



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON  
HASARINA KARŞI RESVERATROL VE  
QUERCETİNİN ETKİSİ**

**SELEN DİNDAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2020**

**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**SIÇANLARDA İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA  
KARŞI RESVERATROL VE QUERCETİNİN ETKİSİ**

**SELEN DİNDAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN**

**Jüri Üyesi  
Prof.Dr Hülya ÇİÇEK**

**Jüri Üyesi  
Prof.Dr Metin KILINÇ**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

**Selen DİNDAR**



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Proje No : 2019 / 2-28**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## **ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince emeği geçen, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım KSÜ Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN'a,

Eğitimim süresince her türlü katkı ve desteklerinden dolayı sayın hocalarım KSÜ Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin KILINÇ'a, KSÜ Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ'a,

Tez çalışmamın Planlanması ve sonuçlandırılmasında desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Atila YOLDAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Aslı YAYLALI'ya

İstatistiksel analizler için yardımcı olan Araştırma Görevlisi Hasan DAĞLI'ya, ve yardımlarından dolayı Araştırma Görevlisi Işıl YAĞMUR'a, Araştırma Görevlisi İbrahim Seyfettin ÇELİK 'e ve Zeliha İŞİK AKGÜL'e

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim başta sevgili eşim Sadettin DİNDAR'a, kıymetli babama, anneme ve kardeşime ayrıca varlığıyla bana güç veren oğlum Arden DİNDAR'a sonsuz teşekkür ederim.

**Ağustos 2020**

**Selen DİNDAR**

# SIÇANLARDA İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA KARŞI RESVERATROL VE QUERCETİNİN ETKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Selen DİNDAR

## ÖZET

İntestinal iskemi reperfüzyon (İ / R) hasarı yüksek mortaliteye sahiptir ve erken tanısı çok zor olan acil bir durumdur. Yaptığımız literatür taramalarında Resveratrol ve Quercetin'in intestinal iskemi reperfüzyon hasarındaki etkinliklerinin araştırıldığı ancak henüz resveratrol ve Quercetin'in hangisinin daha etkili olduğunu gösteren bir araştırmanın bulunmadığı kanaatine varıldı. Çalışmamızda intestinal iskemi ve reperfüzyon modelinde Resveratrol ve Quercetin'in yenileyici ve düzenleyici etkisi araştırıldı. Çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında 64 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar her birinde 8'er sıçan olacak şekilde 8 farklı gruba ayrıldı. Kontrol ve sham grubuna klemp konmadı sadece doku örnekleri alındı. Resveratrol ve Quercetin gruplarına 60 dakika iskemi ardından 60 dakika reperfüzyon uygulandı. Deney süresinin sonunda histopatolojik incelemeler ve biyokimyasal analizler için doku örnekleri alındı. Oksidatif hasarın tayini için Total Antioksidan seviye (TAS), Total Oksidan seviye (TOS), Malondialdehit (MDA) ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) ölçümlerini spektrofotometrik olarak gerçekleştirdik. Total oksidan seviye (TOS) düzeyini, Total antioksidan seviye (TAS) düzeyine oranlayarak oksidatif stres indeksini (OSİ) hesapladık. Oksidatif stresin belirteci olan Tiyol-Disülfid dengesinin tayini için native tiyol, total tiyol ve disülfid ölçümünü spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirdik.

Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre; salın verilen grupta, kontrol grubuna oranla GPX U/mg protein değeri, sham grubuna göre ise OSİ değeri anlamlı derecede yüksektir. Resveratrol verilen grupta kontrol grubuna oranla disülfid, TAS umol / L / mg Protein GPX U / mg protein değeri, etanol grubuna göre ise TOS umol / L / mg Protein ve OSİ değeri anlamlı derecede yüksektir. Quercetin verilen grupta kontrol grubuna ve etanol grubuna oranla OSİ değeri ve GPX U/mg protein değeri anlamlı derecede yüksektir. Resveratrol (15 mg/kg) + Quercetin (15 mg/kg) verilen grupta kontrol grubuna oranla GPX U/mg protein değeri, etanol grubuna göre ise TOS umol / L / mg Protein ve OSİ değeri anlamlı derecede yüksektir. Resveratrol (30 mg/kg) + Quercetin (30 mg/kg) verilen grup ile sham ve kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında ise parametreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak Resveratrol ve Quercetin'in intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarındaki yenileyici ve düzenleyici etkisinin; Resveratrol ve Quercetin'in ayrı ayrı verildiği ve kombine 15 mg/kg verildiği dozuna oranla, kombine 30 mg/kg dozunda daha yüksek olduğu sonucuna varmaktayız.



**Anahtar Kelimeler** : İskemi reperfüzyon, resveratrol, Quercetin, TAS, TOS, Antioksidan

**Sayfa Adedi** : 97

**Danışman** : Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

# THE EFFECT OF RESVERATROL AND QUERCETIN AGAINST FIRST ISCHEMIA REPERFUSION INJURY IN RATS

## MASTER THESIS

Selen DİNDAR

## ABSTRACT

Intestinal ischemia reperfusion (I / R) injury has high mortality and is an emergency which is very difficult to diagnose early. In our literature review, it was concluded that the efficacy of Resveratrol and Quercetine in intestinal ischemia reperfusion injury was investigated but there is no research showing which of the resveratrol and Qurcetin are more effective. In our study, the regenerative and regulatory effects of Resveratrol and Quercetin in intestinal ischemia and reperfusion model were investigated. In our study, 64 male Sprague-Dawley rats weighing 250-300 g were used. The rats were divided into 8 different groups, each with 8 rats. The control and sham groups were not clamped but only tissue samples were taken. The control and sham groups were not clamped and only tissue samples were taken. Resveratrol and Quercetin groups received 60 min ischemia followed by 60 min reperfusion. At the end of the experiment, tissue samples were taken for histopathological examination and biochemical analysis. We measured Total Antioxidant Capacity (TAS), Total Oxidant Capacity (TOS), Malondialdehyde (MDA) and Glutathione Peroxidase (GSH-Px) spectrophotometrically for determination of oxidative damage. We calculated the oxidative stress index (OSI) by ratio of total oxidantstatus (TOS) to Total antioxidant status (TAS). For the determination of thiol-disulfide balance, which is an indicator of oxidative stress, we performed native thiol, total thiol and disulfide measurements by spectrophotometric method.

According to the Mann-Whitney U test results; GPX U / mg protein value was significantly higher in saline group compared to control group and OSI value was significantly higher than sham group. Disulfide, TAS umol / L / mg Protein GPX U / mg protein value in resveratrol group compared to control group, TOS umol / L / mg Protein and OSI values were significantly higher than ethanol group. The OSI value and GPX U / mg protein value were significantly higher in the quercetin group compared to the control group and ethanol group. In the group given Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg), the GPX U / mg protein value was significantly higher than the control group, and TOS umol / L /mg Protein and OSI values were significantly higher than the ethanol group. When the

parameters between the group given Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) and the sham and control groups were examined, no significant difference was found between the parameters.

In conclusion, the regenerative and regulatory effect of Resveratrol and Quercetin on intestinal ischemia and reperfusion injury; We conclude that Resveratrol and Quercetin are higher at the combined dose of 30 mg / kg compared to the combined dose of 15 mg / kg given separately.



**Key Words** : İschemia reperfusion, resveratrol, Quercetin, TAS,TOS, antioxidant

**Page Number** : 97

**Supervisor** : Fatma İNANÇ TOLUN



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR</b> .....	<b>I</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>II</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. İskemi Reperfüzyon Hasarı .....	3
2.1.1. İskemi reperfüzyon hasarı ve kompleman sistemi .....	4
2.2. İnce Bağırsakların Embriyolojik Gelişimi .....	5
2.2.1. İnce bağırsakların anatomisi .....	5
2.2.1.1. Duedonumun .....	5
2.2.1.2. Jejunum ve ileum .....	6
2.2.2. İnce bağırsağın arteriyel kanlanması .....	7
2.3. Serbest Radikaller .....	8
2.3.1. Serbest oksijen radikallerinin etkileri .....	10
2.3.1.1. Serbest radikallerin membran lipitleri üzerine etkileri .....	11
2.3.1.2. Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri .....	14
2.3.1.3. Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine etkileri .....	15
2.3.1.4. Serbest radikallerin nükleik asitler üzerine etkileri .....	15
2.4. Antioksidanlar .....	16
2.4.1. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	17
2.4.2. Malondialdehid (MDA) .....	17
2.4.3. Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS).....	18
2.4.4. Tiyol Disülfid Dengesi .....	18
2.5. Flavonoidler .....	20
2.6. Resveratrol .....	22
2.6.1. Resveratrol kaynakları ve kimyasal yapısı .....	23
2.6.2. Resveratrolün biyosentezi .....	25
2.6.3. Resveratrolün emilimi .....	26
2.6.4. Resveratrolün hücre içine alınması .....	27

2.6.5. Resveratrolün hücre içi reseptörlere bağlanması .....	27
2.6.6. Resveratrolün dolaşımında taşınması ve dokulara transportu .....	28
2.6.7. Resveratrol ve sinyal ileti yolları .....	28
2.6.8. Resveratrolün atılımı .....	29
2.6.9. Resveratrolün antioksidan etkisi .....	29
2.6.10. Resveratrolün biyoyararlanımı .....	30
2.7. Quercetin .....	31
2.7.1. Quercetin'in yapısı ve formülü .....	31
2.7.2. Quercetin'in fiziksel özellikleri .....	32
2.7.3. Quercetin'in etki mekanizması .....	32
2.7.4. Quercetin ve antioksidan etkinliği .....	33
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>35</b>
3.1. Denekler .....	35
3.2. Deney Grupları .....	35
3.3. Deneyin Yapılışı ve Örneklerin Alınması .....	36
3.4. Yöntemler .....	38
3.4.1. Total antioksidan/oksidan düzeyi (TAS/TOS) ve Oksidatif stres indeksi (OSİ). 38	
3.4.2. Total tiyol-Native tiyol ve tiyol/disülfid dengesi .....	41
3.4.3. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Tayini .....	41
3.4.4. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivite tayini .....	42
3.4.5. Protein analizleri .....	43
3.5. İstatistiksel Analiz. ....	43
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
<b>5. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>60</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>66</b>
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>69</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>71</b>
<b>9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ .....</b>	<b>81</b>
<b>10. TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>82</b>
<b>11. EKLER.....</b>	<b>84</b>
<b>12. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>85</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

CBG	: Kannabigerol
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
PIP	: Fosfatidilinositol
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H-	: Hidrojen radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
İRH	: İskemi Reperfüzyon hasarı
L	: Litre
LDL	: Düşük dansiteye sahip lipoprotein
LPH	: Laktaz piseidin hidrolaz
MAC	: Membran atak kompleksi
MDA	: Malondialdehid
Mg	: Miligram
Mmol	: Milimol
MOF	: Multipl organ yetmezliği
µM	: Mikromolar
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrofosfat
Nmol	: Nanomol
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OH <sup>-</sup>	: Hidroksil kökü
OH•	: Hidroksil radikali
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit radikali
•O <sub>2</sub>	: Oksijen radikali
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
RPM	: Dakikada tur sayısı
PIP	: Fosfatidilinositol
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri

RAS	: Reaktif Azot Türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SGLT	: Sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcıları
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SMA	: Süperior mezenterik arter
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total Oksidan Seviye
XD	: Ksantin dehidrogenaz
XO	: Ksantin oksidaz



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi, dokuya gelen kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu dokunun oksijenden mahrum kalmasıdır. Reperfüzyon ise iskemik dokunun yeniden kanlanmasına olanak sağlamaktır. İskemi reperfüzyon (İ / R) hasarı cerrahi uygulamalarda sık karşılaşılan bir durumdur. Örneğin bağırsak invaginasyonu, tekrar eden boğulmuş fitiği olan çocuklar veya sürekli brid ileusu atağı geçiren hastalardaki gibi dokulara yeterli miktarda oksijen (O<sub>2</sub>) ve diğer metabolik gereksinimler ulaştırılmaz ise bunun sonucunda oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres çoklu organ yetmezliğine kadar varabilen ciddi klinik sonuçlara neden olabilmektedir (1).

İskemi reperfüzyon hasarının mekanizması endotelial hücre yıkımı, mikrosirkülasyonda dağılım, nötröfillerle ilişkili doku travması ve bu üç aşamada ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerinin saldırısı olarak tanımlanır (2).

Dokular yeterince beslenemez ve oksijenizasyonları bozulursa serbest oksijen radikalleri (SOR) ortaya çıkar. Reperfüzyondan sonra ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri dolaşıma katılır ve periferde yıkıcı bir etki meydana getirir. Bu etkiyi önlemek amacıyla da bilimsel çalışmalarda bazı antioksidan ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlardan bazıları C ve E vitamini, mannitol, melatonin, bilirubin, allopurinol, resveratrol, Quercetin ve kafeik asitfenetil esterdir (3).

İskemik hasar meydana geldiğinde ve reperfüzyon sonucunda oluşan yerel ve sistemik etkilerin önlenmesinde antioksidanlar kullanılır. Yapılan çalışmalarda resveratrolün antioksidan kapasiteyi artırıcı, antienflamatuar ve insülin sinyalizasyon düzenleyici etkileriyle beraber kanser, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar üzerinde tedavi edici özelliklerinin olduğu ortaya konmuştur (4).

Quercetin bitkilerde, sebze ve meyvelerde miktar olarak fazla bulunan bir flavonoidtir. Turpgiller, üzüm, elma, domates ve yaban mersininde fazlaca ve diğer birçok farklı besinde değişik oranlarda bulunmaktadır (5).

Yüksek oranda Quercetin içeren sebzelerin başında Soğan gelmektedir. Diyetle alınan Quercetin yapısındaki glikozit bağları ve miktarları farklıdır, fenolik gruplara bağlı olan bir veya daha fazla şeker grubu bulunabilir. Quercetin sudaki çözünürlüğü yapısındaki şeker gruplarının sayısı ile doğru orantılıdır (6).

Quercetin'in yapısında antioksidan aktiviteden sorumlu üç grup bulunmaktadır (7). Yaptığımız araştırmalar sonucu Resveratrol ve Quercetin'in intestinal iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Bu çalışmamızda intestinal iskemi ve sonrasındaki reperfüzyon sonucu ortaya çıkan serbest radikallere karşı güçlü antioksidan maddeler olan Resveratrol ve Quercetin'in tedavideki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma kapsamında intestinal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulmuş ve alınan doku örneklerinde Total antioksidan seviye (TAS), Total oksidan seviye (TOS) , Tiyo-disülfid, Malondialdehid (MDA) seviyelerine ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitelerine bakılmış, Resveratrol ve Quercetin'in oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İskemi Reperfüzyon Hasarı

İntestinal iskemi, mezenterik damarlarda kan akımının yetersiz olması sonucunda hipoksi oluşması ve bağırsaklar başta olmak üzere, diğer hayati organlarda da hasar meydana gelmesiyle oluşan bir hastalıktır. İntestinal iskeminin tanısı çok güçtür fakat erken tanı ve uygun cerrahi müdahale ile yüksek morbidite ve mortalitede düşüş olabilir. Artmış serum fosfat ve kreatinfosfokinaz düzeyleri erken tanıda faydalı olabilecek uygun biyokimyasal belirteçlerdir (8).

İskemi sürecince, yetersiz oksijenden kaynaklı mitokondride oksidatif fosforilasyon bozulur ve biriken bazı metabolitler, direkt veya medyatörler ile hücre hasarına sebep olurlar (9).

Arteriyel iskemi ile dokularda bazı değişimler başlar, böylelikle aerobik enerji metabolizmasında bozulma meydana gelir. Bu durum, intrasellüler adenozin trifosfat (ATP) miktarında azalmaya ve hücresel homeostazın bozulmasına sebep olmaktadır (10).

