla ilgili olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle hasta bireylerde sitokinler inflame bağırsak mukozası içindeki monosit ve active olmuş makrofajlardan kaynak almaktadır. Proifnflamatuvar sitokinler IL-2,6,8,12,17,23, TNF-alfa, IFN-lamda) ülseratif kolitin başlaması ve ilerlemesi ile yakından ilişkili iken antifinflamatuvar sitoknler (IL-4,10,13) proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak inflamatuvar yanıtın şiddetini azaltmaktadır (Polinska, 2009).

Sitokinler intestinal immune sistemde bağırsağın inflamasyon durumunun (kontrollü inflamasyon) bozulmasına neden olmaktadır (Jump ve Levine, 2004). İmmün hücreler tarafından üretilen küçük peptid proteinler olan sitokinler hücrelerarası iletişimi sağlamakta, antijene spesifik efektör hücre çoğalımını uyarmaktaıdr. Lokal ve sistemik inflamasyona otokrin, endokrin ve parakrin yollarla aracılık etmektedir (Neuman, 2007). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kalıtsal immune yanıtında önemli rolü vardır. Aktive olmuş dendritic hücreler ve makrofajlar ülseratif kolitte inflamatuvar yanıtı düzenleyen çeşitli sitokinler salgılamaktadır. Bu sitokinlerin salgılanmasıyla adaptif immune yanıtı aktive eden çok sayıda T hücresi tetiklenmekte ve farklılaşmaktadır. İBH ‘de çok sayıda ortak yanıt olsa da inflamatuvar aracıların üretiminde rol oynatan reaktif oksijen metabolitleri, nitric oksit, lökotrienler, platelet active edici factor, prostaglandinler, nükleer faktor KB (NF-KB) aktivasyonu ve apoptozu sitokinler tarafından control edilse de sitokinlerin immune yanıtı inflamatuvar bağırsak hastalıkları formlarında farklılık göstermektedir (Ince ve Elliot, 2007). Proinflamatuvar sitokn salgılanmasını engelleyen IL-10 (antiinflamatuvar bir sitokin) mukozal inflamasyonu yavaşlatmaktadır.

1.1.3. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında oksidan ve antoksidan yanıt

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının kaynağının prooksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik olduğu öne süürlmektedir (Sands, 2004). Sağlıklı bir organizmanın yaşamını devam ettirebilmesi için oksidan-antioksidan dengesnin korunması gerekir. Fazla miktarda serbest oksijen radiakllerinin oluşumu biyolojik

sistemler üzerinde olumsuz etkiler yapabilmektedir. Serbest radikaller endojen olarak ve normal metabolik süreçte denge içerisinde üretilmektedir (Sarma, 2010). Serbest radikal oluşumudaki artış yada antioksidan system yeterizliği dengeyi bozarak oksidatif strese nedne olmaktadır (Satsangi, 2006). İnflamasyon oksidatif stresle direk ilişkilidir. Ülseratif kolit patogenezinde ksantin oksidaz enziminin eşlik ettiği apoptoz ve oksidatif stresin önemli rolü vardır (Becker et al., 2013; Pinto et al., 2013). Oksidatif stress, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu biyomolekül ve organların etkilendiği ve organizmada hasara neden olan bir surumun oluşması şeklinde tanımlanmaktadır. Ayrıca fagositik hücrelerin uygunsuz bir şekilde active olmasıyla aşırı reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumuyla da meydana gelebilmektedir. Polimorf nuklear hücrelerden aşırı reaktif oksijen ve nitrojen salınımının lipit peroksidasyonu oluşumuyla birlikte ülseratif kolitteki kolonik lezyonların artmasının ana mekanizma olduğu bildirilmektedir (Bregano, 2009). Kolonik inflamasyonun, hayvan modellerinde oksidatif hasarla yakından ilişkili olduğu gösterilmektedir (Israeli, 2008). Bu hasa ra kolondaki düşük molküler ağırlıklı antioksidanların azalmasının da eşlik ettiği bildirilmektedir. Glutatyon, askorbik asit ve ürik asit gibi suda çzöünen, tokoferol, ubikinon-10 gibi yağda çözünen bu antioksidan bileşikler radikal süürücü olarak görev yapmaktadırlar (Buffinton ve Doe, 1995). Oksidatif stress, raektif metabolitlerin aşırı üretimine, savunma sisteminin aşırı tepkisine yada bu durumların ikisine de sebep olabilmektedir. Oksidatif stress markörleri (belirteçleri) oksidatif hasar sonucu oluşan maddelerdir. Bu maddelerden birisi lipit peroksidasyonunda son ürün olan malondialdehit (MDA) dır (Keshavarzian, 2003). Lipit peroksidasyona süperoksit ve hidroksil radikalleri sebep olmakta ve bağırsak mukozasına zarar vermektedir (Pinto, 2013). Yapılan çalışmalar kolonik mukozadaki antioksidan enzim seviyeleri ile MDa seviyesi arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (Bhaskar et al., 1995; Loguercio et al., 1996; Koch et al., 2000; Kruidenier et al., 2003).

İmmün system aktive olduğunda TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinler aşırı üretilmekte, TNF alfa makrofaj, nötrofil ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu ve inflamasyonu tetiklemektedir (Fiocchi, 1998). Nötrofillerin infiltrasyonu aşırı reaktif oksijen türleri, nitric oksit ve prostaglandin E2 oluşturmak suretiyle mukozal hasarı artırmaktadır (Fiocchi, 1998). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar stresin bağırsak inflamasyonu üzerine bariz etkileri olduğunu, hayvanın su kısıtı, görültü gibi

stress durumlarıyla birlikte desktran sodium sülfat (DSS), dinitrobenzene sulfonik asit (DNBS) ile bağırsak inflamasyonu oluşturduğunu göstermiştir (Mild eve Murison, 2002). Nitekim stresin inflamasyon üzerine tekisi tam bilinmese de, palzma ve serebral kortekste lipite perksidasyonu artırıp plazma antioksidanlarını düşürerek oksidatif hasara sebep olduğu bildirilmektedir (Israeli, 2008).

Çevresel tetikleyiciler luminal florayı değiştirerek yada mukozal bariyeri bozarak ülseratif kolit gelişimini hızlandırabilmektedir. Luminal florayı aktibiyotikerl yada beslenme ile ilgili faktörler de değiştirebilmektedir. Akut enfeksiyonlar ve tedavide kullanılan nonsteroid antitinflamatuvar ilaçlar inflamasyona yol açarak mukozal geçirgenliği artırabilmektedir (Evans, 1997). Çevresel faktörler mukozal immun sistemin kalıcı ve artan aktivasyonuna sebep olabilmektedir (Tremaine, 2000). Ülseratif kolitte Th2 immün yanıtı aktif hale getirmektedir. Deneysel kolitte inflamatuvar süreç nötrofil, monosit ve lenfositlerden oluşan lökositlerin kolon mukozasına infiltrasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ROS (reaktif oksijen radikalleri) protein denatürasyonu, DNA hasarı ve lipid membranlarında peroksidasyon oluşturarak hücre ve dokularda hasara neden olmaktadır (Sartor et al., 1995; Podolsky et al., 2002; Orholm et al., 1991). Ortaya çıkan lipid peroksil radikalleri once hidroperoksitlere onlar da daha zararlı olan aldehitlere dönüşmektedir. Bir dokuda malondialdehit (MDA) seviyesinin artması serbest oksije radikallerinin ve buna bağlı olarak katabolizmanın artışını göstermektedir (Slater, 1984). Bununla birlikte makrofajlar ve lenfositler tarafından inflamasyonu bağırsak mukozasında TNF-alfa, IL-1beta ve IL-6 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin üretilmekte ve bunlar inflamatuvar cevabın sürekliliğinde önemli rol oynamaktadır (Podolsky, 2002).

1.1.4. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında tedavi

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisi önemli oranda medikal tedavi olup küratif bir tedavi yoktur. Bununla birlikte kortikosteroidler, aminosalisilatlar, immunsuppresantlar ve bazı biyolojik bileşikler hastalığın remisyonunda kullanılmaktadır. Yine hastalığın ilerlemesini önelemek ve inflamatuvar yangının kontrolünde agresif tedavi edici uygulamalar öngörülmektedir. Cerrahi müdehale medikal tedaviye cevap vermeyen hastanın yaşamını tehdit eden komplikasyonlar olduğunda devreye girmektedir (Travis et al., 2008; Dignass et al., 2010; Cosnes et al.,

2011). Bununla birlikte bu ilaçlar özellikle fırsatçı enfeksiyonların gelişmesiyle ilgili olarak anemi ve malignitenin gelişmesine sebep olabileceği için riskli görülmektedir (Biancone et al., 2007; Bewtra ve Lewis et al., 2009). Bu nedenle hastalığın tedavisinde alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (Calder, 2008).

Ülseratif kolit hastanın yaşam kalitesini çok yönlü etkilediğinden bakım, besleme desteği, psikolojik destek te önemlidir. Mide bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı için semptomatik tedaviler verilmektedir (Podolsky, 2002). Medikal tedavide; aminosalisilatlar (sitokin senstezi inhibisyonu, prostaglandin ve lökotirenlerin üretiminin durudulması şeklinde etki gösteren sülfalazin gibi ilaçlar, baş ağrısı, mide bulantısı, karın ağrısı ve diyare gibi yan etkilere sebep olabilmektedir) (Grevenitis et al., 2015; Rousseaux et al., 2005; Shanahan et al., 1990), antibiyotikler (metranidazol gibi antibiyotiker luminal florayı değiştirip mukozal bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltarak etkili olmaktadır) (Sutherland, 1991), kortikosteroidler (immune yanıtın hemen her basamağını inhine ederek bağırsaklar dahil tüm hedef dokulardaki inflamatuvar hücrelerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe edip, apoptozu indükleyerek inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadırlar ve immunosupresyon, ödem, glakom, hipertansiyon , hiperglisemi, kilo alımı (kısa sureli kullanımlarda) katarak, adrenal yetmezlik, yara iyileşmesinin bozulması, kemik mineral yoğunluğu azalımı ve diyabet (uzun sureli kullaımlarda) yan etkileri olarak görülebilmektedir (Toruner vd., 2008; Hanauer et al., 2003; Marehbian et al., 2009; Lichenstein et al., 2006; Irving et al., 2007), immünosupresifler (nükleik asit sentesine katılıp antiproliferatif etki gösteren thiopurinler ve IL-1,2,6, 8 üretimini bloke eden, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe den, DNA sentezini durdurup lenfositlerde apoptpzu destekleyen ve proinflmatauvar sitokin üretimini azaltan metotreksat gibi ilaçların alerjik reaksiyonlar, ateş, döküntü, atralji ve pankreatit, stomatit, saç dökülmesi, lökpeni, hepatic fibroz gibi yan etkileri olmaktadır (Pearson, 2000).