İskemi süresince, hücre ve dokularda, sinyal yollarında ve yüzey molekülü oluşumunda düzensizlikler meydana gelir. İskeminin süresine ve ciddiyetine göre hücre içerisinde toksik ürünler oluşur. Bu ürünler nekroza neden olurlar ve sonuçta organ fonksiyonunda bozulmaya sebep olurlar. Reperfüzyon boyunca biriken toksik metabolitler sisteme akarlar böylece diğer organları ve aynı zamanda iskemik organın rejenerasyon sürecini olumsuz olarak etkilerler (11).

Bağırsaklar iskemi reperfüzyon hasarına karşı oldukça hassastırlar bu durum daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur. İntestinal iskemi meydana gelirken oluşan ilk histopatolojik bulgu villus nekrozudur. Bağırsaklar aynı zamanda serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşması için gerekli olan ksantin dehidrogenaz (XD)-ksantin oksidaz (XO) sisteminin en önemli kaynağıdır (12, 13).

Splanknik arterlerin oklüzyon ve reperfüzyonunda, artan vasküler permeabilite sebebiyle dolaşımsal bir şok oluşabilir. Vasküler permeabilitedeki artış sonucunda da başta polimorfonükleer hücrelerin adezyonunda artış aynı zamanda proinflamatuvar maddelerin salınımı ve nitrojen-oksijen kaynaklı serbest oksijen radikallerinin oluşumu gözlenir. Bu

durumlar toplam hasarın meydana gelmesine katkı sağlayan olayların başında gelmektedir. İnce bağırsakta meydana gelen iskemi ve reperfüzyon mukozal bariyerin kırılmasına sebep olarak uzak organlarda da görülen sıvı-elektrolit ve asit-alkali dengesi bozulması ve aynı zamanda bakteriyel translokasyon ve yangısal cevapların başlaması gibi olayların oluşumunu tetikler (14).

### **2.1.1. İskemi reperfüzyon hasarı ve kompleman sistemi**

İskemi reperfüzyonda doku hasarına, kompleman aktivasyonu ve nötrofil aktivasyonu yol açar. Bunlar başlıca komponentlerdir. Nötrofil aktivasyonu serbest oksijen radikalleri aracılığı ile olmaktadır. Kompleman aktivasyon ürünlerinin inhibisyonu ve bu ürünlerin tükenmesi, iskemi-reperfüzyon sonucu meydana gelen yerel ve uzak organ hasarını engeller (15).

Kompleman sistemin etkisinin bulunduğu olayların başında nötrofillerin endotele yapışması gelmektedir. Örnek verecek olursak kompleman protein C3 endotel hücreleri içinde birikmesiyle nötrofil adezyonu meydana gelir. Bu duruma nötrofil adezyon glikoproteini olan CD11b / CD18 aracılık eder. Kompleman sistem ayrıca endotel hücre hasarının oluşumunda önemli bir yere sahiptir fakat bu hasara hangi mekanizmalarla yol açtığı henüz kanıtlanamamıştır fakat elde edilen bulgular komplemanla aktive edilen nötrofillerin serbest oksijen radikali (SOR) üretmek koşuluyla bu hasarın oluşumuna katkı sağladığını göstermiştir. Yapılan çalışmalar kompleman aracılı akciğer nötrofil sekestrasyonunun, artmış pulmoner mikrovasküler permeabilityyle ilişkili olduğunu göstermiştir (16).

İskemi reperfüzyon hasarı çalışmalarında kompleman sistem önemli bir hedefdir. C5a bir glikozile peptittir ve nötrofil, monosit ve T hücrelerinin güçlü bir kemoatraktanıdır. Yapılan in vitro çalışmalar C5a' nın nötrofillerin apoptozunu geciktirdiğini, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığını ve respiratuar patlama ile degranulasyonu tetiklediğini gösterilmiştir. C5a antikorlarla yapılan çalışmalarda ise in vivo iskemi-reperfüzyon modellerinde, C5a' nın nötrofil aktivasyonunu etkilediği ve vasküler permeabilityyi değiştirdiği gözlemlenmiştir (17).

C5 aktivasyonunun inhibisyonuyla hasarlı dokuda nötrofil infiltrasyonu, C5a üretimi ve membran atak kompleksi (MAC) birikimi önlenir. Bu durum Anti C5 monoklonal antikor yardımıyla gerçekleşir (18).



Rekombinant eriyebilir CR1 ise miyokardiyal ve intestinal iskemi reperfüzyonda, ve deneysel akciğer ve karaciğer transplantasyonunda, C3 ve C4 konvertaz inhibisyonu sağlayarak olumlu etkiler gösterir (19).

## **2.2. İnce Bağırsakların Embriyolojik Gelişimi**

İnce bağırsak, baş-kuyruk ve vitellus kesesi dorsal kısmının lateral kıvrılmalar yaparak embriyonun içine katılması ile meydana gelir. Bu aşama intrauterin yaşamın dördüncü haftasında gerçekleşir. Bezlerin ve sindirim kanalı epitelinin çoğunun kökenini İlkel bağırsak endodermi oluşturur. İlkel bağırsak kanalı endodermi çevresindeki siplenik mezodermden köken alan yapılar ise sindirim kanalı duvarındaki kaslar ve bağ dokusudur (20).

### **2.2.1. İnce bağırsakların anatomisi**

İnce bağırsak pilordan ileoçekal bileşkeye kadar uzanan sindirim kanalının en uzun bölümünü oluşturur. Ortalama uzunluğu 5-7 m dir. Karın boşluğunun büyük bir kısmını doldurur ve onun içinde serbestçe hareket eder. İnce bağırsak duedonum, jejunum ve ileum olmak üzere üç kısımda incelenir (21).

#### **2.2.1.1. Duedonumun**

Duedonum; ön bağırsak kaudal parçasından, orta bağırsak kranial parçasından ve ilkel bağırsağın bu endoderm kısımları ile ilgili siplenik mezenşimden köken alır ve dördüncü haftanın başlarında gelişir. Duedonumun iki parçası ana safra kanalı başlangıcının distaline bağlanır. Ön ve orta bağırsağın bu parçaları hızlı bir büyüme gösterdikten sonra, ventrale doğru çıkıntı yaparak bir halka oluştururlar.

Duedonum halkası ise sağa dönüşüm gerçekleştirerek retroperitoneal bölgeye yerleşir. Duedonum lümeni beşinci ve altıncı haftalarda giderek daralır ve epitelinin çoğalmasıyla geçici olarak oblitere olur (20).

Duedonum C şeklinde lümeni olan bir organdır ve yaklaşık 30 cm uzunluğundadır. Pilordan flexura duedenojejunalise (L2 hizasında ve orta hattın solunda) kadar uzanır. L1 hizasında orta hattın sağından başlar, önce arka ve yukarı doğru, sonra da L3-L4 (göbek) düzeyine kadar alçalır (22).

Duedonum; Pars süperior, Pars descendens, Pars horizontalis ve Pars ascendens olmak üzere dört kısma ayrılır.

Pars süperior, duedonumun ilk bölümüdür intraperitonealdır ve klinikteki ismi 'bulbus' tur.

Pars descendens, karaciğer ve pankreasın salgılarının döküldüğü kısımdır (papilla duedonei) ve retroperitoneal yerleşimlidir.

Pars horizontalis, retroperitoneal konumdadır ve L3 düzeyinde horizontal olarak yer almaktadır.

Pars ascendens, flexura duedenojejunalise sonlanır ve duedonumun son kısmını oluşturur. Ligamentum suspensorium (Treitz bağı) ile karın arka duvarına asılır (23).

#### 2.2.1.2. Jejunum ve ileum

Jejunum ve ileum flexura duedenojejunalis ile ostium ileocaecale arasında kalan ince bağırsak bölümüdür. Jejunum karın sol alt tarafında, ileumsa karın sağ alt tarafında yer alır. Jejunum, ileum ve bunların mezenterleri visseral peritonla kaplıdır. İnce bağırsak mezenteri sol üstte duodenojejunal bileşkeden (Treitz bağı, ikinci bel omuru düzeyi) sağ altta ileoçekal bileşkeye uzanır ve boyu yaklaşık 15 cm'dir Bir yelpaze şeklinde açılır ve ortalama 5-7 metre uzunluğundaki ince bağırsağı karın arka duvarına asar. Peritondan oluşan yapraklar arasında ise bağırsakların arter ve venleri, lenfatikleri, lenf ganglionları, visseral sinirleri ve farklı miktarlarda yağ dokusu bulunmaktadır (23, 24).

Beş haftalık bir embriyoda bağırsak boyunun hızla uzaması ve karaciğerin de hızla büyümesiyle karın boşluğu bağırsakların tümünü barındıramaz duruma gelir. Bundan dolayı bağırsaklar geçici süreliğine umbilikal kort içinde ekstra-embriyonik çöлом boşluğuna doğru fitiklaşırlar. Bu duruma fizyolojik göbek fitiklaşması denmektedir. Orta bağırsak boyuna doğru uzama gösterirken aynı zamanda SMA eksenine etrafında da döner. Bu rotasyon, saat yönünün tersine olacak şekilde 270 derecelik bir dönüştür. Bu dönüşün ilk 90 derecesi

fizyolojik fitiklaşma sırasında geri kalan 180 derecesi ise bağırsakların karın içine dönüşleri esnasında gerçekleşmektedir (25).

Göbek kordonunda fitiklaşan bağırsaklar, 10. haftadan sonra karın boşluğuna geri dönmeye başlarlar. Karın içine geri dönen ilk bağırsak segmenti proksimal jejunumdur. Bu bağırsak segmenti, karın sol üst tarafında konumlanır. Daha sonra geri dönen her bağırsak halkası bir öncekinin daha sağında yer alacak biçimde karın içine yerleşir. Karın içine en son dönen bağırsak segmenti çekumdur. Çekum geçici bir süre karaciğerin sağ lobunun altında, karının sağ üst kadranında yer alır. Daha sonradan hepatic fleksura ve çıkan kolonu oluşturmak suretiyle sağ fossa iliakaya yerleşir.

Bağırsaklar karın boşluğuna döndükten sonra dorsal mezenterin karın arka duvarına yapışıklığında değişiklik meydana gelir. Değişimden önce, dorsal mezenter orta düzlemdeyken bağırsakların genişlemesi, boyunun uzaması ve son konumlarını almasıyla mezenterler karın arka duvarına doğru itilir.

Ortaya çıkan kolonun mezenteri bu duvardaki parietal peritonla birleşerek kaybolur ve çıkan kolon retroperitoneal yerleşimli olur (26).

### **2.2.2. İnce bağırsağın arteriyel kanlanması**

Çölyak ekseninde beslenen duodenum haricinde tüm ince bağırsağın arteriyel beslenmesi SMA aracılığıyla olur. SMA'dan çıkan jejunal ve ileal dallar kendi aralarında arklar meydana getirirler. Bu arklardan çıkan vasa rektalar bağırsak duvarına mezenterik kenardan girerler ve kanlanmayı sağlarlar. Vasa rektalar arasında kolleteral dallar da yer almaktadır. Bağırsak duvarını delerek içeriye giren arterler submukozada güçlü bir arteriyel ağ meydana getirirler. Venler arterlere eşlik ederek üst mezenter ven üzerinden vena portaya dökülürler (24).

İnce bağırsakların kas ve salgı bezlerinin uyarılması parasempatik, baskılanması ise simpatik sinir sistemi yolu ile sağlanır. Birinci nöronlar parasempatik sinir sistemi içinde beyin sapında, simpatik sinir sisteminde ise trunkus sympathicusda, Simpatik sinir sistemin ikinci nöronları ganglion coeliacumda, Parasempatik sistemin ikinci nöronları ise bağırsak duvarında yer almaktadır (23).

### 2.3. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron taşıyan atom veya molekülle denir. Eşleşmemiş elektron içermelerinden dolayı stabil değillerdir ve oldukça reaktif, yarı ömürleri çok kısadır. Bu özellikler sayesinde hücrenin tüm bileşenleri ile kolayca etkileşime girerler (27).

Demir, mangan, bakır, molibden gibi geçiş metalleri de dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal etki göstermezler. Bunun nedeni serbest radikal kabul edilen atom ve moleküllerin, elektron dağılımlarının yanı sıra termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilmesidir (28).

Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızları organizma içerisinde bir denge halindedir. Bu dengeye oksidatif denge denir. Serbest radikallerin oluşum hızında artma meydana gelirse yada ortadan kaldırılma hızında bir azalma söz konusu olma durumunda bu dengede bozulma meydana gelmektedir. Bu duruma Oksidatif stres denmektedir ve serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliği göstermektedir. Ayrıca Oksidatif stresin doku hasarı, kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumların gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (29).

Hayvansal proteinler doymamış yağ asitleri, aşırı demir ve bakır alımı, alkol, iyonize edici radyasyon, ısı şoku, güneş ışığı, ilaçlar ve sigara eksojen kaynaklı serbest radikallerdir (30). Serbest radikallerin yol açtığı oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilizasyon yeteneğine sahip maddelere 'antioksidan' adı verilmektedir (31). Keskin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serbest radikallerin kemik metabolizmasına olumsuz etki ettiği ve bu etkinin antioksidanlarla ortadan kaldırılabileceği ortaya konmuştur (32).

Resveratrol serbest radikal oluşumunu engellemektedir. Resveratrolün Antioksidan aktivitesi; ribonükleotide, redüktaz inhibisyon yeteneğiyle ve DNA polimeraz aktivitesindeki siklooksijenaz transkripsiyon yeteneğiyle ilişkilidir (33). Hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) ve Süperoksit ( $\text{O}_2^\cdot$ ) radikallerini süpürmekte,  $\text{OH}^\cdot$  radikalinin neden olduğu lipid peroksidasyonunu inhibe etmekte,  $\text{OH}^\cdot$  ve  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in neden olduğu DNA hasarını ve LDL oksidasyonunu önlemektedir (33, 34).

Serum ve plazmada antioksidanlar etkileşim halinde bulduklarından bileşiklerin tek başlarına yaptıkları etkiden daha fazla bir etki yaratmaktadırlar. Vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini total antioksidan kapasite (TAS), oksidanların toplam

etkisini ise total oksidan kapasite (TOS) gösterir ve genel antioksidan/oksidan durum TAS ve TOS gösterir ve genel antioksidan/oksidan durum TAS ve TOS ölçümüyle kolayca değerlendirilebilmektedir (35, 36).

Hücrede devamlı bir şekilde metabolik dengenin bir parçası olarak serbest radikaller oluşum halindedirler ve bu oluşum üç yol ile gerçekleşmektedir. Bu yollar homolitik bölünme, heterolitik bölünme ve bir moleküle tek bir elektronun katılması ile dir

Serbest radikallerin oluşumunu arttıran faktörler iki ye ayrılır bunlar ekzojen ve endojen faktörlerdir.

**Tablo 1.** Serbest radikallerin oluşumunu arttıran faktörler (37).

Ekzojen faktörler	Endojen faktörler
Çevresel faktörler	Doku hasarı ve kronik hastalıklar
Diyetsel (fazla alkol tüketimi kötü beslenme obezite vb.)	Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam tarzı
İlaçlar	Stres
Diyet ile antioksidanların alımını etkileyen koşullar (İştah kaybı, kolestaz, vb.)	Yaşlılık

Homeostatik dengenin devam etmesi organizmanın yaşamasını, devamını ve bütünlüğünü sağlar. Bu denge iç ve dış etkenlerle sürekli bir tehdit altındadır. Hücreler antioksidan sistemlere sahip olmasından dolayı serbest radikallerin yıkıcı etkilerine karşı koyabilmektedirler (38).

Hücre içerisinde çok fazla miktarda radikal üretimi vardır. Elektron transferinde, enerji üretiminde ve diğer metabolik işlemlerde radikaller açığa çıkmaktadır (39).

Oksijen hücrelere hiçbir engele takılmadan girer ve hücre içerisinde en çok kullanılan moleküldür. Bu durumdan dolayı serbest radikallerin en önemli kaynaklarından birisidir. Fakat canlı organizmasında oksijen türevlerinden de başka karbon ve kükürt merkezli radikaller oluşmaktadır. Serbest radikallerin biyolojik ortamlardaki türleri Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Azot Türleri (RAS)' dır (40).

Serbest radikaller ve radikal olmayan reaktif türler, yüksek konsantrasyonlarda canlı organizmalar için çok tehlikelidir çünkü tüm hücre yapılarına zarar verebilmektedirler.

Bununla birlikte, düşük konsantrasyonlarda nitrik oksit, süperoksit anyonu ve reaktif oksijen türleri sinyal iletiminde düzenleyici bir rol üstlenirler. ROS hücreleri oksidatif strese karşı koruyarak redoks homeostazını yeniden oluşturur (41).

### **2.3.1. Serbest oksijen radikallerinin etkileri**

Nötrofil ve makrofaj gibi bağışıklık sistemi hücrelerinin görevini yerine getirebilmeleri için serbest radikaller gereklidir ancak bu radikallerin gereğinden fazla üretilmeleri doku hasarına ve hücre ölümlerine neden olabilmektedir. Ayrıca serbest radikallerin hücre içinde olması gereken miktardan daha fazla bulunmaları halinde; başta lipitler olmak üzere, protein, DNA, karbonhidratlar ve enzimler ile reaksiyona girdikleri görülmüştür (42).

Serbest radikaller enzimlerde fonksiyon bozukluğuna sebep olup, aerobik solunumu bozup, kapiller permeabiliteye hasar verip, hücrede potasyum kaybına sebep olurlar. Hücre içindeki pek çok litik enzimi aktif hale getirebilirler ve savunma sistemlerini inaktif hale getirebilirler. Ayrıca Trombosit agregasyonunu artırarak, dokularda fagosit toplanmasına olanak sağlarlar (43).

**Tablo 2.** Serbest radikallerin etkilediği moleküller ve sonuçları (44).

<b>Etkilenen Bileşikler</b>	<b>Sonuçlar</b>
Doymamış amino asitler ve kükürt içeren amino asitler	Enzim inhibitasyonu, Protein denatürasyonu, Çapraz bağlanma, Organ ve hücre geçirgenliğinde değişimler meydana gelir.
Pürin ve Pirimidinler	Hücre gelişiminde değişimler ve Mutasyon
Karbonhidratlar	Hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerde değişim.
Doymamış lipitler	Kolesterol ve yağ asitlerinin okside olması.
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerin aktifliğinde azalma, Askorbat ve porfirinin okside olması
Antioksidanlar	$\alpha$ -tokoferol ve $\beta$ -karoten gibi antioksidanların aktifliğinde azalma meydana gelir.
Proteinler	Peptit zincirlerinde kırılma ve Denatürasyon oluşur.
DNA	Zincirde kırılmave Baz değişimleri meydana gelir.
Hyaluronik asit	Sinovial sıvının akışkanlığa karşı direncinde değişim meydana gelir.

#### 2.3.1.1. Serbest radikallerin membran lipitleri üzerine etkileri

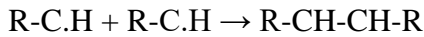
Serbest radikal hasarına karşı hassaslığı en yüksek olan yapılar lipitlerdir. Yağ asitlerinde bulunan doymamış yağlarla reaksiyona giren serbest radikaller lipitlerin peroksidasyonuna sebep olurlar. Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) oksidatif hasara uğrar ise membran hasarı gerçekleşir ve bu hasarın geri dönüşümü yoktur. Lipit peroksidasyonu esnasında DNA, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$  az gibi enzimler ve hücre yüzeyinde yer alan hormon akseptörleri inaktive olarak hücrelerde dejeneratif, mutajenik ve karsinojenik bozukluklar meydana gelir (45).

Çok doymamış yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından hidrojen atomu kopartabilecek reaktiviteye sahip herhangi bir ROS lipit molekülüne saldırırsa lipit

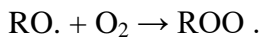
peroksidasyonu gerçekleşir. Bir çift bağ içeren veya çift bağ içermeyen yağ asitleri oksidatif hasara karşı çok doymamış yağ asitlerine göre daha fazla direnç gösterir. Hidrokarbon yan zincirlere ulaşabilen hidroksil radikalleri peroksidasyonu başlatabilme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca hücre dışında oluşan OH<sup>-</sup> ekstrasik proteinlere ve fosfolipitlerin baş gruplarında saldırabilme yeteneğine sahiptirler. Biyolojik membran ve yağ asitlerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki akışkan solüsyonla radyoliz olursa OH<sup>-</sup> üretimi meydana gelir. Oluşan bu OH<sup>-</sup> ise ortamda bulunan tüm lipitlerin peroksidasyonunu stimüle etmektedir. Bu olayın aksine O<sub>2</sub><sup>-</sup> yükünden dolayı eritrosit membranı haricinde diğer membranları geçemez ve lipitlerden hidrojen kopartabilecek reaktifliğe sahip değildir. O<sub>2</sub><sup>-</sup> eritrositlerden içeriye Cl<sub>2</sub> ve bikarbonatın geçişini sağlayan bir iyon kanalı aracılığıyla girmektedir. O<sub>2</sub><sup>-</sup> nin protonlanmış formu olan H<sub>2</sub>O ise daha reaktiftir ve linolenik, linoleik ve araşidonik asit gibi izole yağ asitlerinden H- koparabilmektedirler (46).

Lipit peroksidasyonu enzimatik lipit peroksidasyonu ve non enzimatik lipit peroksidasyonu olmak üzere ikiye ayrılır. Enzimatik lipit peroksidasyona araşidonik asit metabolizması sonucu meydana gelen serbest radikaller, non enzimatik lipit peroksidasyonuna ise diğer radikaller sebep olmaktadır (47).

Hidrojen atomunun yalnızca tek bir elektronu olmasından dolayı metilen grubundan hidrojen radikali koparılması sonrasında geride karbonun üzerinde eşleşmemiş bir elektron bırakır. Karbon radikalleri ise birtakım reaksiyonlara uğrayabilirler. Örnek verecek olursak iki elektron membran içinde karşılaştığında yağ asidi yağ zincirleri ile çapraz bağlar kurabilirler.



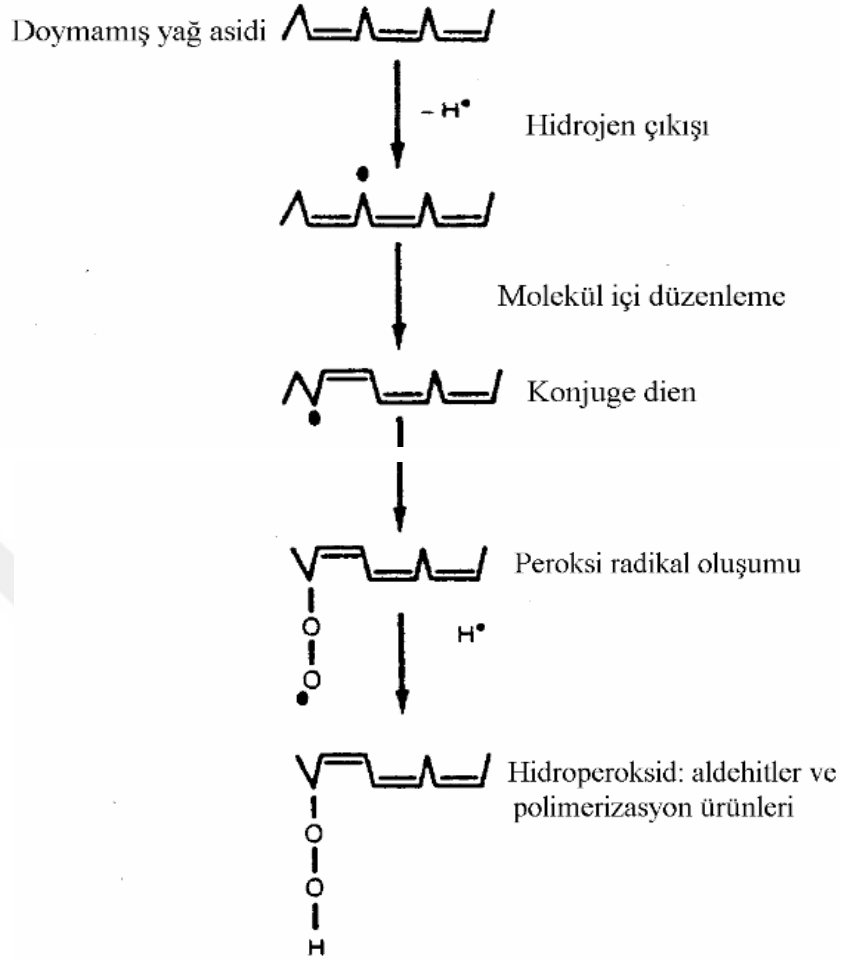
Ayrıca büyük bir olasılıkla aerobik şartlarda karbon radikalinin bağı özellikle membranın içine doğru konsantre olmuş hidrofobik molekül O<sub>2</sub> ile birleşir. O<sub>2</sub> ile reaksiyon sonucunda da bir peroksil radikali oluşur.



Lipit peroksit radikali (LOO.) ise Lipit radikalinin moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile oluşmaktadır (46, 48).

Oluşan Bu radikaller ise membranda bulunan diğer çok doymamış yağ asitlerini etkilerler ve yeni lipit radikallerinin oluşumunu sağlarlar, kendileri ise açığa çıkan H<sub>2</sub> atomlarını alırlar ve böylece lipit hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşürler. Aşağıdaki şekilde çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu gösterilmiştir (49).





Şekil 1 Çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu

Hidroperoksitlerin çok fazla miktarda radikalleri yıkması sonucu, lipit peroksit, pentan ve etan gibi uçucu gazlar meydana gelmektedir. Lipit hidroperoksitlerden reaksiyonla aldehit ve keton meydana gelirken aldehitler en toksik ürünlerdir. Enzimatik lipit peroksit oluşumunun sonucunda ise plazma MDA konsantrasyonu oluşur (46). Lipit peroksidasyonunu değerlendirmek üzere MDA ölçümü yapılmaktadır. Bu bileşikler başta etkili oldukları alandan diffüze olarak hücre hasarını diğer kısımlara yayarlar veya hücrese seviyede metabolize olurlar. Ayrıca düşük dansiteye sahip lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonu sonucu hücre fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelebilmektedir (47).

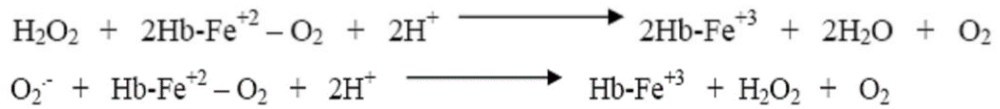
### 2.3.1.2. Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri

Lipitlere oranla proteinlerin serbest radikallere karşı hassaslığı daha azdır. Serbest radikallerden etkilenme düzeyleri içerdikleri aminoasit dizilimine göre değişir. Fenil alanin, triptofan, tirozin, histidin, metiyonin, ve sistein gibi aminoasitler doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerdir. Bu aminoasitlerden meydana gelen proteinler serbest radikallerden çok çabuk etkilenirler. Bu etkilenme sonucunda ise karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelebilmektedir. Proteinlerin oksidatif hasarını ölçmek için ise karbon merkezli radikallerden karbonillerin ölçülmesi yapılmaktadır (50).

Protein oksidasyonu sonucunda

- Enzim aktivitesinde azalma
- Protein fonksiyonlarında kayıp
- Proteaz inhibitör aktivitede kayıp
- Protein agregasyonu
- Proteolize artmış/azalmış yatkınlık
- Endositozda bozulma
- Gen transkripsiyonunda değişim
- İmmünojen aktivitede artış olmaktadır (50, 51).

Serbest radikallerin önemli ölçüde zarar verdiği yapıların başında hemproteinleri sayılabilir. Oksihemoglobin  $O_2^-$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyona girerek methemoglobin oluşmaktadır (50, 52).



#### 2.3.1.3. Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine etkileri

Deoksi şeker, glukoz ve mannozun fizyolojik şartlar altında otooksidasyona uğramasıyla süperoksit ve hidrojen peroksit oluşumu meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda, protein çapraz bağlanmalarının gerçekleştiği ve agrega oldukları aynı zamanda bazal membran kalınlaşması ve bunun sonucunda da katarakt, mikroanjiopati gelişiminde neden oldukları saptanmıştır (53).

Monosakkaritlerin otooksidasyonu oksalaldehitler oluşur. oksalaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme özelliğine sahiptirler. Bu özellik onlara antimitotik etki gösterebilme olanağı sunmuştur. PUFA'nın ve glyoxal'ın ise hücre bölünmesini inhibe ettiği görülmüştür. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynadıkları söylenebilmektedir (50).

#### 2.3.1.4. Serbest radikallerin nükleik asitler üzerine etkileri

DNA molekülünde tıpkı lipitlerin, karbonhidratların ve proteinlerin uğrayabildiği gibi oksidatif hasara maruz kalabilen moleküllerdir. Vücudumuzda bulunan bütün hücrelerdeki DNA'nın günde ortalama 103 defa oksidatif hasara uğradığı iddia edilmiştir. Oksidatif hasar sonucunda DNA da çeşitli bozulmalar meydana gelmektedir. Bunlardan bazıları; DNA ile protein arasında çapraz bağlanma meydana gelebilir, DNA da apirimidinik ya da apürinik alanlar, yeni baz katılımı veya bazların yeniden düzenlenmesi ve şeker hasarı oluşabilir. Hidroksil radikalide çeşitli hasarlara neden olmaktadır. Bunlardan bazıları; deoksiriboz ve bazla reaksiyona girip değişikliklere neden olabilir, DNA'nın yakınında meydana geldiği takdirde pürin ve pirimidin bazlarında mutasyonlar meydana getirir, nükleik asitlerde doymuş c atomlarından hidrojen çıkarır veya çift bağlara katma tepkimeleri ile sonuçlanan tepkimelere girebilmektedir (54).

Guanin yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküldür süperoksit anyonu ise güçlü bir oksitleyici olduğu için birbirleri ile kolayca tepkimeye girebilirler. Hidrojen peroksit ise membrandan kolayca geçerek hücre çekirdeğine gelip DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hücre ölümüne sebebiyet vermektedir (53).

## 2.4. Antioksidanlar

Okside olabilen substrata oranla ortamda daha az derişimde bulunan ve bu substratın oksidasyonunu bariz şekilde geciktiren veya engelleyen maddeye antioksidan denmektedir (55).

Antioksidanlar serbest radikal hasarını önlerler bunu hem hücre içi sıvıda hem de hücre dışı sıvıda yer alarak gerçekleştirirler. SOD, GPx ve CAT gibi enzimler mitokondride yer alırlar. Antioksidan savunma sistemleri birincil ve ikincil savunma sistemleri olarak ikiye ayrılırlar.

- Birincil savunma sistemi: SOD, GPx, CAT gibi enzimler; A, C, E vitaminleri; glutatyon ve ürik asit gibi bileşiklerden oluşur.

- İkincil savunma sistemi: Lipolitik enzimler, peptidazlar, proteazlar, DNA onarım enzimleri, ekzonükleaz, endonükleaz ve ligazdan oluşur (56). Antioksidanlar ilk olarak, zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu engellerler. Ayrıca Antioksidanların, lipitleri, proteinleri, nükleik asitleri ve diğer hedef makromolekülleri koruduğu da bilinmektedir (57, 58).