1.1.5. Ülseratif kolitte beslenme

Ülseratif kolit besinlerin emilim yetersizliği ve malnutrisyonun görüldüğü bir hastalıktır. Toplam yağ alımı ve özellikle çoklu doymmaış yağ asitlerince (başlıca omega-6) zengin beslenmenin ülseratif kolit oluşum riskini artırıken meyve ve sebze tüketiminin ön planda olduğu posaca zengin beslenmenin koruyucu etkisi olabileceği

bildirilmişitr (Hou et al., 2011; Amre et al., 2007). Hastalarda katabolizma artıp, iştah baskılanarak, ağrı ve ishal nedeniyle yemek yemediğinden özellikle protein kaybını önlemek önemlidir (Massironi, 2013). Ca eksikliği de sıkça yaşanmaktadır. A, D, E ve K vitaminleri eksikliği ile bilrikte çinko eksikliği intestinal hücrelerde apoptozu artırmaktadır. Folik asit ve çinko açığı yerine konulmalıdır (Ranaldi, 2013). Demir yetersiliği nedeniyle anemi görülebilmekte, bu duruma B12 eksikliğinin eşlik etmesi durumu kötüleştirebilmektedir. D vitamin seviyesininde düşmesi bir risk faktörü olarak görülmektedir, bu nedenle kemik kaybının önlenmesi gerekmektedir (Montgomery et al., 2015; Ranaldi et al., 2013; O'Sullivan et al., 2015; Lim et al., 2014).

Hastalarda % 20-85 oranında protein enerji malnutrisyonunun gelişmesi bakteriyel translokasyona yol açarak gastrointestinal sistem mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasına sebep olmaktadır (Uygun, 2005). Protein kayıplarının önlenmesi, süt ve yağ tüketimini azaltma, karbonhidrat tüketimini azaltma, yüksek posalı besinlerden uzak durma tıbbi beslnem tedavisi olarak öngörülmektedir (Brown, 2011). Protein kayıpları nedeniyle malabsorbsiyon ve spesifik amino asit eksikliği yaşandığı için protein alımı 1.5 g/kg a yükeltilmesi önerilmektedir (Di Sabatino et al., 2012; Schicho et al., 2012). Laktoz intoleransı sık yaşanan bir surum olduğu için laktoz içeren besinlerden uzak durulması istenmektedir (Shah, 2015). Yağı kısıtlamak aynı zamanda yağ asitleri konuusnda problem yaratabildiği için sature yağ asitlerini kısıtlayarak esansiyel olanlarla desteklemek gerekmektedir (özellikle omega-3 yağ asitleri). Karbonhidrtalrda emilim bozukluğu sıkça yaşanmaktadır. Monosakkritler sindirimde enzyme ihtiyaç göstermezken disakkaritler ve polisakkaritlerin sindiriminde intestinal enzimler gerekmektedir. Aşırı karbonhidrat alımın sindirim bozukluğu ile birlikte bağırsak mikrobiyatasını değiştirmekte ve hastalığı şiddetlendirebilmektedir. İnsanlar tarafından sindirilmeyen bitkisel kökenli karbonhidratlar olarak tanımlanan diyet posası fermentasyon sonrası sadece bağırsaklardaki bakterilerce sindirilebilmektedir. İnulin, frukto-oligısakkaritler ve pectin çözünebilen ve fermente olan poslar olup sebze, kabuklu yemişler, yulaf, arpa, çavdar, soğan ve sarımsak gibi gıdalarda bulunmaktadır (Eswaran, 2013). Bunlar bağırsaklarda bir hacim oluşturarak dışkının pasajdan rahatça geçmesini sağlayarak gastrointestinal sistemin sağlığını korumakta, fermentasyon sonucunda butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır (Klosternuer, 2011).

Düşük FODMAPs diyetinde (fermente oligo,di ve monosakkaritler), yüksek miktarda fruktoz, laktoz, fruktan/galaktan ve poliol içeren gıdalar bağırsak lümeninde sıvı çekmekte ve ozmotik basıncı artırmakta, kolonik bakteriler tarafından fermentasyona uğramaktadırlar. Bu durum karın ağrısı, gaz, şişkinlik, kramp ve ishal gibi semptomlara sebep olabilmektedir (Gibson ve Shepherd, 2010). Yapılan çalışmalar glutensiz diyetle beslenen hastaların semptomlarında % 65 azalma olduğunu bildirilmiştir (Herfarth, 2014). Ülseratif kolitte etkisi tam olarak bilinmese de protein ve çoklu doymamış yağ asitlerince zengin doymuş yağ oranı düşük av hayvanalarından elde edilen etler, insanların yetiştirmediği doğada kendiliğinden yetişen sebze ve meyveler ile tahıl, şeker ve sütten yoksun bir diyet olan paleolitik diyet özellikle obezite ve diyabet tedavisinde önerilmektedir. Bunların dışında intestinal permeabiliteyi, proinflamatuvar sitokinleri azaltıp bariyer defansını ve adaptasyonu artırarak mukozal iyileşme sağlayan ve mikrobiyotayı olumlu yönde değiştiren enteral nutrisyon özellikle pediatric hastalarda ve Crohn hastalığında başarılı bulunmuştur (Gearry et al., 2009; Chan et al., 2014). Nutrisyonun devamını sağlamada kullanılan parenteral nutrisyon bağırsak istirahatinde kullanılmaktadır (Triantafillidis, 2014).

1.1.6. İntestinal mikrobiyota ve probiyotikler

İntestinal mikrobiyota ve sağlık ilişkisi son yıllarda en çok dikkat çeken konulardan biridir. İnsan bağırsağı nerdeyse yüz trilyon mikroroganizma türüne ev sahipliği yapan ve bağışıklık sisteminde oldukça önemli rolü olan kompleks mikrobiyal bir topluluktur. Bağırsakta kolonize olan mikroroganizmalar koruyucu yada zarar verici olabilir. Her ikisi de bağırsakta immün homeostazisin şekillenmesinde önemli olup bakterilerin bileşimlerindeki önemli değişiklikler kronik bağırsak iltehabına neden olabilmektedir (Backhed, 2005). Mikrobiyom vücutta yaşayan tüm mikroroganizmalar ve genetic materyallerini mikrobiyota ise mağırsak cilt gibi vücudun farklı ekosistemlerinde bulunan mikroroganizma populasyonlarını ifade etmektedir (Khanna ve Tosh, 2014). Bağırsak mikrobiyotası Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria bakteri cinsleri içindeki türlerden oluşmaktadır (Sartor et al., 2008; Eckburg et al., 2005). İnce bağırsağın proksimalindeki ana türler aerobik ve gram + iken distal kısımda gram –türler gram + sayısından fazladır. Gastrointestinal sistemde en yoğun bakteri kolonda bulunur ve Bacteroides, Bifidobacteria, Fusobacteria, Clostridia ve Peptostreptococci bakterilerini içerir (Wall et al., 2013, Orel et al., 2014). İntestinde

bulunan bakterilerin çoğu Bacteriodes (% 64) ve Firmicutes (% 23) türlerinden oluşmaktadır. Escherichia coli (Enterobacteriaceae) Protobacteria içerisinde (tüm bakterilerin % 8 i) en az (minor) üyelerdir. İnflamatuvar bağırsak hastalarının mukozal biyopsisinde sağlıklı insanların bağırsak florasının önemli bölümünü oluşturan Firmicutes ve Bacterioidetes bakterilerinin belirgin şekilde azaldığı ancak Protobacteria ve Actinobacteria türlerinde artış olduğu görülmüştür (Çelebi ve Uygun, 2013).

Ülseratif kolit hastalarına ait bağırsak florasında Bacteroides vulgatus konsantrasyonu en yüksek ve en sık izole edilen bakteridir. Bu hastaların serumunda *Bacillus vulgatus, Bacteroides fragilis* ve *Clostridium ramosum* aglutini de yüksek düzeylerde bulunabilmektedir (Matsudo, 2000). Bağırsak florasının düzelmesi için kullanılan yöntemlerden biri fekal transplantasyondur yani parazit ve bakteriyel patojen taşımadığı kanıtlanmış sağlıklı kişilerin feces süspansiyonları lavman şeklinde uygulanmkta ve yaklaşık 4 ay gibi bir sürede düzelme görülmektedir (Borody, 2003).

Probiyotikler yeterli miktarda alındıklarında konağa sağlık desteği sağlayan canlı mikroroganizmalardır (Bassaganya, 2012). Goblet hücrelerinde musin, antimikrobiyel peptidler ve beta-defensin üretimini artırarak, intraluminal patojenlere ve toksinlere epitelin geçirgenliğini azaltıp epiteliyal bariyer üzerinde doğrudan etki sağlamaktadırlar. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında probiyotiklerin sitokin salınımını etkilediği ve mukozal inflamasyonu azaltığı rapor edilmiştir (Bassaganya et al., 2012; Baumgart ve Carding et al., 2007). Bir mikroorganizmanın probiyotik olabilmesi için Laktik asit Bakteri Endüstriyel platrfomunca tarafından insan orijinli olması, patojenik özellik içermemesi, bağırsak epitel dokularına tutunması, antimikrobiyal bileşikler üretebilmesi gibi kriterler belirlenmiştir (Guarner ve Schaafsma et al., 1998; Ewaschuk ve Dieleman et al., 2006). Lactobacillus ve Bifidobacterium türleri normal bağırsak florasının üyeleri olduğu için en sık kullanılanprobiyotiklerdir. *E.coli,* enterokoklar, bazu Baciilus türleri, saccharomyces boulardii ve Saccharomyces cerevisiae de kullanılan probiyotikerl arasındadır (Guarner, 2009).

Uzun zincirli yağ asitlerinden omega-3 yağ asitlerinin de güçlü antiinflamatuvar etki sağladığı bildirilmektedir (Calder, 2008). Omega 3 yağ asitlerinden dokohekzaenoik asit (DHA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve alfa-linolenik asitin immünomodülatör rolü olduğu, T lenfosit proliferasyonu inhibisyonu, kemokin reseptör ve sitokin gen

ekspresyonunun regülasyonu, entijen oluşumu modülasyonu gibi etkilere sahip olduğu rapor edilmektedir (McLean, 2005).

1.1.7. Apiterapi ve arı ekmeği (perga)

Tıpta, polen, bal, propolis ve diğer arı ürünlerinin kullanıldığı tedavi branşı "apiterapi" dir. Bu arı ürünlerinden en fazla üzerinde çalışılan doğal ürün propolis ve bal olup, polenin de yüksek biyolojik potansiyele sahip doğal bir ürün olduğu bildirilmektedir (Ince vd. 2007; Monteleone et al., 2006; Romagnani et al., 1994). Polen veya çiçek tozu, çiçekli bitkilerin üremesi için gereklidir. Bal arıları, doğadaki tozlaşmayı (polinasyon) sağlayan canlılar olup, vücut kıllarına yapışan polenleri larva sonrası yavru beslenmesinde ve gençlik dönemlerinde dokularının, kaslarının, salgı bezlerinin ve diğer organlarının yeterince gelişmesinde kullanmak üzere kovanlarına taşımaktadırlar. Kovanlara taşınan polenler petek gözlerinde depolandıkları gibi balın içerisine de katılır ve balın oksidasyonu gibi pek çok zararlı etkiden korunmasında rol alırlar.