Antioksidanlar başlıca iki şekilde etki gösterirler

1-) Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:

a-Oksijeni uzaklaştırıcı veya azaltıcı etkiye sahiptir.

b-Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etkiye sahiptir.

c-Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etkiye sahiptir.

2-) Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:

a-Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini tutarlar veya daha az reaktif olan başka bir moleküle çevirirler (Örnek: Enzimler).

b-Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikalleri ile etkileşime geçip radikallere bir proton (hidrojen) ekleyerek aktivite kaybına neden olurlar (Örnek: Flavinoidler, vitaminler).

c-Onarıcı (repair) etki: Oksidatif hasara uğramış molekülü onarırlar.

d-Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Serbest oksijen radikallerini ve zincirleme reaksiyonları başlatıp, diğer maddeleri kendilerine bağlayıp ve zincirlerini kırıp fonksiyonlarını önlerler (Örnek: Hemoglobin, seruloplazmin, mineraller) (44).

#### **2.4.1. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)**

Glutasyon peroksidaz enzimatik antioksidandır ve ilk olarak 1957 yılında hayvan dokularında bulunmuştur.  $H_2O_2$  ve lipid peroksidlerin glutasyon tarafından indirgenmesini katalizlerler. Dört alt birimden oluşmaktadır ve her biri selenosistein içerirler. Redükte glutasyonu yükseltirken  $H_2O_2$  'i de suya çevirebilmektedir ve bundan ötürü membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korumakla görevlidirler (59).

Enzim aktivitesinin %25-40'ı ise mitokondride, % 60-75'i ökaryot hücrelerde sitoplazmada bulunmaktadır. Enzim aktivitesinin en çok olduğu dokular ise eritrositler ve karaciğerdir (60).

Yetersiz E vitamini düzeyinde membranı peroksidasyondan korur. Eritrositlerde bulunan en güçlü antioksidandır. Düşük konsantrasyonlarda  $H_2O_2$ 'i parçalayıp, yüksek konsantrasyonlarda ise katalaz aktivitesine sahip olurlar (59).

#### **2.4.2. Malondialdehid (MDA)**

Moleküller arasında serbest radikallerden en çok etkilenen yapılar lipitlerdir. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımına lipid peroksidasyonu denmektedir. MDA, üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda meydana gelmektedir ve lipid peroksidasyonun en önemli ürünüdür. MDA, kanda ve idrarda ortaya çıkmaktadır aynı zamanda lipid peroksid seviyelerinin indikatörü olarak kullanılmaktadır.

Thiobarbitürik asit Malondialdehid sınıfındadır ve Thiobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler (TBARS), lipid peroksidasyonunun önemli göstergelerindedir. Thiobarbitürik asit testi hücrede oluşan hidroksil radikal hasarının oluşturduğu etkileri ölçmek

için kullanılan en yaygın testdir ve MDA seviyesini ölçmektedir. MDA, Thiobarbitürik asit eklenerek ısıtıldığı takdirde pembe renge dönüşmektedir (61).

### **2.4.3. Total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS)**

Canlıların çeşitli nedenlerle oluşan serbest radikallere ve bunlardan kaynaklı gelişen oksidatif strese karşı mücadele etmek amacıyla savunma sistemleri mevcuttur. Ortaya çıkan oksidan durumlara karşı redoks ayarının sürdürebilmesinde en önemli rolü antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasında ve dağıtılmasında görevli olan kan üstlenmektedir. Vücut tarafından sentezlenen serbest oksijen moleküllerinin yan ürünleri Total oksidan seviyeye karşı çok büyük etki gösterirler. Vücudumuzda sentezlenen serbest radikaller oluştuğu yerden hemen uzaklaştırılmazlarsa etkileri zararlı olur. Plazmadaki antioksidan moleküller Total antioksidan seviyeye önemli katkılar sağlarlar.

Antioksidanlar çoğunlukla sinerjistik etki halindedirler ve plazmada etkileşim halindedirler. Herhangi bir antioksidan miktarındaki artış bir diğer antioksidan miktarındaki azalma ile denge durumunda tutulur.

Vücudumuzdaki antioksidan kapasiteyi ve oksidatif stresi ölçmek için antioksidan ve oksidan moleküllerinin ölçümü total olarak yapılmaktadır. Bu ölçümün hesaplanması ise Total oksidan seviye (TOS) düzeyinin, total antioksidan seviye (TAS) düzeyine oranlanması ile olmaktadır. Buna oksidatif stres indeksi (OSİ) denmektedir. OSİ vücudumuzun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtmede kullanılmaktadır (62).

### **2.4.4. Tiyol disülfid dengesi**

Tiyol hücrede oksidatif stresin oluşmasını önlemede çok önemli bir yere sahip olan moleküldür ve sülfidril (-SH) grubu içerir. Plazmada bulunan tiyoller prooksidan veya genellikle antioksidan bir etki gösterirler. Tiyoller standart indirgeme potansiyelindedirler ve bundan dolayı hızlı elektron alıcıları olarak hareket etmektedirler. Bundan ötürü, oksidan maddeler tiyoller tarafından indirgenerek daha zararsız bir yan ürüne nötralize edilirler. Tiyol molekülü ise oksitlenerek disülfite (C-S-S-C) dönüşmektedir. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür ve normal şartlar altında vücutta denge halinde bulunmaktadır

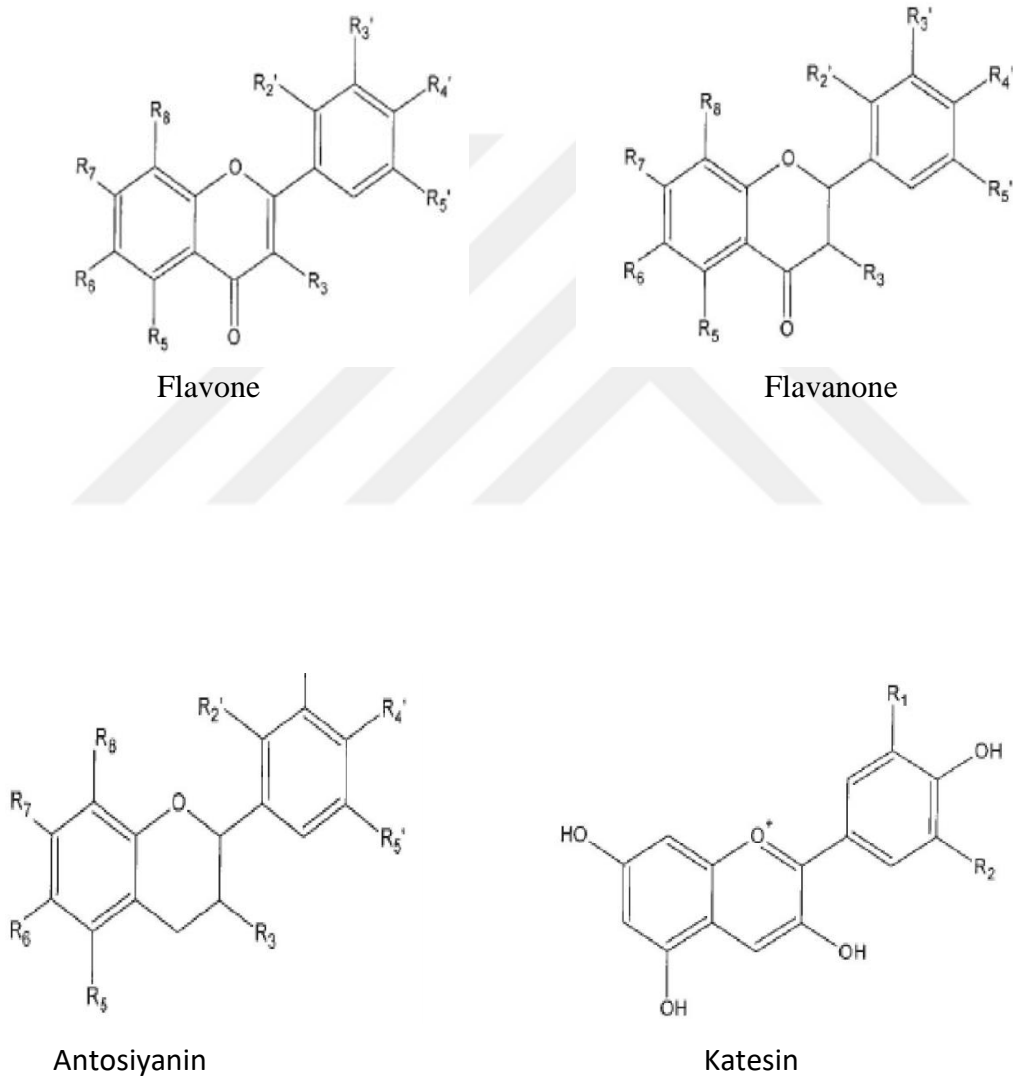
Native tiyol antioksidan aktiviteyi, disülfid dinamik ise oksidan aktiviteyi gösterir ve bunlar vücutta bir denge halindedirler. Bu denge sayesinde antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletim mekanizmalarının düzenlenmesi sağlanmaktadır. Plazma tiyol büyük çoğunlukla albümin ve diğer proteinlerden oluşur, az bir kısmı ise sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır. Hücrede Tiyol-disülfid dengesi, patolojik durumlarda negatif ya da pozitif yönde değişebilmektedir. Yapılan çalışmalar proliferasyon durumunda artış yönünde, apoptosis gibi durumlarda ise azalma yönünde değiştiğini göstermiştir. Her iki yöndeki değişim de anormal bir durum olduğunu göstermektedir. Yaşlanma, diyabetes mellitus, miyokard perfüzyon hasarı, kemoterapi, alkol kullanımı, sigara ve akciğer transplantasyonu durumlarında tiyollerin indirgeme potansiyelinin azaldığı gösterilmiştir.

Tiyol disülfid denge ölçümünde:

- Native tiyol [-SH]
- Dinamik disülfid [-S-S-]
- Totaltiyol [(-SH)+(-S-S-)]
- Disülfid [-S-S-] / native tiyol [-SH] %
- Disülfid [-S-S-] / total tiyol [(-SH)+(-S-S-)]
- Native tiyol [-SH] / total tiyol [(-SH)+(-S-S-)] oranları ölçülmektedir (63).

## 2.5. Flavonoidler

Meyvelerde, sebzelerde, çiçeklerde, çay ve şarapta bulunan değişken fenolik yapıya sahip doğal maddelere flavonoid denmektedir. Doğada çiçeklere meyvelere ve yapraklara renklerini veren 4000'den fazla flavonoid olduğu tespit edilmiştir. Flavonoidler molekül yapılarına göre dört gruba ayrılırlar. Bunlar; flavonlar, flavanonlar, katesinler ve antosiyaninlerdir.



Şekil 2. Başlıca flavonoidler (64).

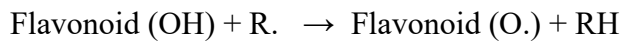


Flavonoid iskeleti iki fenolik halkadan oluşmaktadır. Bu halkalar genellikle heterosiklik bir halka oluşturacak biçimde oksijenle kapalı halde bulunan üç karbonlu bir zincirle bağlanmıştır ve flavonoid gruplarının karakteristik özelliklerini belirlemede rol oynarlar (65).

Flavonların sentral aromatik halkaları çift bağlıdır ve quercetin bu grupta bulunmaktadır. Flavonlar en çok soğan, elma, brokoli ve çilekte bulunurlar. Bir diğer grup flavanonlar ise en çok narenciyede bulunurlar ve bu gruba en iyi örnek narigindir. Flavonoidler siyah çay, yeşil çay ve şarapta bol miktarda bulunan katesinleri içerirler. Antosiyaninler ise en çok çilekde, üzümde, çayda ve şarapta bulunmaktadır (66). Flavonoidlerin en önemli etkilerinin başında serbest oksijen radikallerini süpürebilme yeteneklerinin olmasıdır. Yapılan çalışmalar flavonoidlerin, antiallerjenik, antiinflamatuvar, antiviral ve antikarsinojenik özellikleri olduğunda ortaya koymuştur (67).

Flavonoidlerin hemen hemen tüm gruplarının bilinen en önemli özellikleri antioksidan gibi davranmalarıdır. Vücudumuzu reaktif oksijenlere karşı savunmada flavon ve katesinler en güçlü flavonoidlerdir. Flavonoidler endojen savunma bileşiklerine ilave bir etki gösterirler. Flavonoidlerin serbest radikal savunma sistemleri değişiktir ve ayrıca endojen antioksidanların fonksiyonlarını arttırmada rol oynarlar (68, 69).

Flavonoidler serbest oksijen radikallerini direk süpürerek serbest radikal hasarını önlerler. Flavonoidlerin serbest radikallerle oksitlenmesi sonucunda stabilitesi düşük ve daha az reaktif radikal oluşur. Aynı zamanda flavonoidler radikalın reaktif bileşeniyle reaksiyona girerek reaktif oksijen türünü stabilize ederler. Flavonoidlerin hidroksil grubunun yüksek reaktivitesi sonucunda ise radikaller inaktive olurlar (70).



R. serbest radikali, O. İse serbest oksijen radikalini göstermektedir (71).

Radikallerin süpürülmesi sonucunda flavonoidler düşük dansiteye sahip lipoprotein (LDL) oksidasyonunu inhibe etmektedirler. Bu özellik sayesinde LDL partikülleri korunur ve teorik olarak flavonoidlerin ateroskleroza karşı koruyucu aktivitesi olduğu da kanıtlanmış olur (72).

## 2.6. Resveratrol

Günümüzde tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat bundan 25 yüzyıl önce bile “Besinler ilacınız, ilacınız besininiz olsun” sözünü söylemiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sebze ve meyvelerin birçok hastalığı önleyici etkileri ve yaşamı uzatması ile ilgili etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Başta üzüm ve ürünleri olmak üzere yer fıstığı, ahududu, dut, erik, böğürtlen ve diğer sebze ve meyvelerde de bulunan resveratrol maddesinin kökeni eski Hindistanda yaşam bilgisi anlamına gelen “Ayurveda” ya dayanır (73).

Hintliler 4500 yıl kadar önce “Ayurveda” isimli eski bir tıp kitabında kırmızı üzüm suyunu “darak chasava” olarak isimlendirip kalbi güçlendirmek için kullanmışlardır(74). Resveratrolün en zengin kaynağı Polygonum cuspidatum bitkisinin kurutulmuş kökleridir, bunlar Çin ve Japonya' da yetiştirilirler (27).

Polygonum cuspidatum Japonya ve Çin de tıp alanında hiperlipidemi, ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (75).

İlk kez 1976 senesinde resveratrol Langcake ve Pryce tarafından üzümde fitoaleksin olarak bulunmuştur (76).

Resveratrol bitkilerde; susuz kalma, fungal enfeksiyon geçirme, ultraviyole ve ozon gibi çevresel stres faktörlerinde ve mikrobik saldırılarda cevap olarak sentez edilir (77).

Üzüm ekstraktının insan sağlığı için kullanımının ilk kez M.Ö. 2500 veya daha öncesine dayalı olduğu bilinmektedir. Drakshasava”nın (fermente edilmiş kırmızı üzüm suyu) ana bileşeni Üzüm (Vitis vinifera L.) suyudur ve başta kardiyotonik olmak üzere diğer hastalıklar içinde kullanılan iyi bilinen bitkisel bir ilaç olarak tanımlanır (74).