Değerli bir ürün olması nedeniyle son yıllarda arı kovanlarından polen tuzakları vasıtasıyla toplanan polenler, halk arasında destekleyici bir besin olarak özellikle sporcuların, gelişme geriliği bulunan çocukların, anemik hastaların, karaciğer rahatsızlıkları olan kimselerin diyetlerine takviye edici olarak kullanılmaktadır. Polenin yüksek antioksidan kapasiteye sahip bir ürün olduğu ve bu oksidasyonu önleme kapasitesinin bitki florasına göre değişim gösterdiği pek çok bilimsel çalışmada bildirilmektedir (Monteleone et al., 1999; Monteleone et al., 1997).

Türkiye biyolojik çeşitliliği ve ekolojik farklılıkları sayesinde bal üretimi için en elverişli ülkelerden biri olarak görülmektedir. Bu elverişli şartlar sadece bal üretimi için değil diğer arı ürünleri için de önemli bir zemin oluşturmaktadır. Nitekim arı poleni üretiminde farklı bitkisel kaynaklardan ve sarı, kırmızı, mor, yeşil, portakal rengi gibi farklı renklerde üretim söz konusudur. Ancak monofloral arı poleni hasat etmek hem polenlerin standart kompozisyonunu belirlemek hem de beslenme ve destek tedavi amaçlı kullanmak açısından oldukça önemlidir (Neuman, 2007). Örneğin yapılan bir çalışmada *Cistus* poleninin kestane polenine göre 20 kat daha fazla karotenoid içerdiği (Leon, 2006) diğer bir çalışmada ise kestane ve *Cistus* polenin sterol içeriklerinin farklı olduğu *Cistus* polenin yoğunlukla delta-5-avenasterol, kestane poleninin ise

betasitosterol içerdiği bildirilmiştir (Xavier, 2007). Ayrıca arı poleni tüketimine bağlı oluşabilecek alerji vakaları açısından da polenin orijinin karakterize edilmesi önem arz etmektedir.

Polenin kimyasal kompozisyonu da üretildiği bölgeye ve bitkisel kaynağa bağlı olarak değişim göstermekle birlikte genel olarak % 30-55 karbonhidrat, % 25-30 protein, %1-20 yağ asitleri ve steroller gibi lipitler, vitamin (Vitamin A, B12 ve K hariç) ve minerallerden oluşmaktadır (Borody, 2003). Bunun yanında polen numuneleri üzerinde yapılan çalışmalarda fenolik içeriği ve antioksidatif etkisi üzerinde durulmuştur. Polen ekstraklarının yapısında bulunan fenolik asitler ve flavonoidlerin, potansiyel antioksidan olarak, süperoksit anyonları ve lipid peroksit radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir (Xavier, 2007).

Bal arıları topladıkları polenleri kovan içinde petek gözlerinde arı ekmeği şeklinde biriktirirler. Arı ekmeği kovanda üretilirken polen, bal ve diğer arı salgıları ile karıştırılır ve laktik asit fermantasyonuna bırakılır. Karışım yaklaşık 14 gün içerisinde arı ekmeğine dönüşür. Fermente bir ürün olan arı ekmeği böylece kovanda uzun süre muhafaza edilebilir (Neuman, 2007). Arı ekmeği arılar için protein, yağ ve vitamin kaynağı olmakla birlikte arı sütü üretiminin de ham maddesini oluşturmaktadır. Arı poleni ile arı ekmeğinin içerikleri benzer olsa da bazı farklılıklar da görülmektedir. Arı ekmeği, arı polenine kıyasla daha az protein içermektedir ancak arı ekmeği proteinlerinin sindirimi daha kolaydır. Nem içeriği hasattan sonra kurutma sonucunda %13-14 oranına düşmektedir. Arı ekmeğinin genel içeriği esansiyel aminoasitlerden, C, B1, B2, E, H vitaminlerinden, karotenoid ve antosiyaninlerden, sakkaraz, amilaz ve fosfataz enzimlerinden ve 25 farklı mineralden oluşmaktadır. Arı polenine nazaran arı ekmeği 6 kat daha fazla laktik asit içermekte ve bu özelliği kendini korumasını, polen kadar maya gelişimine açık olmamasını sağlamaktadır. Ayrıca arı ekmeğinin tat özellikleri arı polenine göre daha iyidir ve vücutta emilimi daha kolaydır. (Papadakis, 2000).

Bugüne kadar polen konusunda gerek dünyada gerekse ülkemizde daha çok balda polen analizi (melissopalinoloji) ve aeropalinoloji konularına yoğunlaşılmış, balın botanik orijinini belirlemek ve alerji riski olan hastalar için hava polenlerini tanımlamak için bu

alanlardan faydalanılmıştır. Ancak arı poleni konusunda, özellikle monofloral arı polenleri konusunda araştırmalar sınırlı kalmıştır. Polenin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin toplandığı bitkiye, toplandığı bölgenin coğrafik konumuna, iklim özelliklerine, toplanma şekline ve ambalaj şekline bağlı olarak değişim gösterdiği bildirilmektedir (Monteleone, 1999). Krell yaptığı çalışmada arıların topladıkları polenlerin ortalama % 7.5-40 protein, % 15-50 karbonhidrat ve % 15-50 arasında değişen ve oldukça yüksek miktarda nişasta ihtiva ettiğini ifade etmiştir (Schultz, 2003). Basim vd. de yaptıkları *in vitro* çalışmada polen ve propolis metanolik ekstraktlarının pek çok patojenik bakteriye karşı antibakteriyal aktivite gösterdiklerini rapor etmiştir (Monteleone, 2006). Yine Medeiros vd de sıçanlarda fenolik polen ekstraklarının anti alerjenik etkisinden bahsetmişlerdir (Breese, 1993). Almaraz-Abarca et vd ise yaptıkları çalışmada Meksika florasına ait etanolik polen ekstraktlarının lipid peroksidasyonu inhibe edici ve polen ekstraktlarının HPLC analizinde bir flavonoid türevi olan kalkonlarca zengin olduğunu göstermiştir (Ince, 2007). Polenin *in vitro* olarak lipid peroksidasyonunu engellediği, oksidan özelliğe sahip ve kanserojen olduğu bilinen pek çok serbest oksijen radikalini temizlediği (Noguchi et al., 1995; Wirtz et al., 2007), yine *in vitro* bakteri çalışmalarında bakterileri öldürdüğü veya gelişimini engellediği (Monteleone, 2006) yapılan araştırmalarda belirtilmiştir.

Bunların dışında literatürde polenlerle ilgili olarak antioksidan aktivitelerini ortaya çıkaran araştırmalara ek olarak, balların orijinlerini belirlemek üzere yapılan polen araştırmaları (Kuhn et al., 1993; Rennick et al., 2000; Latinne et al., 2006; Paradowska et al., 2007) ve polenlerin aminoasit analizlerinin tespitine yönelik (Cho, 2006) çalışmalar mevcuttur. Ticari arı polenlerinin B grubu vitaminleri içeriğini tespit etmeye yönelik yapılan bir araştırmada (Moseley, 2003) tiamin klorür (B1), riboflavin (B2), nikotinik asit (B3), pridoksin klorür (B6), folik asit ve siyanokobalamin (B12) vitaminlerinin miktarları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tespit edilmiştir. Polenin insan ve hayvanları X ışınlarının zararlı etkilerinden koruduğuna dair verilere bilimsel çalışmalarda rastlanmaktadır (Witowski, 2004).

Polenin atletlerin kondisyonu için gerekli gıdalar arasında önemli bir potansiyele sahip olduğuna dair yapılan çalışmalar (Langrish et al., 2005; Park vd., 2005) polenlerin organizmada metabolik etkilere sahip hormonları da bünyesinde bulundurduğunu

göstermiştir. Yine Karataş ve Şerbetçi çalışmalarında arı polenlerindeki adrenalin ve noradrenalin miktarlarını HPLC ile tespit etmiş; insan ve hayvanların metabolizmalarında sentezlenen adrenalin ve noradrenalinin birçok bitki hormonuna ek olarak arı poleninde de bulunduğunu göstermişlerdir (Ruddy, 2004).

Polenler antimikrobiyal (antibakteriyel, antifungal, antiviral) özellikleri nedeniyle de ön plana çıkmaktadır. Polenlerin *Escherichia coli, Proteus, Salmonella* ve diğer koliform türlerine karşı etkili oldukları tespit edilmiştir. Polenlerin bu antimikrobiyal özelliği yapısında bulunan Quercetin, Mirisetin, Kaempferol gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Fujino et al.. 2003; Sands et al.. 2004; Sarma vd. 2010). Özcan vd, *Alternaria alternata* ve *Fusarium oxysporium f. sp. Melonis'*in misel gelişimi üzerine arı poleninin % 2 ve % 5 konsantrasyonlarındaki metanol ekstraktlarının inhibitör etkilerini araştırmış ve %2'lik konsantrasyonun fungus gelişimine az, % 5'lik konsantrasyonunun ise daha çok etkili olduğunu rapor etmiştir (Satsangi, 2006).

Arı ekmeği hakkındaki literatür bilgileri oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada Fas bölgesinden toplanan arı ekmeği ve arı poleni örneklerinin antibakteriyal aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada polen numuneleri hem kurutulmuş halde hem de taze olarak kullanılmış ve *E. coli, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* bakterilerinin arasında bulunduğu bakterilere karşı antibakteriyal aktivite testi yapılmıştır. Sonuç olarak taze arı poleni ve arı ekmeğinin kurutulmuş polen örneklerine nazaran daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Büyükuslu, 2015). Diğer bir çalışmada ise arı ekmeği örneklerinin sıcak su, su ve etanol ekstrakları çıkarılmış ve bu ekstraktların fonksiyonel özellikleri belirlenmiştir. Suyun çözgen olarak kullanıldığı örneklerde antioksidan aktivitenin yüksek olduğunu bildiren yazarlar arı ekmeğinin bu antioksidatif etkisinden faydalanılabileceğini belirtmişlerdir (Blackstone, 1981).



Şekil 1. Petek gözleri içerisinde depolanmış arı ekmeği (Foto: S.Silici)

Bal arısı (*Apis mellifera* L.) nın temel besin ihtiyaçları nektar, polen, ve sudur. Nektar bal arıları için karbonhidrat kaynagı iken polen protein lipit ve vitamin kaynagıdır. Bir isçi arının larvadan ergin döneme kadar yetismesi için yaklasık 120-145 mg polene ihtiyaç vardır ve bir koloni ortalama yılda 20-57 kg polen toplamaktadır (Backhed, 2005). Besin toplayıcı isçi arılar tarafından toplanan polene bal arısı salgıları katılıp arka bacaklarında bulunan polen sepetçigine basılarak kovana getirilmektedir. Kovandaki diger genç arıların yardımıyla arı ekmegi petek gözüne bosaltılıp bozulmayı önlemek için arılarca az miktarda bal ve balmumu karısımıyla kaplanmaktadır. Bu karısım farklı enzim, mikroorganizma, nem ve sıcaklıgın (35- 36 C) etkisiyle kimyasal degisiklige maruz kalmaktadır. Kimyasal degisiklige ugrayan bu depolanmıs polen arı ekmegi olarak adlandırılmaktadır (Matsuda, 2000) .Arı ekmegi ergin arılar tarafından tüketilmekte ve larvaları beslenmektedir (Schultz et al., 2003; Borody et al., 2003; Marion et al., 2000).



Şekil 2. Perga kapsül (Foto: Sibel Silici)

Arı ekmegi yaklasık % 24-35 karbonhidrat, % 3 lipid, % 20 protein, , % 3 vitamin ve mineral içermektedir. Insan vücudunun biyosentezleyemedigi esansiyel aminoasitlerin tümü ile protein, C, B, B2, E, H, P, nikotinik asit, folik asit, pantotenik asit gibi vitaminler, sakkaroz, pigmentler, amilaz, fosfataz gibi enzimler, flavonoidler, karatenoidler ve hormonlar içermektedir (Peeters, 2001). Arı ekmeginin kompozisyonu polenden farklıdır (Kwon, 2002). Arı ekmeginin sahip oldugu yüksek biyolojik aktivite küf ve mantar gelisimini inhibe ederek arı ekmeginin daha iyi korunmasını saglamaktadır (Blackstone, 1981). Arı ekmegi aynı bitkinin poleninden daha fazla indirgenmis seker, K vitamini ile mikroorganizma sindirici enzim içermetedir. Polenin arı ekmegine dönüsmesi ve biyokimyasal degisiklikler bakteri ve mayalar tarafından sebep olunan temelde laktik asit fermentasyonu ile mikrobiyel faaliyetin bir sonucudur (Su, 2002). Yakın zamanda yapılan bir arastırmada farklı cografik ve botanik orijine (Citrus spp., *Castanea sativa*, *Gossypium arvense*, Trifolium spp., *Helianthus annuus* L.) sahip 8 arı ekmeginin kimyasal yapısı (nem, kül, protein ve yag) ile yag asidi kompozisyonu GC-FID ile tespit edilmistir. Arı ekmegi örneklerinde 20 doymus 17 doymamıs olmak üzere 37 yag aside tespit edilmistir. Doymus yag asitlerinden palmitik ve stearik asit ile doymamıs yag asitlerinde oleik asit örneklerde en çok rastlanan yag asitleri olmustur (Geremia, 2014).

Laktik asit bakterileri (LAB) normal floralarında simbiyontlar olarak sağlıklı organizmalarda yaygın olarak bulunan fenotipik olarak bakterilerle ilişkili bir gruptur (Van der Sluis, 2006). Vasquez vd. bal arısı florasında 12 farklı LAB türü tanımlamıştır ve bal arılarının zararlı mikroroganizmalardan LAB sayesinde korunduğu ifade edilmiştir (Velcich, 2002). Bal arısı poleni vitamin, protein, yağ asitleri, lipitler, steroller, vitaminler e karbonhidrat kaynağı olarak kullanmaktadır (Salim, 2011).

Arı ekmeği muhtemelen bakteri veya mayalar yada her iki mikroorganizma tarafından üretilen laktik asit fermantasyonu ile üretilmektedir (Polinska, 2009). Bal arılarınca poleni toplanmakta ve kolonide larvaları beslemek ve erişkin arılar tarafından tüketilmek üzere arı ekmeği olarak depo edilmektedir. Diğer fermente ürünlerde olduğu gibi proses tamamlandığında yüksek laktik asit içeriği ve diğer metabolitler arı ekmeğini mikroorganizmalar atarafından bozulmasını önlemektedir. Arı ekmeğinin kimyasal kompozisyonu polenden farklıdır, örneğin arı ekmeği laktik asit nedeniyle daha yüksek asiditye sahiptir ve daha yüksek oranda K vitamin içermektedir (Su, 2002). Bal arısı midesinin florası bal arılarının, larvalarının ve tüm kolonin sağlığı için önemlidir. Yapılan bir araştırmada bal arısı midesinde bulunan LAB florası (Jump, 2004) hem polende hem de iki haftalık arı ekmeğinden izole edilmiştir. Bal arısı midesindeki toplam 12 LAB fenotipinden Arı poleni 8 arı ekmeği ise 9 unu içermiştir, her ikisi ise 12 sinin 11'ini içermiştir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada ratlarda oluşturulan DSS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde farklı konsantrasyonlarda arı ekmeğinin etkilerinin histolojik, biyokimyasal ve hematolojik ortaya konulması amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Önemi

Günümüzde doğal beslenme ve doğal yaşamanın ön planda olduğu bilinmektedir buna bağlı olarak arı ürünlerinin de bu alandaki yerinin büyüktür. Insanlar günümüzde beslenme faaliyetini artık çok yönlü olarak dikkate almakta bazı hastalıklardan korunmak ve/veya tedavi amaçla yerine getirmektedir. Ancak ülkemizde arı ürünlerinin faydaları çok az bilinmekte ve konu ile ilgili yapılan çalışmalar da oldukça azdır. Arı poleni ve arı ekmeği içerdikleri besin öğeleri ile önemli gıda maddeleridir. Bu ürünler

hakkında yapılacak çalışmalar ürünlerin hem bilinilirliğini sağlayacak hem de tüketim oranlarını artıracaktır.

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Yöntem

2.1.1.Arı ekmeği örneklerinin kimyasal analizi

Arı ekmeği, Kayseri'deki Nutral Therapy Şirket'in den alındı ve -20 ° C'de saklandı. AOAC yöntemi kullanılarak, arı ekmeğinin nem içeriği, konveksiyonlu bir fırında gravimetrik olarak 105 ° C'de sabit ağırlığa kadar kurutularak belirlendi (AOAC, 2005). Ham protein değeri, Kjeldahl' ın metodu kullanılarak belirlendi(AOAC, 2005). Azot yüzdesini ham protin yüzdesine dönüştürmek için 6.25' lik bir dönüşüm faktörü kullanıldı. Ham yağ, AOAC yöntemine göre bir soxhlet cihazı ve dietil eter kullanılarak ekstre edildi(AOAC, 1984). Arı ekmeğinin ham lif içeriği AOAC yöntemine göre analiz edildi. Numunelerin kül içeriği gravimetrik olarak belirlendi (AOAC, 2005). Toplam karbonhidrat içeriği ifadeye göre hesaplandı: toplam karbonhidrat = 100 - (% nem+ % protein + % yağ + % kül).

2.1.2. DSS ile kolit oluşturulması

Kullanılan deney hayvanı modellerinin hastalığın patogenezinin araştırılması ve terapötik ajanaların keşfi için büyük önemi vardır. Kimyasal ajanlarla indüklenen bu modellerde iritianlar luminal (Dinitrobenzen sulfonic asit (DNBS), trinitrobenzen sulfonic asit (TNBS) (etanolde çözünmüş hapten yapısındaki TNBS, DNBS yada oksazolonun intrarektl uygulanması); asetik asit (seyreltilmiş asetik asitin lümene damlatılmasıyla mukozada nekroz ve inflamasyon oluşturarak), iodoasetamid (kolona sülfidril blokörlerinin damlatılmasıyla mukozada hasar ve kolit oluşturarak), oksazolon-içme suyu ile dekstran sodium sülfat (DSS) içme sularına birkaç gün boyunca DSS eklenmesi suretiyle kanlı diyare, ülserasyon ve granülositlerde infiltrasyonla kolit oluşturarak) yada gastrik gavajla (siklosporin A), intramural

enjeksiyonla (polisakkaritler, peptidoglikanlar) uygulaması ile oluşturulmaktadır.

Bu çalışmada 5 günlük yüksek konsantrasyon (% 5 ağırlık/hacim) DSS ile akut kolit oluşturulmuş, onu takip eden 10 gün boyunca konsantrasyon zaltılarak (% 3) kolitin kronikleşmesi sağlanmıştır.

2.1.3. Deneme Düzeni

56 adet wistar albino rat tesadüfi olarak ve eşit şekilde 7 gruba ayrılmıştır.

Grup I (negatif kontrol grubu, n= 8); uygulama yapılmamış grup

Grup II (AEDD, şam kontrol grubu, n=8); oral olarak 2 hafta boyunca günde bir kez 50 mg/kg arı ekmeği verilen grup

Grup III (AEYD, şam 21ontrol grubu, n=8); oral olarak 2 hafta boyunca günde bir kez 100 mg/kg arı ekmeği verilen grup

Grup IV (DSS, kolit-indüklü grup, n=8); kolit içme suyuna bir hafta boyunca %5, takip eden 2 hafta boyunca %3 DSS verilen grup (Moreau et al., 2002).

Grup V (DSS+AEDD uygulama grubu, n=8), kolit indüksüyonundan sonra oral olarak 2 hafta boyunca günde bir kez 50 mg/kg arı ekmeği verilen grup

Grup VI (DSS+AEYD uygulama grubu, n=8), kolit indüksüyonundan sonra oral olarak 2 hafta boyunca günde bir kez 100 mg/kg arı ekmeği verilen grup

Grup VII (Reflor grubu)

2.1.4. Biyokimyasal analizler

Deneme sonunda tüm gruplardan alınan kan örnekleri EDTAlı tüplere alnımış ve hematolojik parametreler analiz edilmiştir; WBC, RBC, Hgb, HTC, MCV, MCH, MCHC, EOS, LYM, NEU. Biyokimyasal analiz edilen parametreler; aspartat aminotransferaz (AST), alanine aminotransferaz (ALT), alkalin fosfotaz (ALP), ürik asit (UC), kreatinin.

2.1.5. Histolojik analizler

Histolojik incelemelerde kullanılmak üzere barsak dokuları %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokulara rutin doku takip aşamaları uygulanarak parafine gömüldü.

Parafin bloklardan 5-6 μm'lik kesitler düz lamlara alındı. Hazırlanan lamlar standart histolojik yöntemler kullanılarak belirli süre etüvde bırakıp sonrasında da ksilen ile parafini uzaklaştırıldı ve dereceli alkol serilerinden geçirilip sulandırıldı. Genel histolojik yapıyı görmek amacıyla kesitlere hematoksilen-eozin (H&E) boyaması yapılmıştır. Barsak skorlaması 50 alandan villus kısalması, incelmesi, nekrotik hücrelerin varlığı, mukozanın kısalması gibi kriterler dikkate alınarak yapılmıştır. Bu kriterlere göre 0: hasar yok, 1: az hasar var, 2 orta şiddetli, 3 ciddi hasar olarak belirlenmiştir. İncelemeler ise Olimpus BX51 mikroskobu altında gerçekleştirildi.