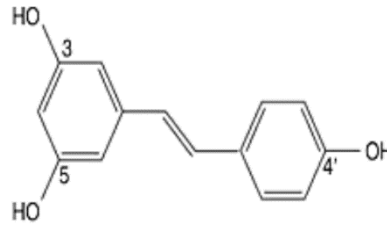
Resveratrol, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, Alzheimer hastalığı ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere diğer birçok hastalıkların tedavisinde önemli bir görev üstlenmektedir. Resveratrolün; antioksidan, anti-inflamatuvar, enfeksiyondan ve iskemiden koruyucu, kardiyoprotektif , yaşlanmayı önleyici, nöroprotektif , anti-viral, obeziteyi indirgeyici, kanser kemopreventif etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerinden dolayı hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak kabul edilebilirler İnflamasyonu baskılayarak hastalığın semptomlarını hafifletirler. Ayrıca Mikroarray analizleri resveratrolün çoklu hücre sinyal yollarında birçok genin ekspresyonunu değiştirdiğini de ortaya koymuştur (78).

Polifenoller flavonoid ve nonflavonoid olmak üzere iki kısımda incelenirler. Flavonoidler meyve ve sebzelerde en fazla bulunan polifenollerdir. Stilbenler az bir kısmı oluşturur. Resveratrol doğal bir stilbendir ve nonflanonoid olarak en çok bulunan biyolojik aktif fenollerdir (79).

### **2.6.1. Resveratrol kaynakları ve kimyasal yapısı**

Fenol bazlı bitki metabolitlerine Stilbenoid denir. Stilbenoidlerin kanser, inflamasyon, nörodejeneratif ve kalp hastalıkları başta olmak üzere insan sağlığına çok çeşitli faydaları vardır. Biyologlar ve kimyagerler tarafından en ilgi gören stilben fitoaleksinin resveratrol (3,4',5-trihidroksistilben) dür. Bitki biyolojisinde çok önemli bir molekül olan Resveratrol oligomerlerin ana molekülüdür. Oligomerlere viniferinlerde denmektedir ve Resveratrol oligomerlerin yapısında çok önemli bir rol üstlenmektedir (80).

Resveratrolün kimyasal yapısı basittir. Bu basitlik yeni kemoterapötik ajanların rasyonel tasarımına izin vermektedir ve bundan dolayı resveratrolün bir dizi sentetik eklentileri, analogları, türevleri ve konjugatları bulunmaktadır.



**Şekil 3.** Trans-resveratrolün kimyasal yapısı.

Resveratrol ve analoglarıyla ilişkili çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların başında biyolojik potansiyellerini ve biyoyararlanımlarını arttırmak ve zenginleştirmek gelmektedir. Ayrıca Resveratrolün farmakolojik aktivitesi çeşitli kimyasal analitik yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

Molekülün temel yapısal iskeleti, iki aromatik halkadan oluşmaktadır. Bu halkalar bir stiren çift bağ ile birleşmişlerdir. Bu çift bağ sırasıyla E ve Z diastereomerlere karşılık gelen trans ve cis izomerik resveratrol formlarının oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca Trans-resveratrol

laboratuvarlarda en çok kullanılıp çalışılan resveratrol şeklidir. Tercih edilme sebebi ise sterik form olması ve yüksek pH ve ışıktan korunduğunda nispeten stabil olmasıdır (81).

Resveratrolün biyolojik olarak daha aktif formu Trans-resveratroidir. Molekül yapısı bakımından, stiren bağı stereokimyasından ayrıdır ve aromatik halkalar üzerindeki fenolik substitent (ornatık) pozisyonları da biyolojik aktivitesinin belirlenmesinde çok önemli bir rol üstlenmektedir.

**Tablo 3.** Resveratrolün fiziksel ve kimyasal özelliklerini gösterim tablosu

Moleküler Formül	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>
Moleküler Ağırlık	228.247 g / mol
Fiziksel Özellikler	Katı, metanolden beyazımsı toz halinde
Erime Noktası	254 °C
Çözünürlük	Suda, 3 mg / 100 mL Yaklaşık 65 mg / mL'de etanol, DMSO ve dimetil formamid gibi organik çözücülerde çözünür pH 7.2'de PBS içinde çözünürlük yaklaşık 100 ug / mL'dir
pKa	8.99-10.64

Resveratrol başta üzüm, çam ağacı ve baklagiller olmak üzere 72 farklı bitki tarafından üretilmektedir, Resveratrolün en önemli kaynağı yapısında yüksek oranda resveratrol bulunmasından dolayı kırmızı şarap ve üzüm suyudur (82).

Resveratrolün beyaz şaraptaki düzeyi çok düşüktür. Bunun nedeni beyaz üzümün üretim aşamasında kabuklarının fermente olmamasıdır. Kırmızı şaraptaki resveratrol miktarı ise çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterir. Bu faktörler arasında, iklim koşulları, üzüm cinsi ve toprak içeriği sayılabilir. Türkiye'deki şaraplarda resveratrol oranı Akdeniz ülkelerine göre daha düşüktür. Bu oran 0,18-0,24 ml / L dir (83). Aşağıdaki tabloda besinlere göre resveratrol miktarları gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Resveratrol kaynakları ve standart porsiyonlarda resveratrolün miktarı (4).

<b>Besin kaynağı</b>	<b>Ortalama miktarı</b>	<b>Standart porsiyondaki miktarı</b>
Kırmızı şarap	0.1-14.3 mg / L	150 ml kadeh: 0.015-2.15mg
Pinot Noir üzümü	10.5 mg / L	150 ml kadeh: 1.57 mg
Beyaz şarap	<0.1- 1.2 mg / L	150 ml kadeh: 0.015-0.18mg
Riesling üzümü	1.2 mg / L	150 ml kadeh: 0.32 mg
Kırmızı üzüm suyu	0.5 ml / L	250 ml bardak: 1.25 mg
Beyaz üzüm suyu	0.05 mg / L	250 ml bardak: 0.125 mg
Kuru üzüm	0,64 mg / 100g	250 g: 1.6 mg
Çilek (donmuş)	0.375 mg / 100g	150g: 0.5625 mg
Yaban mersini (donmuş)	1.9 mg / 100g	125 g: 2.41 mg
Çiğ yer fıstığı	0.15 mg / 100g	250g: 0.37 mg
Kavrulmuş yer fıstığı	0.006 mg / 100g	250 mg: 0.015 mg
Kakao	0.185 / 100g	1 yemek kaşığı: 0.019 mg
Bitter çikolata	0.124 mg / 100 g	50g: 0.068 mg
Sütlü çikolata	0.001 mg / 100g	50g: 0.0005 mg

### **2.6.2. Resveratrolün biyosentezi**

Resveratrolün sentezi, fenil alaninden çok basamaklı bir şekilde gerçekleşir. Fenilalaninden amonyak liyazın deaminasyonu ile ilk basamakta sinamik asit oluşur. Sinamat, 4-hidroksilazla, p-hidroksilasyon yoluyla 4-koumarik aside dönüşür. Daha sonra 4-koumaratla Co-A ester yapısına dönüşür. 4-koumaril Co-A, ise 3 malonil CoA ile stilben sentaz enzimiyle birleşerek resveratrolü oluşturur (84).

Resveratrolün doğal antioksidan rolünde üç farklı mekanizma vardır.

1. Koenzim Q ile yarışarak ROS oluşum yerinde oksidatif zincir kompleksini azaltmak.

2. Mitokondride oluşan süperoksit radikalini yakalamak.
3. Fenton reaksiyonu ürünleri tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunun inhibisyonudur (85).

### **2.6.3. Resveratrolün emilimi**

Resveratrolün büyük bir kısmı jejunumdan, az bir kısmı ise ileumdan emilir. Bazolateral tarafa transport edilen resveratrolün büyük bir kısmı, glukuronid ve sülfat formlarına konjuge edilir. Tüm perfüze edilen resveratrolün ve konjugatlarının yalnızca % 6'sı bağırsak epitelini geçebilmektedir (86).

Resveratrol diyet ürünlerinde cis ve trans şeklinde bulunur. Glikozile formu 3-O-β-D-glukozidtir. Glikozilasyon resveratrolün enzimatik olarak oksidasyonunu engelleyerek biyolojik etkinliğini korur, biyoyararlanımını ve kararlılığını arttırmaktadır. Emilim aşamasında glikozidazlar gereklidir. Bunun sebebi ise bağırsak hücrelerinin sadece glikozile olmayan resveratrolü absorbe etmesidir. Yiyeceklerdeki glikolize olmayan ve glikozile resveratrolün değişkenlik gösteren miktarları emilim hızını düzenler. . Trans-piseidin laktaz florizin hidrolaz [Lactase phlorizin hydrolase (LPH)] ve sitozolik-β-glukozidaz [Cytosolicβ-glucosidase (CBG)] tarafından ince bağırsakta deglikozile edilmektedir.

Enterositlere geçişte trans-piseid'in 2 seçeneği vardır.

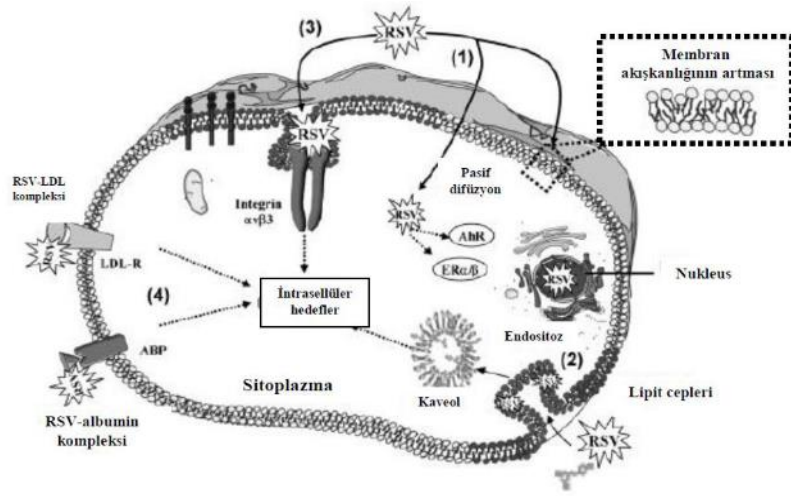
1- Apikal membran üzerinde yer alan LPH iledir. Lümene glikozile olmayan trans-resveratrol olarak salınır. Daha sonra karşı tarafa difüze olur.

2- Sodyuma bağlı glukoz taşıyıcısı 1 [Sodium-dependent glucose transporter1 (SGLT 1)] ile fırçamsı kenar (brushborder) membranını geçerek CBG ile glukozidlerin yıkımıdır.

Deglikozilasyondan sonra ise trans-piseid'ten trans-resveratrol oluşmaktadır. Trans resveratrol enterositlerde daha ileri metabolize edilir, ortaya çıkan yeni bileşik glukuronik konjugatıdır. Major glukuronat trans resveratrol-3-O-β-glukuronidtir. Glukurokonjugat ise enterositlerden bağırsak lümenine salınırlar (87).

#### **2.6.4. Resveratrolün hücre içine alınması**

Yapılan çalışmalarla resveratrolün karaciğere iki mekanizmayla taşındığı kanıtlanmıştır. Çalışmalar Hepatoblastoma HepG2 hücreleri ile yapılmıştır. Bu mekanizmalar ise şu şekildedir; aktif taşıyıcılarla düşük konsantrasyonda, pasif difüzyon ile yüksek konsantrasyonda. Aşağıdaki şekilde resveratrolün hücre içine alınma yolları gösterilmiştir.



**Şekil 4.** Resveratrolün hücre içine alınması, hücre yüzeyi ve hücre içindeki reseptörlerine bağlanması (88).

Pasif difüzyonun büyük çoğunlukla membranın lipid kompozisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Membran akışkanlığını membrandaki lipidlerin özellikleri belirlemektedir. Membran akışkanlığı, hücre zarının reseptör, transport, fagositoz ve hücre büyümesi gibi fonksiyonlarında önemli görevler üstlenmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda kültür ortamında etanol ile çözdürülmüş resveratrolün zar akışkanlığını etkilediği ve hücre içine alınmasının arttığı tespit edilmiştir (88).

#### **2.6.5. Resveratrolün hücre içi reseptörlere bağlanması**

Resveratrolün hücre içinde taşınmasını AhR (aryl hydrocarbon receptor) molekülü sağlar. Resveratrol, AhR'ye bağlanabilmek için digoksin ile yarış halindedir. Resveratrol AhR'nin nukleusa translokasyonuna yardımcı olur. Ayrıca resveratrol yapısal olarak insan östrojen hormonuna benzer (fitoöstrojen). Bundan dolayı hücre içi östrojen reseptörlerine

(ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$ ) bağlanabilir. Fakat reseptöre afinitesi östradiolden 7000 kat daha düşüktür (89).

Hambrock ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, resveratrolün sulfonilüre reseptörüne glibenklamidle yarışarak bağlandığı bulgusunu elde etmişlerdir. Ayrıca bu bağlamda apoptozu indüklediğini de tespit etmişlerdir (90).

### **2.6.6. Resveratrolün dolaşımında taşınması ve dokulara transportu**

Resveratrolün sudaki çözünürlüğü zayıf olduğundan dolayı hidrofilik konjugatlarına dönüşür., Resveratrolün kana geçişi, vücutta dağılımı, atılımı ve plazmada yüksek konsantrasyonda kalması hidrofilik konjugatlar sayesinde gerçekleşir. Resveratrolün dolaşımı serum proteinleri, yağ asitleri ve lipoproteinlere bağlanarak olmaktadır (88).

Resveratrolün taşınması en fazla lipoproteinlerle olmaktadır. LDL ile birleşen resveratrol (Resveratrol -LDL) karaciğerdeki LDL reseptörleri ile hücre içine alınmaktadır (91).

Resveratrol, albüminle hidrofobik bağ yapar, hemoglobinle ise hidrojen bağı yaparak bağlanır (92).

Yapılan çalışmalarda Resveratrolün kanda taşınması esnasında yağ asitlerinin albüminle bağlanmasında vektör görevini üstlendikleri düşünülmektedir. Resveratrol öncelikli olarak yağ asitleri ile birleşerek resveratrol-heksanoik asitlerini oluşturur. Bu durum, resveratrolün albümine daha kolay bağlanmasına olanak sağlar (93).

### **2.6.7. Resveratrol ve sinyal ileti yolları**

Resveratrol mitogen ile aktive olan protein kinazı (MAPK) harekete geçirebilir. Resveratrol farklı düzeylerde rol oynar. Bunlardan bazıları;

- Protein kinaz C (PKC) fosforilasyonunu inhibe ederek yolun yukarisına doğru rol oynar.

- MAPK 1 etkinleştiren diğer kinazları, fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) fosforilasyonunu ve protein kinaz B'nin (Akt / PKB) fosforilasyonunu inhibe eder. Böylece resveratrol



vasküler düz kas hücrelerinde p70S6K'nın fosforilasyonunu azaltır. Resveratrol ERK1 /2 / JNK / p38'in tirozin fosforilasyonunu ve vasküler hücrelerde nükleusa geçişini inhibe ederek MAPK kaskadını aşağıya doğru baskılar.

- Fosforilasyonun ve sitoplazmadan nükleusa geçişin inhibisyonu vazokonstrüksiyon, anjiyogenez, çoğalma ve farklılaşma ile alakalı genlerin ifadenmesini azaltır.

Okside LDL (oxLDL), ROS ve PKC gibi uyarılar, nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) yolunu harekete geçirme potansiyeline sahiptirler. NF $\kappa$ B sitoplazmada inhibitör  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) ile birlikte inaktif kompleks olarak bulunur. Uyarana yanıt olarak I $\kappa$ B kinaz kompleksinin katalitik alt birimi (IKK) I $\kappa$ B $\alpha$ 'nın iki serin amino asidini fosforilleyerek 26S proteozom tarafından I $\kappa$ B'nin ubiquitine bağlı yıkımını tetikler. Daha sonra Aktive p50/p65 kompleksinin nükleusa geçişi gerçekleşir. p50/p65 kompleksi NF- $\kappa$ B spesifik  $\kappa$ B DNA motiflerine bağlanır ve siklooksijenaz, sitokin gibi hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler. Resveratrol IKK, PKC gibi kinazları inhibe eder böylece p65'in fosforilasyonunu ve transaktivasyonunu baskılar (94).