2.1.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma olarak gösterildi. one way anova testi ile gruplararası karşılaştırma yapıldı. İkili karşılaştırmalar için post-Hoc Tukey testi uygulandı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

2.2. Materyal

2.2.1. Kimyasallar

Dekstran sodium sülfat (DSS) Sigma-Aldrich (St Louis, MO, Sigma) toz formunda temin edilmiştir. Suda çözülerek içme suyu ile verilmiştir (Egger, 2000). Lansaprazol Lansor (30 mg) dan temin edilmiştir. Arı ekmeği (Perga) Nutral Terapi Ar-Ge şirketinden temin edilmiştir. Perganın kompozisyonu şu şekildedir; Perga 50 ve 100 mg/kg dozda suda çözülerek gavajla oral yolla verilmiştir.

2.2.2. Deney hayvanları

Çalışmada 8-10 haftalık yaşta 40 adet Wistar albino erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM) dan temin

edilmiştir. Çalışma için gerekli etik kurul onayı Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınmıştır (15.11.2017 tarih ve 17/ 114 nolu karar). Ratlar çalışma boyunca 21+1 ^{o}C oda sıcaklığında 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde, standart rat yemine sınırsız ulaşabildikleri dörderli gruplar halinde kafeslerde tutulmuşlardır. Deneme grubuna göre DSS eklenmiş yada musluk suyuna sınırsız erişimeleri sağlanmıştır.



Şekil 3. Deney hayvanı Wistar albino erkek rat

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1 Araştırma Modeli

3.2 Evren ve Örneklem

Tablo 1. Araştırmada kullanılan arı ekmeğinin besin element içeriği

Besin elementleri	
Kül	8.14 g/100g
Protein	13.56g/100g (Nx6.25)
Karbonhidrat	30.60 g/100g
Diyet lif	18.18 g/100g
Yağ	21.69 g/100 g
Enerji	408 kcal/100 g

Araştırmada kullanılan arı ekmeğinin besin elementi içeriğine göre, 8.14 g/100 g kül, 13.56 g/100 g protein, 30.60 g/100 g karbonhidrat, 18.8 g/100 g diyet lif, 21.69 g/100 g yağ ve 408 kcal/ 100g enerji içerdiği tespit edilmiştir.

3.2.1. Yöntem Başlık Örneği

Tablo 2. Ratların kan değerlerinin istatistiki incelemesi

Gruplar	**WBC**	**RBC**	**HGB**	**HTC**	**MCV**
AEYD	6.91 ± 1.63	9.18 ± 0.28b	16.37 ± 0.46b	53.15 ± 1.10	60.23 ± 2.74c
AEDD	6.48 ± 2.10	9.10 ± 0.67b	16.30 ± 0.36b	54.67 ± 2.00	57.95 ± 1.23bc
KONTROL	9.66 ± 3.80	9.40 ± 0.37b	16.00 ± 0.44b	51.37 ± 1.82	60.35 ± 1.36c
DSS+AEYD	9.38 ± 1.63	9.36 ± 0.51b	16.23 ± 0.39b	53.37 ± 1.82	57.07 ± 1.72b
DSS+AEDD	10.15 ± 0.52	8.33 ± 0.12a	15.75 ± 0. 34b	53.97 ± 1.77	57.73 ± 0.64bc
DSS + Reflor	9.93 ± 5.49	9.16 ± 0.25b	15.47 ± 0.67b	52.20 ± 1.31	55.60 ± 2.43b
DSS	11.42 ± 0.88	8.28 ± 0.32a	12.15 ± 1.13a	53.97 ± 2.09	50.23 ± 0.16a
	MCH	**MCHC**	**EOS**	**LYM**	**NEU**
AEYD	17.68 ± 0.52b	30.53 ± 0.68d	0.07 ± 0.06a	81.60 ± 3.99c	30.10 ± 4.89b
AEDD	17.38 ± 0.96b	28.80 ± 0.51b	0.12 ± 0.10a	69.85 ± 4.96b	20.63 ± 6.75ab
KONTTROL	17.85 ± 0.39b	29.57 ± 0.68c	0.07 ± 0.06a	74.65 ± 5.39bc	28.60 ± 2.14b
DSS+AEYD	17.50 ± 0.70b	30.67 ± 0.29d	0.28 ± 0.16ab	75.35 ± 7.10bc	21.82 ± 6.71ab
DSS+AEDD	17.33 ± 0.29b	30.03 ± 0.21cd	0.23 ± 0.21ab	74.93 ± 5.10bc	20.43 ± 5.93ab
DSS+Reflor	17.67 ± 0.06b	30.67 ± 0.40d	0.62 ± 0.59ab	69.63 ± 2.29b	16.00 ± 3.36a
DSS	15.21 ± 0.29a	26.17 ± 0.14a	0.83 ± 0.74b	56.77 ± 6.37a	18.53 ± 0.95a

Araştırmamızda kullandığımız arı ekmeğinin besin elementleri içeriği Tablo 1 de verilmiştir. Ratların kanlarında WBC seviyesi bakımından istatistiki olarak önemli oranda farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2) Bununla birlikte DSS verilen grupta en yüksek WBC değeri görülürken, arı ekmeği guruplarında en düşük değerler belirlenmiş onu DSS+AEYD, Kontrol ve Reflor grupları takip etmiştir. Grupların RBC (Red blood cell) sayısı arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Araştırmamızda en düşük RBC değeri DSS ve DSS+AEDD verilen gruptadır. Diğer deneme grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında birbirine yakın bulunmuştur. Hemoglobin seviyesi açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık istatistiki açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En düşük hemoglobin seviyesi DSS

grubunda gözlenirken, diğer gruplar ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Arı ekmeği verilen grupların DSS indüklü bariz hemoglobin seviyesindeki düşüşün arı ekmeği tarafından iyileştirildiği görülmüştür. Kontrol grubu ile deneme grupları karşılaştırıldığında hematokrit seviyesi açısından istatistik olarak önemli farklılık belirlenmemiştir. Grupların MCV değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında gruplar arasındaki farklılık istatistiki anlamda önemlidir ($p<0.05$). Bununla birlikte arı ekmeği ve kontrol grubu arasında farklılık görülmezken bu değerler DSS grubundaki MCV değerlerinden yüksektir. Arı ekmeği gruplarının MCV değerleri Reflor grubundan da yüksek bulunmuştur. MCH seviyesi bakımından da gruplar arsındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol ve arı ekmeği grupları arasında fark gözlenmezken DSS grubunda en düşük seviyede tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında DSS grubu dışında tüm grupların MCH seviyeleri birbirine yakın bulunmuştur. AEYD ve Reflor gruplarında diğer gruplara göre MCHC seviyesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. En düşük değer DSS grubunda olup gruplar arasındaki farklılık istatistiki açıdan önemli bulunmuştur. DSS verilen tüm gruplarda eozinofil seviyesinin yüksekliği dikkat çekicidir. DSS+ arı ekmeği verilen grupların ise bu seviyeyi anlamlı oranda düşürdüğü tespit edilmiştir ($p<0.05$). Lenfosit seviyesi en yüksek yüksek doz arı ekmeği grubunda en düşük ise DSS verilen grupta tespit edilmiştir, kontrol grubu ile kıyaslandığından deneme grupları arasındaki istatistiki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Nötrofil düzey açısından kontrol ve yüksek doz arı ekmeği arasında bir farklılık belirlenmezken DSS grubunda en düşük nötrofil seviyesi tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 3. Deneme gruplarının biyokimyasal parametreleri

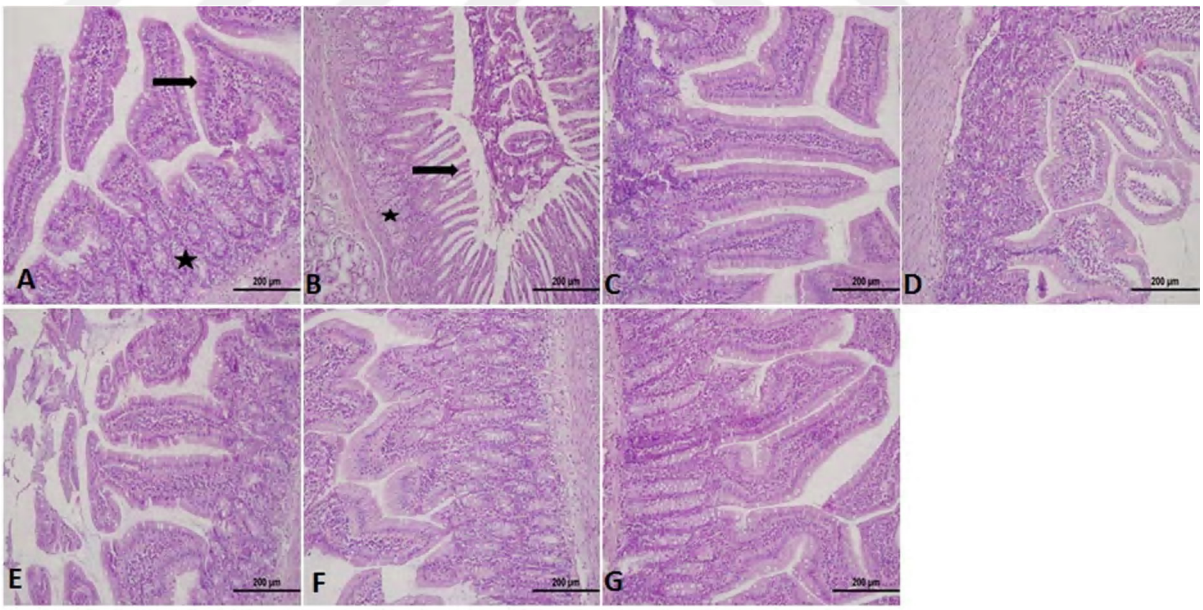
Gruplar	ALP*	ALT*	AST	Ürik asit*	kreatin
AEYD	107.80±12.8a	126.20±5.74a	51.00±8.12	0.28a	1.00±0.08
AEDD	112.75±13.6a	138.20±10.66b	54.0±9.05	0.27±0.04a	1.24±0.12
Kontrol	119.33±21.3a	145.17±13.3ab	58.50±7.03	0.28±0.08a	1.07±0.19
DSS+AEYD	140.80±15.62b	149.0±18.3ab	59.40±8.30	0.36±0.06a	1.10±0.31
DSS+AEDD	146.17±±23.2b	182.14±15.8bc	59.67±6.05	0.46±0.06b	1.44±0.34
DSS+Reflor	147.25±18.6b	187.50±23.8bc	69.40±7.02	0.48±0.14b	1.50±0.59
DSS	162.33±33.3b	227.0±21.3c	78.25±11.2	0.48±0.09b	1.50±0.56

Ratların biyolojik parametreleri kontrol grubunda belirlenmiştir. Kontrol grubunda normal histolojik yapı gözlenmiştir. DSS grubunda villusların boyunda kısalma, yüzey epitel hücrelerinde nekroz, mukoza tabakasında kısalma, bezlerde küçülme görülmüş olup kontrole göre anlamlı miktarda hasarın arttığı görülmüştür. PD, PY ve RF grubunda kontrole yakın görüntü gözlenmiştir. PD+DSS grubunda kontrole göre anlamlı bir şekilde hasarda azalma gözlemlenmiştir. PY+DSS grubunda DSS grubuna göre azalma görülmüştür **(Tablo 1, Şekil 1).**

Tablo 4. Rat karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Gruplar	**Kontrol**	**DSS**	**AEDD**	**AEYD**	**AEYD+DSS**	**AEDD+DSS**	**RF**	***p***
Skor	$0.13_{\pm 0.34a}$	$0.96_{\pm 0.88b}$	$0.16_{\pm 0.37a}$	$0.36_{\pm 0.66a}$	$0.56_{\pm 0.77ab}$	$0.30_{\pm 0.53a}$	$0.20_{\pm 0.40ab}$	0.001

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Aynı harfi (a-b) içeren gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.



Şekil 4. Kontrol grubu (A) normal barsak yapısı yıldız ile bezler ve ok ile villus gösterilmiştir, DSS grubu (B) barsakta villusta incelme ok ile ve yıldız ile bezlerin kısaldığı gösterilmiştir, PD grubu (C), PY grubu (D), PY+DSS grubu (E), PD+DSS grubu (F), RF grubu (G). H&E. Görüntü büyütmesi X200

4. BÖLÜM
TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1.Tartışma

Bizim çalışmamızda DSS indüklü kolit modelinde DSS verilen grupta bulunan ratlarda keratin değerini düşürdüğü belirlenmiştir. Sıçanlarda mesalamin ve propolisin asetik asit indüklü deneysel kolit üzerine etkilerinin incelendiği araştırmada nitrik oksit ve malondiladehit seviyelerinin gruplar arasında fark ederken propolis ile tedavi edilen sıçanların normal histolojiye sahip oldukları, mesalamin ve propolisin % 50 ve % 33 oranında enflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterdikleri ispatlanmıştır (Aslan, 2007). Propolis ve mesalaminin hem tek başına hem de kombinasyon halinde etkili olduğu ancak kombine etkinin deneysel kolit için kümülatif olmadığı sonucuna varmışlardır.

Hidroalkolik propolis ekstraksiyonunun TNBS indüklü kolit üzerine etkisinin belirlendiği çalışmada kolitli hayvanlarda miyeloperoksidaz (MPO) aktiivtesi artışı iltehabın varlığını doğrularken TNBS megakolon, ülserasyon, transmural inflamatuvar infiltrate ve kalınlaşmış bağırsak duvarı gelişimine neden olmuştur. Propolis uygulaması enflamatuvar yanıtı orta derecede düşürmüş, kist ve apse sayısını azaltarak epitel proliferasyonunu inhibe etmiş, goblet hücre sayısını artırmış ve bu etki propolisin antiinflamatuvar aktivitesine atfedilmiştir (Gonçalves, 2013)

Brezilya propolisinin 2,4,6-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) kaynaklı kolit üzerindeki etkilerinin belilrendiği araştırmada propolis doza bağlı olarak Th1 polarize edici koşullar altında IFNy üreten CD4 T hücrelerinin sıklığını azaltmış, propolisin Thl farklılaşması üzerindeki inhibitör etkisi in vivo olarak gösterilmiştir. Propolis ile beslenen farelerde kolitin şiddeti, kontrol diyeti ile beslenen farelere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Araştırıcılar Brezilya propolisinin Th1 farklılaşması üzerindeki baskılayıcı etkisinin, otoimmün hastalıklarda dengesiz sitokin ağlarının kontrolünde faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir (Okamato, 2013)Bezerra vd. 2017 rodent modeli kullanılarak asetik asit indüklü kolitte Brezilya kırmızı

propolisi hidroalkolik ekstraktının kemopreventif etkisinin araştırılmıştır. Kolit 7. günde indüklenmiş, kolit indüksiyonu ve vücut ağırlığı, kolon uzunluğu, brüt ve histolojik skorlar, malondialdehit (MDA) ve kolon dokusundaki myeloperoksidaz (MPO) konsantrasyonları ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) immünohistokimyasal ekspresyonu değerlendirildikten sonra propolis ile tedavi edilen sıçanlar, MPO konsantrasyonlarında, doku hasarının brüt ve histolojik skorlarında ve iNOS ekspresyonunda önemli düşüşler göstermiştir. Ayrıca 100 mg/kg propolis ile tedavi edilen sıçanlar, MPO seviyelerinde ve histolojik doku hasar skorlarındaönemli düşüşler göstermiştir. Araştırıcılar propolisin oral yoldan uygulanmasının, iNOS inhibisyonuyla ilişkili anti-enflamatuar etkilere bağlı olarak sıçanlarda asetik asit indüklü kolitte etkili olduğunu göstermiştir.

Fibrozis, bağırsakta kronik iltihaplanmanın belirtisi olarak bilinemektedir. Yanma nedeniyle oluşan epitel hasarı, gastrointestinal sistemin bariyer fonksiyonunu tehlikeye atar. Bu bariyer işlev bozukluğu, iltihabın daha da yayılmasına yol açarak kronik bir iltihaplanma ile sonuçlanır. Bu kronik inflamasyon, terapötik seçenekleri çok sınırlı olan ve genellikle etkilenen dokunun cerrahi olarak çıkarılmasını gerektiren fibroz gelişimine neden olur. (Tambuwala, 2018) kafeik asit fenetil esterin (CAPE), propoliste bulunan, doğal olarak ortaya çıkan bir anti-enflamatuar ajan olduğunu, epitel bariyer fonksiyonunun arttırılmasıyla deneysel kolitte koruyucu olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, CAPE'nin uzun vadede fibrozun çözünürlüğü üzerindeki etkisini belirlemek için farelerde Dextran sülfat sodyum kaynaklı kolitin kronik bir modelinde CAPE'nin kolon fibrozu üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Hastalık aktivite indeksi (DAİ) skoru, kolon uzunluğu ve doku histolojisi ve doku fibrozunun seviyesinin tespit edildiği çalışmada, CAPE ile tedavi edilen fareler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük DAI, doku iltihabı skorları ve fibrozis seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Araştırıcılar CAPE'nin kronik inflamasyondaki kolon fibrozunu çözmede etkili olduğunu göstermiş, CAPE'nin insanlarda inflamatuar barsak hastalıklarında fibrozisin tedavisi için daha ileri klinik araştırmalar için potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini rapor etmişlerdir (Tambuwala, 2018).

Düşük antioksidan kapasite ve aşırı inflamasyon ülseratif kolit (UC) patogenezinde iyi bilinen özelliklerdir. Son kanıtlar balın kolit kaynaklı enflamatuar ve oksidatif stres belirteçlerini azaltmada rol oynadığını göstermiştir. Zooh vd. (2016) balın

antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinin sıçanlarda UC'nin enterik innervasyon ve hücresel proliferasyonu üzerinde yararlı bir etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Doğal balın DSS ile indüklenmiş kolit üzerindeki etkisi, kolonik numunelerde doku hasarı, enflamatuar infiltrasyon, interlökin-1 ve -6, süperoksit dismutaz ve indirgenmiş glutatyon gibi parametrelerle değerlendirilmiş, tümör nekroz faktörü, indüklenebilir NO sentaz, kaspaz-3, CD34, Ki67, S100, c-kit ve nöron spesifik enolaz ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. DSS ile indüklenen kolit grubuyla karşılaştırıldığında, bal ile tedavi edilen grubun, makroskopik ve mikroskobik skorları önemli ölçüde iyileştirdiği ve oksidatif, enflamatuar ve apoptotik markörlerin down regülasyonunu sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca araştırıcılar içsel kas innervasyonunun ve epitelyal hücresel proliferasyon markörlerinin up-regülasyonunu tespit etmişler ve doğal balın DSS kaynaklı kolit tedavisinde kolonik motor fonksiyon bozukluğunun ve inflamatuar oksidatif apoptotik kaskadın inhibisyonu yoluyla faydalı rolü olabileceğini vurgulamşlardır.

Manuka balının (MH, 5g/kg), trinitro-benzo-sülfonik asit (TNBS) indüklü kolon hasarına karşı koruma sağladığının belirlenmesi üzerine (Medhi, 2008) kombinasyon tedavisinin (bal + sulfasalazine) kolonik enflamasyonu azalttığı ve tüm biyokimyasal parametreler kontrol ve tek başına tedavi edilen MH grubu ile kıyaslandığında anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Kombinasyon terapisi, lipit peroksidasyonunu restore eden ve antioksidan parametrelerin iyileşmesini sağlayan balın ilave etkisini vurgulamıştır. Morfolojik ve histolojik skorlar kombinasyon gruplarında anlamlı olarak azalmış, Kolit enflamatuar modelinde, bal ve sülfasalazin kombinasyonunun kolonik enflamasyonu önemli ölçüde azalttıpı sonucuna varılmıştır.

Kafeik asit fenetil ester (CAPE) iskemi-reperfüzyon ve toksik hasarda stress nedeniyle ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerinden dokuları koruyan, propolisin aktif komponnetlerinden biridir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde anormal oksidatif metabolizma öne çıktığından serbest radikkaler üzerinde drurulmaktadır. Erarslan vd. (2010)ratlarda asetik asitin neden olduğu kolitte CAPE nin kolit gelişimi ve antioksidan parametreler üzerine etkisini belirledikleri araştırmada, kolit grubunda artmış olan kolonik malondialdehit (MDA) ve nitric oksit düzeyleri CAPE tedavisiyle (10 umol/kg dozda) azalmış, kolit grubunda azalan glutatyon aktivitesi de CAPE ile artmıştır. Bununla birlikte CAPE makroskobik olarak kolit grubunun lezyon skorunda

azalma sağlamamıştır. Araştırıcılar CAPE nin antioksidan ve antinflamatuvar aktivitesi nedeniyle asetik asit ile oluşturulan kolit tedavisinde yararlı olabileceğini ifade etmişlerdir (Erarslan vd. 2010)

4.2. Sonuç ve Öneriler

Arı ekmeği son yıllarda üzerinde çalışma sayısı giderek artan faydalı biyolojik özellikleri olan bir arı ürünüdür. Bu çalışmada arı ekmeğinin ülsertaif kolit oluşturulmuş ratlarda hematolojik, biyokimyasl ve histopatolojik yönden etkileri değerlenidirlmiştir. Geleneksel ve tamamlyaıcı tıbba olan ilginin artması nedeniyle aiterapi de öne çıkan yöntemlerden biri olmuştur. Bununla birlikte apterapide kullanılan ürünlerin kimyasal yapısının aydınlatımasına ve faydalı biyolojik özelliklerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Tommasini, A., Pirrone, A., Palla, G. 2010. The universe of immune deficiencies in Crohn's disease: a new viewpoint for an old disease? **Scandinavian Journal of Gastroenterology, 45**: 1141–1149.

2. Bassaganya Riera, J., Viladomiu, M., Pedragosa, M. 2012. Probiotic bacteria produce conjugated linoleic acid locally in the gut that targets macrophage PPAR γ to suppress colitis. **PLoS ONE, 7**(2): e31238.