### **2.6.8. Resveratrolün atılımı**

Böbrek Resveratrolün atılımını sağlayan en önemli organdır. İdrarda ölçülen Resveratrolün metabolit düzeyleri arasında bireyler arasında değişiklikler görülmektedir. Resveratrol-3-sülfat metaboliti idrarda en sık görülen resveratroidür ve en yüksek seviyede bulunmaktadır. Ayrıca resveratrol feçesle de atılmaktadır. Atılım hızı dozdan sonraki ilk 4 saatte en yüksek seviyede olup ilk 4 saatte resveratrol dozunun %77'si atılmaktadır (4, 95).

### **2.6.9. Resveratrolün antioksidan etkisi**

Antioksidan moleküllerle prooksidan moleküller arasında dzensizlik olursa hücreler fazla miktarda reaktif oksijen ürünlerine (ROS) maruz kalırlar ve böylelikle oksidatif stres meydana gelir. Reaktif oksijen ürünleri arasında en önemlilerinden biri Süperoksit ( $O_2^-$ ) dir. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipoklorik asit (HOCl) ve peroksinitrit ( $OONO^-$ ) gibi moleküllerde önemli serbest radikallerdendirler ve en önemli yerleri vasküler endotelyumdur. Endotel hücreleri, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz

gibi antioksidan enzimlerle kendilerini serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korurlar. Ros üretiminde sürekli bir artış olması halinde oksidatif stres artar ve hücre hasarı gerçekleşir. ROS' un dolaşımdaki ana kaynağı NADPH dır. Yapılan çalışmalar sonucunda Resveratrolün, antioksidan enzimler üzerinde düzenleyici etkisi olduğu ve oksidatif stresi azaltma yönünde etki gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca Hemoksijenaz-1 hücre içi sitoprotektif enzimdir, thioredoksin-1 ise redoks düzenleyicisidir. Her ikisininde resveratrole cevap olarak hücre kültüründe doza bağımlı olarak upregüle olduğu belirtilmiştir. Resveratrolün hem in vivo hem de in vitro olarak antioksidan özelliği çok güçlüdür. Resveratrolün serbest radikal süpürücü etkisinden dolayı bakır selasyon kapasitesi yüksektir ve bu durum resveratrole antioksidan özellik kazandırır (96).

#### **2.6.10. Resveratrolün biyoyararlanımı**

Yapılan çalışmalar resveratrolün birçok hastalığın tedavisi için büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermiş olmasına rağmen, yalnızca klinik çalışmalar gerçek potansiyelini ortaya koyabilmektedir.

Walle ve arkadaşları altı gönüllü insan üzerinde 14C resveratrol ile ilgili çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada resveratrolü oral yolla ve intravenöz olarak hastalara kullandırmışlardır ve resveratrolün emilim şeklini , biyoyararlanım alanlarını ve metabolik olarak düzenlenmesini incelemişlerdir. Beslenmede 25 mg'lık oral bir dozun emiliminin en az %70 olduğu, plazmadaki en yüksek resveratrol seviyelerin ve metabolitlerin ise  $491 \pm 90$  ng/ml' (yaklaşık 2 mM) ve plazma yarı ömrünün  $9.2 \pm 0.6$  saat olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, plazmada yalnızca eser miktarda değişmemiş resveratrol ( $< 5$  ng/ml) olduğu da tespit edilmiştir Resveratrolün sistemik biyoyararlanımı çok fazla yüksek olmasa da , aerodigestif sistem ve potansiyel olarak aktif resveratrol metabolitleri boyunca epitelyal hücrelerde resveratrol birikimi, kanseri önleyici bir ajan olarak nitelendirilmektedir (97).

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda NO blokeri olan nitro-L-arjinin metil esterinin (L-NAME), resveratrolün yararlı etkilerini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Böylece resveratrolün antiinflamatuvar etkisinin NO' ya bağlı olduğu bu etki ile kanıtlanmış olmaktadır (98).

Szewczuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada resveratrolün COX-1'i engelleyen, ancak COX-2'yi engellemeyen kateşinler ve epikateşinler gibi başka bileşenler içerdiğini de ortaya koymuşlardır (99).

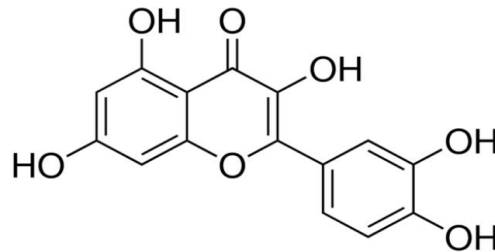
## 2.7. QUERCETİN

Quercetin in tanımı ilk kez 1936'da Szent-Gyorgyi tarafından yapılmıştır (100). Quercetin birçok sebze ve meyvede bulunan flavon türevidir (flavonoid) ve bir polifenoldür (101). Bazı yiyecekler, yüksek Quercetin konsantrasyonuna sahiptirler. Birçok meyve ve sebzeden hidrolize edilmiş örnekler incelendiğinde soğanda 284-486 mg / kg, Fransız fasulyesinde  $32 \pm 5$  mg / kg, brokolide 30 mg / kg, marulda 14 mg / kg ve domateste 8 mg / kg olarak tespit edilmiştir. İncelenen meyveler arasında ise, en yüksek Quercetin konsantrasyonu 21-72 mg / kg ile elmadadır (102).

Diyetle alınan flavonoidler önce vitamin P olarak isimlendirilmişlerdir. Daha sonra Flavonoidlerin vitamin C ile birlikte kılcal damar bütünlüğünü ve direncini koruduğu tespit edilmiştir. Flavonoidlere atfedilen diğer klinik fonksiyonlar ise antiinflamatuvar, antialerjik, hipokolesterolemik aktivite, antifertilite ve antitümör aktivitedir (103, 104).

### 2.7.1. Quercetin'in yapısı ve formülü

Quercetin'in yapısal formülü (3,3',4,5,7-pentahidroksiflavon)'dur. Quercetin



flavonoidlerin flavon grubunda yer almaktadır. Quercetin'in yapısal formülü aşağıdaki gibidir (105, 106).

**Şekil 5.** Quercetin'in moleküler formülü (106)

### **2.7.2. Quercetin'in fiziksel özellikleri**

**Tablo 5.** Quercetin'in Fiziksel Özellikleri (107)

Formülü	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>
Molekül Ağırlığı	302,24 g / mol
İçeriği Saflığı	% 65,19 C, % 3,34 H ve % 37,06 O $\geq$ 95%
Erime Noktası	314 °C
Görünümü	Hardal sarısı renkte katı toz
Çözünürlüğü	Alkolde çözünür. Suda hemen hemen hiç çözünmez. Asetik asit çözeltisinde yoğun sarı renk vererek çözünür.
Saklama Koşulları	Güneş ışığından koruyarak +4 °C'de saklanmalıdır.

### **2.7.3. Quercetin'in etki mekanizması**

Quercetin yapısında OH grubunun bulunmasından dolayı birtakım özellikler kazanır. Quercetin, antikanser ve antioksidan etkiye sahip bir flavonoiddir. Quercetin, mitokondriyal ATPaz ve fosfodiesteraz inhibitörüdür. Fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3-kinaz) aktivitesini inhibe ederek fosfatidilinositol (PIP) kinaz aktivitesini engeller. Quercetin, tip II östrojen reseptörleri yoluyla kanser hücresinin büyümesini yavaşlatır ve hücre döngüsünün G1 evresi sonundaki insan lösemili T hücrelerini yakalar ve kanser hücre hatları üzerinde antiproliferatif etki gösterir. Ayrıca Quercetin yağ asidinin sentaz aktivitesini de inhibe eder (108).

Araştırmalara göre meme kanseri hücreleri taşıdıkları hormon reseptörleri ile östrojene duyarlıdır. Besinlerdeki östrojenik flavonoid olan Quercetin, meme kanserinin doza bağlı bir şekilde ilerlemesine durdurucu etki edebilir. Östrojen reseptörü pozitif olan insan meme kanseri hücresi (MCF-7) üzerine etkilidir (109).

#### **2.7.4. Quercetin ve antioksidan etkinliği**

Quercetin'in diğer flavonoidlere gore antioksidan etkinliği oldukça guldr. Flavonoidlerin yapılarında bulunan  grup onlara serbest radikalleri temizleme ve antioksidan özellikleri kazandırmaktadır. Bu yapısal gruplar ise Őyledir.

- a) B halkasındaki o-dihidroksi (katesol) grubu
- b) C halkasındaki karbonil grubunun 4-okzo grubu ile 2, 3 çift bağın konjugasyonu.
- c) A halkasındaki 3 ve 5 hidroksil grupları

B halkasındaki hidroksilasyon, antioksidan aktiviteye olumlu etki eder. Tüm flavonoidler 3'-4' dihidroksi konfigürasyonu ile antioksidan aktiviteye sahiptirler. Polifenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri ise molekül içerisinde bulunan hidroksil grubu sayısına göre değişkenlik gösterir (110).

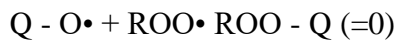
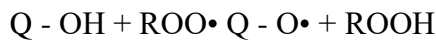
Quercetin'in antioksidan aktivitesi yüksektir ve hücrede serbest radikalleri çeşitli Őekillerde temizler:

1)  $O_2^-$  Radikalinin temizlenmesi .

2) OH radikalinin temizlenmesi: Bu etkilerini metal iyonlarının Őelasyonu aracılığı ile gerçekleştirirler (111).

3) NO'nin,  $O_2^-$  radikali ile etkileŐmesi sonucu ONOO meydana gelir. Quercetin,  $O_2^-$  radikalini temizleyerek peroksinitrit radikalinin üretimini baskılayabilirler ve NO moleküllerinin flavonoidler tarafından direkt olarak temizlendikleri de bildirilmiŐtir (112).

4) Lipid peroksil radikali ( $ROO\bullet$ ) ile reaksiyona girerek zincir kırıcı bir etki ederek lipid peroksidasyonunun inhibisyonu gerçekleştirirler.



Quercetin (Q - OH), lipid peroksil radikali ( $ROO\bullet$ ) ile reaksiyona girerek onu indirgerken kendisi daha kararlı bir radikal yapı (Q -  $O\bullet$ ) haline dönüşmektedir (110).

5) Quercetin lipofilik bir antioksidandır ve lipid hasarını önler bunu lipid tabakalarının arasına yerleŐerek gerçekleştirir (113).

Flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme özelliklerine ek olarak antiinflamatuvar, antiviral, antialerjik, antitrombotik, antiaterosklerotik, antitümoral etkileri içeren diğer birçok biyolojik özellikleri de vardır (111, 64).

Quercetin antiaterosklerotik etki gösterir. Bunu biyoaktivasyon sürecini inhibe ederek ve LDL oksidasyonunu engelleyerek gerçekleştirir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Flavonoidlerin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin olduğu ve ve flavonoid alımının mortalite ile ters ilişki halinde olduğu tespit edilmiştir (64).

Yapılan başka bir araştırmada Quercetin'in kolesterolün okside olmasını önleyerek hücrelerin kanserli hücrelere dönüşmesini geciktirdiği ortaya konmuştur. Ayrıca quercetin'in, kalp hastalıklarına karşı koruyucu olduğu ve akciğerler ile solunum yollarını sigara ve kirli havanın olumsuz etkilerinden korumaya yardımcı olduğu ayrıca akciğer kanseri riskini azalttığı saptanmıştır. (114).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deney hayvanları laboratuvarında 20.12.2019 tarihinde Etik Kurul onayı ile yapılmıştır. (Etik Kurul Karar Tarihi: 26.12.2018, Karar No: 02)

#### 3.1. Denekler

Çalışmada ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen 64 adet Sprague Dawley tipi erkek sıçanlar kullanılmıştır. Gruplar randomize bir şekilde her bir grupta 8'er sıçandan oluşan 8 gruba ayrıldı. Tüm sıçanlar deney gününe kadar standart laboratuvar yemi ile beslendiler ve deney öncesi tartıldılar. Sıçanlar randomize olarak Kontrol Grubu, Sham Grubu, Resveratrol Grubu, Quercetin Grubu, Resveratrol ve Quercetin Grubu A (15 mg / kg+15 mg / kg), Resveratrol ve Quercetin Grubu B (30 mg / kg+30 mg / kg), Salin Grubu ve Etanol Grubuna ayrıldı.

Sıçanlara çalışma öncesinde su içmelerine izin verildi ancak deneyden önce 12 saat aç bırakıldılar. Sıçanların tümünde cerrahi girişim intraperitoneal ketamin (40mg / kg) ve xylasine (50 mg / kg ) anestezisi altında yapıldı. Sıçanlar deney süresince spontan solunuma bırakıldılar.

#### 3.2. Deney Grupları

Grup I. Kontrol grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'ye ulaşıldı ve intestinal doku örnekleri alındı.

Grup II. Sham grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'ye ulaşıldı ve klemp konmayarak iskemi-reperfüzyon süresi kadar beklenip intestinal doku örnekleri alındı.

Grup III. Resveratrol grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'ye ulaşıldı. Ardından 60 dakika iskemi hasarı oluşturularak intraperitoneal %5 alkol içinde çözdürülmüş 30 mg / kg dozunda resveratrol verilip, ardından 60 dakika reperfüzyon uygulanıp intestinal doku örnekleri alındı (115).

Grup IV. Quercetin grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'e ulaşıldı. Ardından 60 dakika iskemi hasarı oluşturularak intraperitoneal 0,3 ml salin içinde çözdürülmüş 30 mg / kg dozunda Quercetin verilip, ardından 60 dakika reperfüzyon uygulanıp intestinal doku örnekleri alındı (116).

Grup V. Resveratrol+Quercetin grubu A (15 mg / kg + 15 mg / kg) (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'e ulaşıldı. Ardından 60 dakika iskemi hasarı oluşturularak intraperitoneal %5 alkol içinde çözdürülmüş 15 mg / kg dozunda Resveratrol ve 0,3 ml salin içinde çözdürülmüş 15 mg / kg Quercetin verilip, ardından 60 dakika reperfüzyon uygulanıp intestinal doku örnekleri alındı.

Grup VI. Resveratrol+Quercetin grubu B (30 mg / kg + 30 mg / kg) (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'e ulaşıldı. Ardından 60 dakika iskemi hasarı oluşturularak intraperitoneal %5 alkol içinde çözdürülmüş 30 mg / kg dozunda Resveratrol ve 0,3 ml salin içinde çözdürülmüş 30 mg / kg Quercetin verilip, ardından 60 dakika reperfüzyon uygulanıp intestinal doku örnekleri alındı.

Grup VII. Salin Grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'e ulaşıldı. Ardından 60 dakika iskemi hasarı oluşturularak intraperitoneal 0,3 ml salin verilip, ardından 60 dakika reperfüzyon uygulanıp intestinal doku örnekleri alındı.

Grup VIII. Etanol Grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben median laparotomi yapıp karın boşluğuna girilerek SMA'e ulaşıldı. Ardından 60 dakika iskemi hasarı oluşturularak intraperitoneal %5 etil alkol verilip, ardından 60 dakika reperfüzyon uygulanıp intestinal doku örnekleri alındı.