3. Baumgart, D.C., Carding, S.R. 2007. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **Lancet, 369** (9573): 1627–1640.

4. Sanchez Munoz, F., Dominguez Lopez, A., Yamamoto Furusho, J.K. 2008. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology, 14** (27): 4280- 4288.

5. Travis, S.P.L., Stange, E.F., Le´mann, M. 2008. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. **Journal of Crohn's and Colitis, 2** (1): 24–62.

6. Dignass, A., Van Assche, G., Lindsay, J.O. 2010. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease: current management. **Journal of Crohn's and Colitis, 4** (1): 28–62.

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

8. Biancone, L., Calabrese, E., Petruzziello, C. 2007. Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with IBD. **Nature Clinical Practice. Gastroenterology and Hepatology, 4** (2): 78–91.

9. Bewtra, M., Lewis, J.D. 2009. Safety profile of IBD: lymphoma risks. **Gastroenterology Clinics of North America, 38** (4): 669 – 689.

10. Calder, P.C. 2008. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. **Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids, 79** (3-5): 101–108.

11. Shivananda, S., Lennard Jones, J., Logan, R. 1996. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). **Gut, 39** (5): 690–697.

12. Lakatos, P.L. 2006. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? **World Journal of Gastroenterology, 12** (38): 6102–6108.

13. Tozun, N., Atug, O., Imeryuz, N. 2009. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in turkey: a multicenter epidemiologic survey. **Journal of Clinical Gastroenterology, 43** (1): 51-55.

14. Wiese, D.M., Lashner, B.A., Lerner, E. 2011. The effects of an oral supplement enriched with fish oil, prebiotics, and antioxidants on nutrition status in Crohn's disease patients. **Nutrition in Clinical Practice, 26** (4): 463-73.

15. Kappelman, M.D., Rifas Shiman, S.L., Kleinman, K. 2007. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. **Clinical Gastroenterology and Hepatology, 5** (12): 1424–1433.

16. Loftus, C.G., Loftus, E.V. Jr, Harmsen, W.S. 2007. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. **Inflammatory Bowel Diseases, 13** (3): 254–261.

17. Martins, N.B., Peppercorn, M.A. 2004. Inflammatory Bowel Disease. **American Journal of Managed Care 10**: 544-552.

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

19. Podolsky, D.K. 2002. Inflammatory bowel disease. **The New England Journal of Medicine, 347**: 417-429.

20. Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E. 1991. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. **The New England Journal of Medicine, 324** :84-88.

21. Hanauer, S.B. 2006. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. **Inflammatory Bowel Disease, 12** (1): 3-9.

22. Evans, J.M., Mc Mahon, A.D., Murray, F.E. 1997. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. **Gut 40**: 619-622.

23. Tremaine, W.J. 2000. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. **Journal of Clinical Gastroenterology, 30**: 245-249.

24. Slater ,T.F. 1984. Free radical mechanisms in tissue injury. **Biochemistry 222**: 1-15.

25. Backhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J.L. 2005. Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science 307** (5717): 1915–1920.

26. Matsuda, H., Fujiyama, Y., Andoh, A. 2000. Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology, 15**: 61-8.

27. Schultz, M., Scholmerich, J., Rath, H.C. 2003. Rationale for probiotic and antibiotic treatment strategies in inflammatory bowel diseases. **Digestive Diseases, 21**: 105-28.

28. Borody, T.J., Warren, E.F., Leis, S. 2003. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. **Journal of Clinical Gastroenterology, 37**: 42-7.

29. Marion, J.F., Rubin, P.H., Present, D.H. 2000. Differential diagnosis of chronic ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflammatory Bowel Disease (Krisner JB). Fifth edition. Philadelphia, WB Saunders Co 15-325.

30. Peeters, M., Joossens, S., Vermeire, S. 2001. Diagnostic value of anti–*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. **American Journal of Gastroenterology, 96**: 730-734.

31. Kwon, J.H., Peppercorn, M.A., Farrell, R.J. 2002. Diagnostic features of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology & Endoscopy News 53**: 28-29.

32. Blackstone, M.O., Riddell, R.H., Rogers, B.H.G. 1981. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. **Gastroenterology 80**: 366-374.

33. Su, C.G., Judge, T.A., Lichtenstein, G.R. 2002. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Clinics of North America 31**: 307-327.

34. Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P. 2014. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity Reviews, 13** (1): 3-10.

35. Van der Sluis, M., De Koning, B.A., De Bruijn, A.C. 2006. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that Muc2 is critical for colonic protection. **Gastroenterology 131**: 117–29.

36. Velcich, A., Yang, W., Heyer, J. 2002. Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2. **Science 295**: 1726–9.

37. Salim, S.Y., Soderholm, J.D. 2011. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. **Inflammatory Bowel Disease 17**: 362–81.

38. Polińska, B., Matowicka-Karna, J., Kemona, H. 2009 The cytokines in inflammatory bowel disease. **Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej, 63**: 389-94.

39. Jump, R.L., Levine, A.D. 2004. Mechanisms of natural tolerance in the intestine: implications for inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Disease, 10**: 462-478.

40. Neuman, M.G. 2007. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. **Translational Research 149**: 173-186.

41. Leon, F., Smythies, L.E., Smith, P.D., Kelsall, B.L. 2006. Involvement of dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology, 579**: 117- 132.

42. Xavier, R.J., Podolsky, DK. 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature, 448**: 427-434.

43. Papadakis, K.A., Targan, S.R. 2000. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Annual Review of Medicine, 51**: 289-298.

44. Ince, M.N., Elliott, D.E. 2007. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. **Surgical Clinics of North America, 87**: 681-696

45. Monteleone, G., Fina, D., Caruso, R., Pallone, F. 2006. New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. **Current Opinon in Gastroenterology, 22**: 361- 364.

46. Romagnani, S. 1994 Lymphokine production by human T cells in disease states. **Annual Review of Immunology, 12**: 227–57.

47. Monteleone, G., Trapasso, F., Parrello, T. 1999. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. **Journal of Immunology, 163**: 143–7.

48. Monteleone, G., Biancone, L., Marasco, R. 1997. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. **Gastroenterology 112**: 1169–78.

49. Breese, E., Braegger, C.P., Corrigan, C.J. 1993. Intereukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. **Immunology 78**: 127–31.

50. Noguchi, M., Hiwatashi, N., Liu, Z. 1995. Enhanced interferon-gamma production and B7-2 expression in isolated intestinal mononuclear cells from patients with Crohn's disease. **Journal of Gastroenterology, 8:** 52–5.

51. Wirtz, S., Neurath, M.F. 2007. Mouse models of inflammatory bowel disease. **Advanced Drug Delivery Reviews 59**: 1073-1083.

52. Kuhn, R., Lohler, J., Rennick, D. 1993. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. **Cell 75**: 263-274.

53. Paradowska, A., Masliniski, W., Grzybowska-Kowalczyk, A. 2007. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis (Warsz) 55**: 329-334.

54. Cho, M.L., Kang, J.W., Moon, Y.M. 2006. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is

required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. Journal of Immunology, 176: 5652-5661.

55. Moseley, T.A., Haudenschild, D.R., Rose, L. 2003. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. **Cytokine Growth Factor Review 14**: 155-174.

56. Witowski, J., Ksiazek, K., Jorres, A. 2004. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. **Cellular and Molecular Life Sciences, 61**: 567-579.

57. Langrish, C.L., Chen, Y., Blumenschein, W.M. 2005. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. **Journal of Experimental Medicine, 201**: 233-240.

58. Park, H., Li, Z., Yang, X.O., Chang, S.H. 2005. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. **Nature Immunology, 6**: 1133- 1141.

59. Fujino, S., Andoh, A., Bamba, S. 2003. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. **Gut 52**: 65-70.

60. Sands, B.E. 2004. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. **Gastroenterology 126**: 1518–32.

61. Sarma, A.D., Mallick, A.R., Ghosh, A.K. 2010. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. **International Journal of Pharmacological Science Research 1**(3): 185-192.

62. Satsangi, S., Silverberg, M.S., Vermeire, S., Colombel J.F. 2006. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut 55**: 749–53.

63. Büyükuslu, N., Yiğitbaşı, T. 2015. Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. **MÜSBED 5** (3): 197-203.

64. Becker, C., Watson, A.J., Neurath, M.F. 2013. Complex roles of caspases in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology 144**: 283–293.

65. Pinto, M.A., Lopes, M.S., Bastos, S.T. 2013. Does active Crohn's disease have

decreased intestinal antioxidant capacity? **Journal of Crohns and Colitis 7**(9): e358-66.

66. Breganó, J.W., Dichi, J.B., Barbosa, D.S. 2009. Decreased total antioxidant capacity in plasma, but not tissue, in experimental colitis. **Digestive Disease and Sciences 54** (4): 751-7.

67. Israeli, E., Hershcovici, T., Berenshtein, E. 2008. The effect of restraint stress on the normal colon and on intestinal inflammation in a model of experimental colitis. **Digestive Disease and Sciences, 53** (1): 88-94.

68. Buffinton, G.D., Doe, W.F. 1995. Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel disease. **Free Radical Biology and Medicine, 19**: 911–918.

69. Keshavarzian, A., Banan, A., Farhadi, A. 2003. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. **Gut 52**: 720–8.

70. Kruidenier, L., Kuiper, I., Van Duijn, W. 2003. Imbalanced secondary mucosal antioxidant response in inflammatory bowel disease. **Journal of Pathology, 201**: 17–27.

71. Bhaskar, L., Ramakrishna, B.S., Balasubramanian, K.A. 1995. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology, 10** (2): 208–209.

72. Koch, T.R., Yuan, L.X., Stryker, S.J. 2000. Total antioxidant capacity of colon in patients with chronic ulcerative colitis. **Digestive Disease and Sciences, 45**: 1814–1819.

73. Kruidenier, L., Kuiper, I., Lamers, C.B.H.W. 2003. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semiquantification, localization, and association with mucosal antioxidants. **Journal of Pathology, 201**: 28–36.

74. Fiocchi, C. 1998. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterology 115**: 182–205.

75. Kretzmann, N.A., Fillmann, H., Mauriz, J.L. 2008. Effects of glutamine on proinflammatory gene expression and activation of nuclear factor kappa B and signal transducers and activators of transcription in TNBS-induced colitis. **Inflammatory Bowel Diseases 14**: 1504–1513.

76. Milde, A.M., Murison, R. 2002. A study of the effects of restraint stress on colitis induced by dextran sulfate sodium in singly housed rats. **Integrative Physiological and Behavioral Science 37**: 140–150.

77. Özgün, E., Özgün, G., Eskiocak, S. 2013. Deneysel kolitte L-karnitinin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine ve oksidatif duruma etkisi. **Türk Biyokimya Dergisi 38** (2): 145–153.

78. Erel, O. 2005. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clinical Biochemistry, 38** (12): 1103-11.

79. Erel, O. 2004. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry, 2004** 37(4): 277-85.

80. Grevenitis, P., Thomas, A., Lodhia, N. 2015. Medical therapy for inflammatory bowel disease. Surgical **Clinics of North America, 95**(6): 1159-82.