### **3.3. Deneyin Yapılışı ve Örneklerin Alınması**

Sıçanların anestezisi, intraperitoneal (İ.P) yolla yapıldı. Sıçanların karın derisi tıraşlandıktan sonra antiseptik bir solüsyonla temizlendi ve sonra orta hat insizyonu ile laparotomi uygulandı. Karın boşluğuna girilerek ince barsaklara ulaşıp İnce barsakların geçici olarak dışarıya çıkarılmasını takiben süperior mezenter artere (SMA) ulaşıldı ve arter dikkatlice disseke edilip etraf dokulardan soyutlandı. Daha sonra SMA'e atravmatik mikrovasküler bir klemp konularak kan akımı durduruldu daha sonra 60 dakika iskemi ve ardından 60 dakika reperfüzyon uygulayıp ileo çekal valvin 15 cm proksimalindeki yaklaşık 2

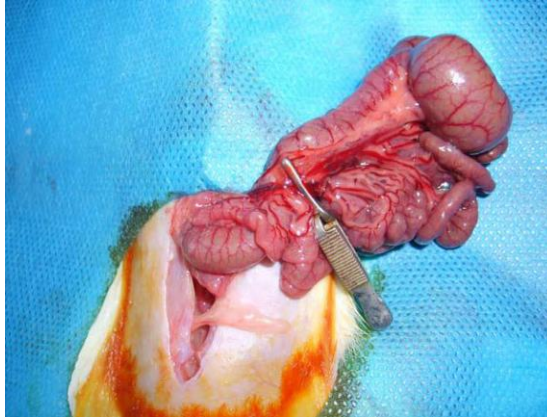


cm lik ileum segmenti rezeke edildi ve doku örnekleri alındı (117). İşlem sonrası tüm sıçanlar sakrifiye edildi. Çalışmamızda IV.Grup da bir sıçan deney sırasında ölmüştür.

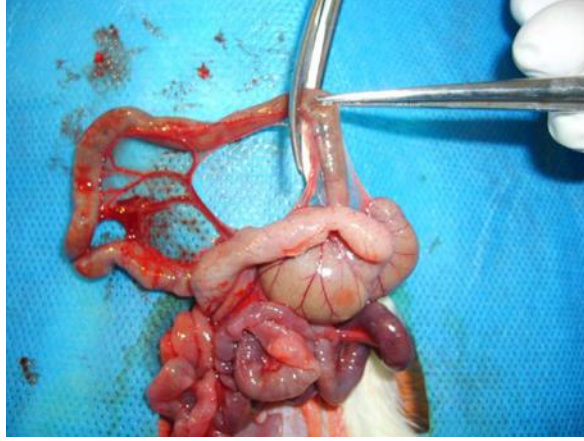
Alınan doku örnekleri ikiye ayrılarak birer parçası biyokimyasal analizler için -80 C°de dondurularak saklandı. Örneklerin diğer parçası %10 luk formaldehit içine konarak histopatolojik inceleme için kullanıldı. Biyokimyasal çalışmalar için ayrılan doku örnekleri çalışma günü +4 °C de erimeye bırakıldı. Analiz öncesi ağırlıkları alınan dokular 1/10 oranında 0,15 molar KCl ile homojenize edildi. Daha sonra + 4°C de 4000 rpm de 20 dk santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. TAS, TOS, Tiyol-Disülfid, Native tiyol, Total-tiyol, MDA ve protein seviyelerine ve GSH-Px enzim aktivitelerine bakıldı.



**Resim 1.** İleoçekal valv ve SMA eksplorasyonu



**Resim 2.** Süperior mezenterik arter oklüzyonu



*Resim 3. Süperior mezenterik arter reperfüzyonu*



*Resim 4. Yaklaşık 2 cm'lik terminal ileum segmentinin eksizyonu*

### 3.4.Yöntemler

#### 3.4.1. Total antioksidan/oksidan düzeyi (TAS/TOS) ve Oksidatif stres indeksi (OSİ)

Örneklerin total antioksidan düzeyi ölçümü Rel Assay marka ticari kit kullanılarak kitte yazan prosedüre uygun şekilde yapılmıştır. Ölçümde kalibratör olarak Trolox kullanılmıştır. Sonuçlar 'µmol Trolox Eq / L' olarak ifade edilmiştir.

**Tablo 6.** TAS Ölçümü Uygulama Basamakları

<b>1. Basamak</b>			
<b>Reaktifler</b>	<b>Numune</b>	<b>Standart</b>	<b>Kör</b>
Reaktif 1	300 µl	300 µl	300 µl
Numune	18 µl	-	-
Standart	-	18 µl	-
H <sub>2</sub> O	-	-	18 µl
<b>2. Basamak</b>			
<b>Reaktifler</b>	<b>Numune</b>	<b>Standart</b>	<b>Kör</b>
Reaktif 2	45 µl	45 µl	45 µl

660 nm’ de başlangıç absorbanslar okunduktan sonra değerler kaydedildi ve 2.Basamaktaki işlemlere geçildi. 2. Basamakta karışım, 37°C’de 5 dakika inkübe edildi ve absorbanslar 660 nm’ de okundu.

Ölçümler yapıldıktan sonra aşağıdaki formülü kullanarak TAS için sonuçlar hesaplandı.

$$\text{TAS (mmol Trolox Eq/l)} = \frac{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Örnek}]}{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Standard}]}$$

$$\Delta\text{Abs H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{O}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{H}_2\text{O}_{\text{ilk Okuma}}$$

$$\Delta\text{Abs Standard} = \text{Standard}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{Standard}_{\text{ilk Okuma}}$$

$$\Delta\text{Abs Örnek} = \text{Örnek}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{Örnek}_{\text{ilk Okuma}}$$

Örneklerin total oksidan düzeyi ölçümü ise Rel Assay marka ticari kit kullanılarak kitte yazan prosedüre uygun şekilde yapılmıştır. Ölçümde kalibratör olarak ise hidrojen peroksit kullanılmıştır. Sonuçlar ‘µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq / L’ olarak ifade edilmiştir.

**Tablo7.** TOS Ölçümü Uygulama Basamakları

<b>1. Basamak</b>			
<b>Reaktifler</b>	<b>Numune</b>	<b>Standart</b>	<b>Kör</b>
Reaktif 1	300 µl	300 µl	300 µl
Numune	45 µl	-	-
Standart	-	45 µl	-
H <sub>2</sub> O	-	-	45 µl
<b>2. Basamak</b>			
<b>Reaktifler</b>	<b>Numune</b>	<b>Standart</b>	<b>Kör</b>
Reaktif 2	15 µl	15 µl	15 µl

660 nm' de başlangıç absorbanlar okunduktan sonra değerler kaydedildi ve 2. Basamaktaki işlemlere geçildi. 2. Basamakta karışım, 37°C'de 5 dakika inkübe edildi ve absorbanlar 530 nm' de okundu.

Ölçümler yapıldıktan sonra aşağıdaki formülü kullanarak TOS için sonuçlar hesaplandı.

$$\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l}) = \frac{\Delta\text{Abs Örnekle}}{\Delta\text{Abs Standart}} * \text{Standartın Konsantrasyonu}$$

$$\Delta\text{Abs Örnekle} = \text{Örnekle İkinci Okuma} - \text{Örnekle İlk Okuma}$$

$$\Delta\text{Abs Standart} = \text{Standart İkinci Okuma} - \text{Standart İlk Okuma}$$

Oksidatif stres indeksi (OSİ) oksidatif stresin bir göstergesidir ve toplam oksidan seviye düzeylerinin (TOS) toplam antioksidan seviye düzeylerine (TAS) oranının yüzde derecesidir. OSİ nin hesaplamasında TAS ve TOS değerinin birimi µmol olarak eşitlenmiştir. OSİ değerinin ölçümünde aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmıştır.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l})}{\text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eq/l})} * 100$$

### **3.4.2. Total tiyol-Native tiyol ve tiyol / disülfit dengesi**

Total tiyol-Native tiyol ve tiyol / disülfit dengesi oksidatif stresin belirteçleridir ve ölçümleri Rel Assay marka ticari kit kullanılarak kitte yazan prosedüre uygun şekilde yapılmıştır. (Native Thiol Assay Kit, Ürün Kodu: RL0185 ve Total Thiol Assay Kit, Ürün Kodu: 0178, Rel Assay Diagnostics® Mega Tıp Ltd., Gaziantep, Türkiye). Redüklenabilen disülfit bağları serbest fonksiyonel tiyol gruplarını oluşturacak biçimde indirgenmiştir. Artık sodyum borohidrit ve DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)) ürünlerini uzaklaştırmak amacıyla formaldehit kullanıldı ve native tiyol ve total tiyol grupları saptandı. Dinamik disülfit bağlarının miktarı ise total tiyol ve native tiyol grupları arasındaki farkın yarısı hesaplanarak elde edildi. Native, total tiyol, disülfit miktarlarının hesaplanmasından sonra disülfit/total tiyol yüzde oranları, native tiyol/total tiyol oranları ve disülfit/native tiyol yüzde oranları hesaplandı.

### **3.4.3. Malondialdehit (MDA) düzeyinin tayini**

Prencip; Lipit peroksidasyon ürünü malondialdehitin asit ortamda tiyobarbitürik asitle (TBA) renk solüsyonu verip 535 nm de okunması esasına dayanmaktadır. Ölçüm Buege yöntemi ile yapılmıştır (118). MDA tayini için yöntem sıralaması şu şekildedir;

1-Oda sıcaklığına getirilen serum numunelerinden 0.5 ml tüplere alındı ve üzerine 0.5 ml distile su eklendi.

2-Bu karışımın üzerine 2 ml Buege ayracı eklendi. Buege ayracı 15 w / v trikloroasetik asit, % 0,375 w / v tiyobarbitürik asit ve 0.25 mol / l hidroklorik asitin eşit hacimde karışmasıyla oluşmaktadır.

3-Karışım ile dolu olan tüpler kaynar su banyosunda tutularak 15 dakika boyunca kaynatıldı.

4- Karışım soğuyup oda sıcaklığına geldiğinde 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi.

5- Örneklerin absorbans değerleri 535 nm de spektrometrik yöntem kullanılarak tayin edildi.

## Hesaplanması

nmol / ml olarak ölçülen MDA düzeyi nmol / mg protein olarak verilmiştir.

$$\text{MDA Düzeyi (nmol / mg protein)} = \frac{\text{MDA değeri (nmol / ml)}}{\text{protein (mg / ml)}}$$

### **3.4.4. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivite tayini**

GSH-Px aktivite ölçümü Beutler metodu kullanılarak yapılmıştır (119). Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivite tayini için yöntem sıralaması şu şekildedir;

1- 1 M Tris-HCl pH 8.0 tampon(100 µl) + 0.1 M GSH (20 µl) + 10 U / ml GR (100 µl) + 2 mM NADPH (100 µl) + örnek (10 µl) + distile su (660 µl) bir tüpde karıştırılır.

2- Hazırlanan tüpler 37°C’de 10 dakika inkübe edildi

3- Karışım 1 cm kuvars küvetlere konuldu ve üzerlerine 10 µl 7 mM t-bütildihidroperoksit eklenerek okunmaya başlandı.

Aşağıdaki formüle göre GPx aktivitesi hesaplanmıştır.

$$\text{GPx Aktivitesi(U/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} * \text{VT (1.0 ml)}}{6,22 * \text{VH (0,010 ml)}}$$

$\Delta\text{OD}$ : Dakikadaki optik dansite değişimi

$\text{V}_\text{H}$ : Örnek hacmi

$\text{V}_\text{T}$ : Toplam hacim

6,22: 2mM NADPH yıkım hızının verdiği OD değeridir.

### **3.4.5. Protein analizleri**

Lowry yöntemiyle protein analizleri yapılmış ve sonuçlar protein değerlerine oranlanarak verilmiştir (120). Yöntemin prensibi ise Alkali ortamda bakır iyonu ( $Cu^{+2}$ ) proteinlerdeki peptid bağlarıyla kompleks oluşturur ve  $Cu^{+1}$  e indirgenir. İndirgenen bakır ve proteinlerin yan zincirinde yer alan Tyr, Trp ve Cys aminoasitleri Folin-Fenol reaktifini indirgeyerek renk oluşumuna sebep olur. Oluşan rengin şiddeti ise protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve 660 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

### **3.5. İstatistiksel Analizler**

Deney hayvanları olan bu araştırmada toplam 64 hayvan ile başlanmış olup bir hayvan deney aşamasında ölmüştür. Kontrol grubu dahil olmak üzere 8 grup oluşturulmuştur. Gruplara göre hayvan sayısı, ağırlık ortalaması ve standart sapması Tablo 8 de verilmiştir. Grup karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 8.** Gruplara göre deney hayvanlarının ağırlıkları.

<b>Gruplar</b>	<b>n</b>	<b>Mean±SD</b>
Kontrol	8	0,13±0,04
Salin	8	0,19±0,07
Resveratrol	8	0,22±0,08
Quercetin	7	0,21±0,07
R+Q-A (15 + 15mg / kg)	8	0,20±0,06
R+Q-B (30 + 30mg / kg)	8	0,22±0,09
Sham	8	0,16±0,03
Etol	8	0,18±0,02
<b>Toplam</b>	<b>63</b>	<b>0,19±0,06</b>



**Tablo 9.** Deneysel hayvanlarına Salin verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/Protein	NTL (-SH) / Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol / L / mg Protein	TAS mmol / L/ mg Protein	OSI	MDA nmol / mg protein	GPX U / mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Kont.	4,73±0,9	3,72±0,7	0,5±0,5	80,78±9,4	9,61±1,6	115,5	0,82±0,1	0,04±0,0	2,28±0,3	62,73±11,2	2,54±0,5
Salin	6,05±1,4	4,70±0,9	0,67±0,3	82,7±15,2	8,67±2,6	151,34	2,56±1,2	0,05±0,0	4,18±0,8	111,7±21,9	7,13±1,9
p*	0,5	0,44	0,7	0,7	0,7	0,7	0,4	0,1	0,1	0,1	<b>0,01</b>

\*Mann-Whitney U Test

Salin verilen grup ile Kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında GPX U / mg protein değerinin salin grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 10.** Deney hayvanlarına Resveratrol verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-) / Protein	NTL (-SH) / Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol / L / mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol /mg protein	GPX U / mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Kont.	4,73±0,9	3,72±0,7	0,5±0,5	80,78±9,4	9,61±1,6	1155	0,82±0,1	0,04±0,0	2,28±0,3	62,73±11,2	2,54±0,5
Res.	8,37±2	5,38±0,9	1,49±0,7	69,38±14	15±2,5	574,7	1,39±0,4	0,06±0,0	2,01±0,4	114,7±21	8,38±1,4
P*	0,16	0,23	<b>0,05*</b>	0,13	0,13	0,13	0,23	<b>0,02*</b>	0,98	0,03	<b>0,002**</b>

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol verilen grup ile Kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında disülfid, TAS umol / L / mg Protein ve GPX U / mg protein değerinin Resveratrol verilen grupta kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 11.** Deney hayvanlarına Quercetin verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-) / Protein	NTL (-SH) / Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Reduced Thiol Ratio	TOS umol/ L / mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol / mg protein	GPX U / mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Kont.	4,73±0,9	3,72±0,7	0,5±0,5	80,78±9,4	9,61±1,6	1155	0,82±0,1	0,04±0,0	2,28±0,3	62,73±11,2	2,54±0,5
Quer.	6,25±1,0	4,16±0,4	1,05±0,2	71,17±5,1	11,42±2,5	780	0,56±0,4	0,06±0,0	1,21±0,3	90,59±16	5,87±1,2
P	0,28	0,61	0,18	0,15	0,15	0,15	0,5	<b>0,07</b>	<b>0,04*</b>	0,18	<b>0,02**</b>