81. Rousseaux, C., Lefebvre, B., Dubuquoy, L. 2005. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. **Journal of Experimental Medicine, 201**(8): 1205–15.

82. Shanahan, F., Niederlehner, A., Carramanzana, N. 1990. Sulfasalazine inhibits the binding of TNF alpha to its receptor. **Immunopharmacology 20** (3): 217–24.

83. Sutherland, L., Singleton, J., Sessions, J. 1991. Double-blind placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. **Gut 32**: 1071-1075.

84. Goulding, N.J. 2004.The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation -a four-ring circus. **Current Opinion in Pharmacology 4**(6): 629–36.

85. Hayashi, R., Wada, H., Ito, K. 2004. Effects of glucocorticoids on gene transcription. **European Journal of Pharmacology 500** (1–3): 51–62.

86. Toruner, M., Loftus, E.V. Jr, Harmsen, W.S. 2008. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology 134**(4): 929–36.

87. Hanauer, S.B., Present, D.H. 2003. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. **Reviews in Gastroenterological Disorders, 3**(2): 81–92, 2003.

88. Marehbian, J., Arrighi, H.M., Hass, S., 2009. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. **American Journal of Gastroenterology, 104** (10): 2524–33.

89. Lichtenstein, G.R., Feagan, B.G., Cohen, R.D. 2006. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. **Clinical Gastroenterology and Hepatology, 4** (5): 621–30.

90. Irving, P.M., Gearry, R.B., Sparrow, M.P. 2007. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics 26** (3): 313–29.

91. Pearson, D.C., May, G.R., Fick, G. 2000. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2: CD000067.

92. Shah, N.D., Parian, A.M., Mullin, G.E. 2015. Oral diets and nutrition support for inflammatory bowel disease: what is the evidence? **Nutrition in Clinical Practice, 30**: 462-473.

93. Hou, J.K., Abraham, B., El-Serag, H. 2011. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. **American Journal of Gastroenterology, 106** (4): 563-573.

94. Amre, D.K., D'Souza, S., Morgan, K. 2007. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. **American Journal of Gastroenterology, 102**(9): 2016-2025.

95. Filippi, J., Al-Jaouni, R., Wiroth, J.B. 2006. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. **Inflammatory Bowel Diseases, 12** (3): 185–91.

96. Massironi, S., Rossi, R.E., Cavalcoli, F.A. 2013. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. **Clinical Nutrition 32**(6): 904–10.

97. Montgomery, S.C., Williams, C.M., Maxwell, P.J. 2015. Nutritional Support of Patient with Inflammatory Bowel Disease. **Surgical Clinics of North America, 95**(6): 1271-9.

98. Ranaldi, G., Ferruzza, S., Canali, R. 2013. Intracellular zinc is required for intestinal cell survival signals triggered by the inflammatory cytokine TNFalpha. **Journal of Nutritional Biochemistry, 24**(6): 967–76.

99. O'Sullivan, M. 2015. Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? **Proceedings of the Nutritional Society, 74** (1) :5–12.

100. Lim, H., Kim, H.J., Hong, S.J. 2014. Nutrient intake and bone mineral density by nutritional status in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Bone and Mineral Metabolism 21**(3): 195–203.

101. Baumgart, D.C., Bernstein, C.N., Abbas, Z. 2011. IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the world digestive health day 2010- Inflammatory Bowel Disease Task Force Meeting. **Inflammatory Bowel Disease, 17**: 639-44.

102. Kappelman, M.D., Moore, K.R., Allen, J.K. 2013. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. **Digestive Disorders Science, 58**(2): 519-25.

103. Song, O.W., Wang, Y., Chung, C.E. 2012. Is obesity development associated with dietary sugar intake in the US? **Nutrition 11-12**: 1137-41.

104. Brown, A.C., Rampertab, S.D., Mullin, G.E. 2011. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. **Expert Review of Gastroenterology and Hepatology, 5**(3): 411-25.

105. Uygun, A., Saka, M. 2005. Spesifik gastrointestinal sistem hastalıklarında beslenme. **Güncel Gastroenteroloji 9**(2): 145-155.

106. Di Sabatino, A., Liberato, L., Marchetti, M. 2012. Optimal use and cost-effectiveness of biologic therapies in inflammatory bowel disease. **Internal Emergency Medicine, 1**: 17-27.

107. Schicho, R., Shaykhutdinov, R., Ngo, J. 2012. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by 1H NMR spectroscopy discriminates between patients with Inflammatory Bowel Disease and healthy individuals. **Journal of Proteome Research 11**: 3344-57.

108. Mishkin, S. 1997. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. **American Journal of Clinical Nutrition 65**(2): 564–567.

109. Gearry, R.B., Irving, P.M., Barrett, J.S. 2009. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. **Journal of Crohns and Colitis 3**(1): 8- 14.

110. Chan, S.S., Luben, R., van Schaik, F. 2014. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Disease, 20**(11): 2013-2021.

111. Eswaran, S., Muir, J., Chey, W.D. 2013. Fiber and functional gastrointestinal disorders. **American Journal of Gastroenterology, 108** (5): 718-727.

112. Klosterbuer, A., Roughead, Z.F., Slavin, J. 2011. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. **Nutrition Clinical Practice 26**(5): 625-635.

113. Gibson, P.R., Shepherd, S.J. 2010. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. **Journal of Gastroenterology and Hepatology, 25**(2): 252-258.

114. Herfarth, H.H., Martin, C.F., Sandler, R.S. 2014. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. **Inflammatory Bowel Diseases 20**(7): 1194-1197.

115. Konner, M., Eaton, S.B. 2010. Paleolithic nutrition: twenty-five years later. **Nutrion Clinical Practice, 25**(6): 594-602.

116. Lochs, H., Dejong, C., Hammarqvist, F. 2006. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. **Clinical Nutrition 25**(2): 260-274.

117. Shah, R., Kellermayer, R. 2014. Microbiome associations of therapeutic enteral nutrition. **Nutrients 6**(11): 5298-5311.

118. Lochs, H., Allison, S.P., Meier, R. 2006. Introductory to the ESPEN Guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. **Clinical Nutrition 25**(2): 180-186.

119. Triantafillidis, J.K., Papalois, A.E. 2014. The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. **Scandinavian Journal of Gastroenterology, 49**(1): 3-14.

120. Greenberg, G.R., Fleming, C.R., Jeejeebhoy, K.N. 1988. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. **Gut 29**(10): 1309-1315.

121. Khanna, S., Tosh, P.K. 2014. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. **Mayo Clinic Proceedings, 89**(1): 107-14.

122. Sartor, R.B. 2008.Microbial influences in inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology, 134**: 577–594.

123. Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. **Science, 308**: 1635–1638.

124. Kanauchi, O., Matsumoto, Y., Matsumura, M. 2005. The beneficial effects of microflora, especially obligate anaerobes, and their products on the colonic environment in inflammatory bowel disease. **Current Pharmacutical Design, 11**: 1047–1053.

125. Orel, R., Kahmi, T. 2014. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology, 20** (33): 11505–11524.

126. Çelebi, G., Uygun, A. 2013. Intestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. **Güncel Gastroentoroloji 17** (2): 148-157.

127. Çakır, I., Çakmakçı, M.A. 2004. Probiyotikler: tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri. **Gıda 29**: 427-34.

128. Yılmaz, M. 2013. Prebiyotikler, probiyotikler ve insan sağlığı açısından kullanım alanları. Bitirme tezi, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri.

129. Guarner, F., Schaafsma, G. J. 1998. Probiotics. **International Journal of Food Microbiology, 39**: 237-238.

130. Ewaschuk, J.B. Dieleman, L.A. 2006. Probiotics and prebiotics in choronic inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology 12**: 5941-5950.

131. Guarner, F., Khan, A.G., Garisch, J. 2009. World Gastroenterology Practice Guideline: Probiotics and prebiotics. **Arabian Journal of Gastroenterology, 10**(1): 33-42.

132. Mombelli, B., Gismondo, MR. 2000. The use of probiotics in medical practice. **Antimicrobial Agents 16**: 531-536.

133. Yörük, G.N. Güner A. 2011. Laktik asit bakterilerinin sınıflandırılması ve Weissella türlerinin gıda mikrobiyolojisinde önemi. **Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi 6** (2): 63-176.

134. Ceyhan, N., Alıç, H. 2012. Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler. **Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi 5** (1): 107-113.

135. Marteau, P., Seksik, P., Jian, R. 2002. Probiotics and health: new facts and ideas. **Current Opinion in Biotechnology, 13**: 486-489.

136. Isaacs, K., Herfarth, H. 2008. Role of probiotic therapy in IBD. **Inflammatrory Bowel Disorders, 14**(11): 1597–1605.

137. Groeger, A.L., Cipollina, C., Cole, M.P. 2010. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. **Nature Chemical Biology, 6**(6): 433–441, 2010.

138. Zhao, G., Etherton, T.D., Martin, K.R. 2005. Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. **Biochemistry Biophysics Research Communication, 336** (3): 909–917.

139. Micallef, M.A., Munro, I.A., Garg, M.L. 2009. An inverse relationship between plasma n-3 fatty acids and C- reactive protein in healthy individuals. **European Journal of Clinical Nutrition 63**(9): 1154–1156.

140. IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland, A., Overvad, K. 2009. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. **Gut 58**(12): 1606-1611.

141. MacLean, C.H., Mojica, W.A., Newberry, S.J. 2005. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. **American Journal of Clinical Nutrition 82**(3): 611–620.

142. Hassan, A., Ibrahim, A., Mbodji, K. 2010. An a Linolenic Acid-Rich Formula Reduces Oxidative Stress and Inflammation by Regulating NF-kB in Rats with TNBS Induced Colitis. **Journal of Nutrition, 140**(10): 1714–1721.

143. Elson, C.O., Sartor, R.B., Tennyson, G.S. 1995. Experimental models of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology 109**: 1344-1367.

144. Jurjus, A.R., Khoury, N.N., Reimund, J.M. 2004. Animal models of inflammatory bowel disease. **Journal of Pharmacological Toxicological Methods 50**: 81-92.

145. Satoh, H., Sato, F., Takami, K. 1997. New ulcerative colitis model induced by sulfhydryl blockers in rats and the effects of antiinflammatory drugs on the colitis. **Japanese Journal of Pharmacology, 73**: 299-309.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Serhat ÖZER
Uyruğu: Türkiye (T.C)
Doğum Tarihi ve Yeri: 05.01.1989 – KONYA
Medeni Durum: EVLİ
e-mail: eczserhatozer@yahoo.com
Yazışma Adresi: Yenidoğan mah Timuçin cad. No: 17/A TALAS

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Tarımsal Biyoteknoloji	-
Lisans	Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	İbni Sina Lisesi, ANKARA	2006

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2012-Halen	GÖKKUŞAĞI ECZANESİ	7

YABANCI DİL

İngilizce