\*Mann-Whitney U Test

Quercetin verilen grup ile Kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında OSI ve GPX U / mg protein değerinin Quercetin verilen grupta kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 12.** Deneş hayvanlarına Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-) / Protein	NTL (-SH) / Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol / L / mg Protein	TAS mmol / L / mg Protein	OSI	MDA mmol / mg protein	GPX U / mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Kont.	4,73±0,9	3,72±0,7	0,5±0,5	80,78±9,4	9,61±1,6	1155	0,82±0,1	0,04±0,0	2,28±0,3	62,73±11,2	2,54±0,5
R+Q (1,5+1,5)	5,12±0,5	3,57±0,5	0,78±0,2	69,42±6,4	15,29±3,3	1986	1,78±0,4	0,05±0,0	3,30±0,6	74,01±11	4,81±0,95
P	0,64	1	0,27	0,16	0,16	0,16	0,23	<b>0,08</b>	0,38	0,5	<b>0,02**</b>

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grup ile kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında GPX U / mg protein değerinin Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grupta kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 13.** Deneş hayvanlarına Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+S-S-)/Protein	NTL (-SH)/ Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Kont.	4,73±0,9	3,72±0,7	0,5±0,5	80,78±9,4	9,61±1,6	1155	0,82±0,1	0,04±0,0	2,28±0,3	62,73±11,2	2,54±0,5
R+Q (0,3+0,3)	6,39±0,8	4,87±0,6	0,75±0,1	75,43±2,4	12,24±1,3	673,82	1,55±0,4	0,07±0,0	2,09±0,3	90,87±12	5,60±0,8
P*	0,16	0,19	0,10	0,19	0,19	0,19	0,19	<b>0,07</b>	0,8	0,13	<b>0,07</b>

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grup ile kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 14.** Deneş hayvanlarına Salin verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/ Protein	NTL (-SH)/ Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Sham	9,26± 13,6	6,74 ±9,66	1,25± 2	75,95 ±14	12,02 ±7	2680, 19	2,46± 4,8	0,08± 0,1	2,81± 0,7	131,49 ±13	8,13± 12
Salin	6,05±1,4	4,70 ±0,9	0,67± 0,3	82,7± 15,2	8,67± 2,6	1513 4	2,56± 1,2	0,05± 0,0	4,18± 0,8	111,7± 21,9	7,13± 1,9
p *	0,5	1	0,08	0,1	0,1	0,1	0,5	0,7	<b>0,05*</b>	0,6	0,3

\*Mann-Whitney U Test

Salin verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında OSI değerinin Salin verilen grupta Sham grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 15.** Deneş hayvanlarına Resveratrol verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Sham	9,26 ± 13,6	6,74± 9,66	1,25± 2	75,95 ±14	12,0 2±7	2680 ,19	2,46± 4,8	0,08± 0,1	2,81± 0,7	131,49 ±13	8,13± 12
Res.	8,37 ±2	5,38± 0,9	1,49± 0,7	69,38 ±14	15±2 ,5	574, 7	1,39± 0,4	0,06± 0,0	2,01± 0,4	114,7± 21	8,38± 1,4
P*	0,8	0,7	0,5	0,6	0,6	0,6	0,8	0,9	0,5	0,5	0,1

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 16.** Deneş hayvanlarına Quercetin verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Sham	9,26± 13,6	6,74± 9,66	1,25 ±2	75,95 ±14	12,02 ±7	2680 ,19	2,46 ±4,8	0,08 ±0,1	2,81 ±0,7	131,4 9±13	8,13 ±12
Quer.	6,25±1 ,0	4,16± 0,4	1,05 ±0,2	71,17 ±5,1	11,42 ±2,5	780	0,56 ±0,4	0,06 ±0,0	1,21 ±0,3	90,59 ±16	5,87 ±1,2
P*	0,7	0,8	0,4	0,9	0,9	0,9	0,5	0,7	0,3	1	0,3

\*Mann-Whitney U Test

Quercetin verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.



**Tablo 17.** Deneş hayvanlarına Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Sham	9,26 ± 13,6	6,74 ± 9,66	1,25 ± 2	75,95 ± 14	12,02 ± 7	2680,19	2,46 ± 4,8	0,08 ± 0,1	2,81 ± 0,7	131,49 ± 13	8,13 ± 12
R+Q (1,5+1,5)	5,12 ± 0,5	3,57 ± 0,5	0,78 ± 0,2	69,42 ± 6,4	15,29 ± 3,3	1986	1,78 ± 0,4	0,05 ± 0,0	3,30 ± 0,6	74,01 ± 11	4,81 ± 0,95
P *	0,5	0,6	0,1	0,7	0,7	0,7	0,4	0,7	<b>0,03*</b>	0,7	0,6

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında OSI değerinin Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grupta Sham grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 18.** Deneş hayvanlarına Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grubun Sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Sham	9,26± 13,6	6,74± 9,66	1,25 ±2	75,95 ±14	12,02 ±7	2680 ,19	2,46 ±4,8	0,08 ±0,1	2,81 ±0,7	131,4 9±13	8,13 ±12
R+Q (0,3+0,3)	6,39± 0,8	4,87± 0,6	0,75 ±0,1	75,43 ±2,4	12,24 ±1,3	673, 82	1,55 ±0,4	0,07 ±0,0	2,09 ±0,3	90,87 ±12	5,60 ±0,8
P*	0,9	0,1	1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3	0,5	0,9	0,3

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 19.** Deney hayvanlarına Salin verilen grubun etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Etanol	20,59± 13,6	15,25 ±9,6	2,67 ±2	90,07± 14,06	4,96 ±7	535	8,54 ±4,8	0,19 ±0,1	5,55 ±0,7	271±1 39	21,7 ±12
Salin	6,05±1 ,4	4,70± 0,9	0,67 ±0,3	82,7±1 5,2	8,67 ±2,6	151 34	2,56 ±1,2	0,05 ±0,0	4,18 ±0,8	111,7± 21,9	7,13 ±1,9
p*	0,4	0,6	0,1	0,7	0,7	0,7	0,1	0,2	0,3	0,9	0,4

\*Mann-Whitney U Test

Salin verilen grup ile Etanol verilen grup arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 20.** Deney hayvanlarına Resveratrol verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Etanol	20,59± 13,6	15,25 ±9,6	2,67± 2	90,07 ±14,0 6	4,96 ±7	535	8,54± 4,8	0,19± 0,1	5,55± 0,7	271± 139	21,7± 12
Res.	8,37±2	5,38± 0,9	1,49± 0,7	69,38 ±14	15±2 ,5	574, 7	1,39± 0,4	0,06± 0,0	2,01± 0,4	114,7 ±21	8,38± 1,4
P <sup>*</sup>	0,7	0,9	0,7	0,5	0,5	0,5	<b>0,02<sup>*</sup></b>	0,7	<b>0,01<sup>*</sup></b>	0,6	0,8

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında TOS umol / L / mg Protein ve OSI değerinin Resveratrol verilen grupta Etanol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 21.** Deneş hayvanlarına Quercetin verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Etanol	20,59± 13,6	15,25 ±9,6	2,67 ±2	90,07± 14,06	4,96± 7	53 5	8,54 ±4,8	0,19 ±0,1	5,55 ±0,7	271± 139	21,7 ±12
Quer.	6,25±1 ,0	4,16± 0,4	1,05 ±0,2	71,17± 5,1	11,42 ±2,5	78 0	0,56 ±0,4	0,06 ±0,0	1,21 ±0,3	90,59 ±16	5,87 ±1,2
P*	0,9	0,8	1	0,3	0,3	0,3	<b>0,01*</b>	0,7	<b>0,01*</b>	0,8	0,3

\*Mann-Whitney U Test

Quercetin verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında TOS umol / L / mg Protein ve OSI değerinin Quercetin verilen grupta Etanol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 22.** Deney hayvanlarına Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+S-S-)/Protein	NTL (-SH)/Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Etanol	20,59± 13,6	15,25 ±9,6	2,67 ±2	90,0 7±14 ,06	4,96± 7	535	8,54 ±4,8	0,19 ±0,1	5,55 ±0,7	271± 139	21,7± 12
R+Q (1,5+1,5)	5,12± 0,5	3,57± 0,5	0,78 ±0,2	69,4 2±6, 4	15,29 ±3,3	1986	1,78 ±0,4	0,05 ±0,0	3,30 ±0,6	74,01 ±11	4,81± 0,95
P*	0,6	0,3	0,8	0,3	0,3	0,3	<b>0,07</b>	0,3	<b>0,07</b>	0,3	0,09

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 23.** Deneysel hayvanlarına Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.

Gruplar	TTL (-SH+-S-S-)/Protein	NTL (-SH)/ Protein	Disulfide (-S-S-)	Reduced Thiol Ratio	Oxidized Thiol Ratio	Thiol Oxidation Reduction Ratio	TOS umol/L/ mg Protein	TAS mmol/L/ mg Protein	OSI	MDA nmol/mg protein	GPX U/mg protein
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SD	Mean ± SE	Mean	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Etanol	20,59± 13,6	15,25 ±9,6	2,67 ±2	90,07± 14,06	4,96± 7	535	8,54 ±4,8	0,19 ±0,1	5,55 ±0,7	271± 139	21,7 ±12
R+Q (0,3+0,3)	6,39± 0,8	4,87± 0,6	0,75 ±0,1	75,43± 2,4	12,24 ±1,3	673 ,82	1,55 ±0,4	0,07 ±0,0	2,09 ±0,3	90,87 ±12	5,60 ±0,8
P-	0,7	1	0,8	0,8	0,8	0,8	<b>0,02*</b>	1	<b>0,01*</b>	0,8	0,2

\*Mann-Whitney U Test

Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında TOS umol / L / mg Protein ve OSI değerinin Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grupta Etanol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

## 5. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Deneyleerin bitiminde sakrifiye edilen sıçanların jejenumları %10' luk tamponlu formole koyulduktan sonra rutin doku takibinden geerildi. Ardından 4.5 µm kesitler alınarak Hematoksilen Eozin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskobunda (Olympus BX41) gruplar bilinmeden bir histolog tarafından değerlendirildi.

Veriler SPSS 17 software (SPSS® version 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Gruplar ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı grup içi değerlendirmeler Tukey HSD yöntemi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma grupları x skoru açısından değerlendirildiğinde grup 1 ve grup 2 sonuçları ile diğer gruplar arasında anlamlı fark olduğu ( $p < 0.001$ ) görüldü. En yüksek skorların grup 7 ve grup 8'de yer alan sıçanlarda olduğu ve bu iki grup sonuçlarının birbirinden farklı olmadığı ( $p=0.975$ ) ancak tedavi grupları ile aralarındaki farkın anlamlı olduğu (tüm  $p < 0.05$ ) görüldü. Tedavi grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise en düşük skorların grup 4 ve grup 6'da ki sıçanlarda olduğu ancak tedavi gruplarının kendi içerisinde istatistiksel farklılık olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). Sonuçlar tablo 24'de gösterildi.



**Tablo 24.** Grupların Patolojik Verileri

Variabl es	Group 1 (n=8)	Group 2 (n=8)	Group 3 (n=8)	Group 4 (n=8)	Group 5 (n=8)	Group 6 (n=8)	Group 7 (n=8)	Group 8 (n=8)	p
Skoru yazalım	0.62±0.4 4	0.87±0.3 4	2.87±0.8 3	2.75±0.7 0	3.50±0.9 2	2.75±0.7 0	4.12±0.8 3	4.25±0.7 0	<0.00 1

*Data are expressed as the mean ±SD, unless otherwise noted. One-Way ANOVA (with Tukey HSD)*

**p=0.975 Group 7 vs Group 8**

**p=0.998 Group 1 vs Group 2**

**p=0.558 Group 4,6 vs Group 5**

**p=0.021 Group 8 vs Group 3**

**p=0.008 Group 8 vs Group 4,6**

Deney hayvanları olan bu araştırmada toplam 64 hayvan ile başlanmış olup bir hayvan deney aşamasında ölmüştür. Kontrol grubu dahil olmak üzere 8 grup oluşturulmuştur. Gruplar arası histopatolojik skora için Chiu ve arkadaşları'nın çalışmasına göre değerlendirme yapılmıştır (121). Buna göre; 0 ve 5 arasında derecelendirme yapılmıştır. Her gruptaki sekiz sıçan aşağıdaki skorlamaya göre değerlendirilmiştir.

**Grade 0:** Normal mukozal villus.

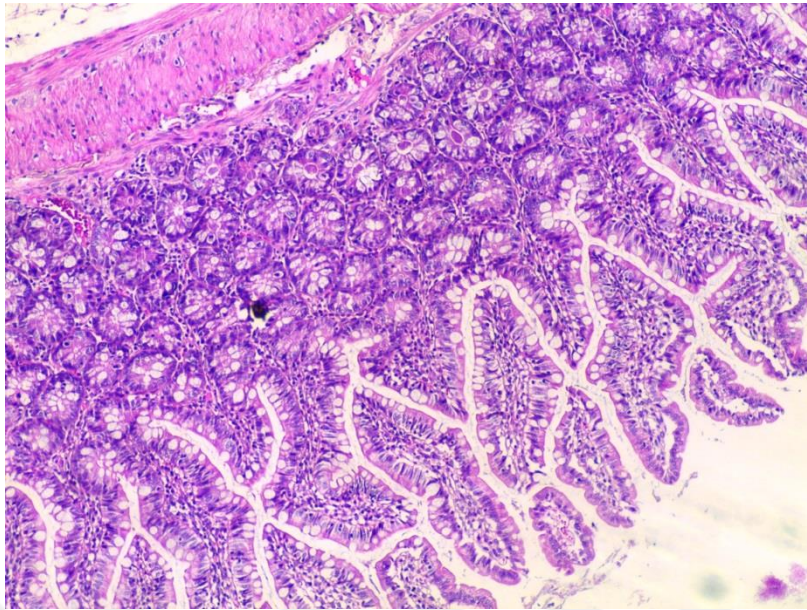
**Grade 1:** Genellikle villusun apeksinde subepitelyal bölgede Gruenhagen boşluğunun oluşması, yer yer kapiller konjesyon.

**Grade 2:** Epitelyal tabakanın lamina propria'dan orta derecede kaybolmasıyla subepitelyal boşluğun genişlemesi

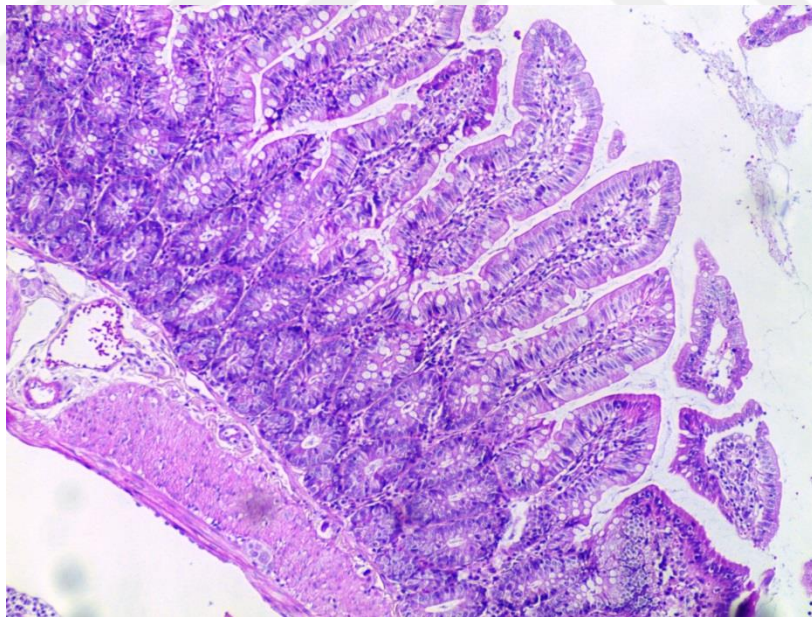
**Grade 3:** Epitelin büyük bir kısmı villusun kenarından ayrılmış

**Grade 4:** Lamina propria'sı ile aşınmış villus. Dilate kapiller görünümü. Lamina propria'da artan hücreler

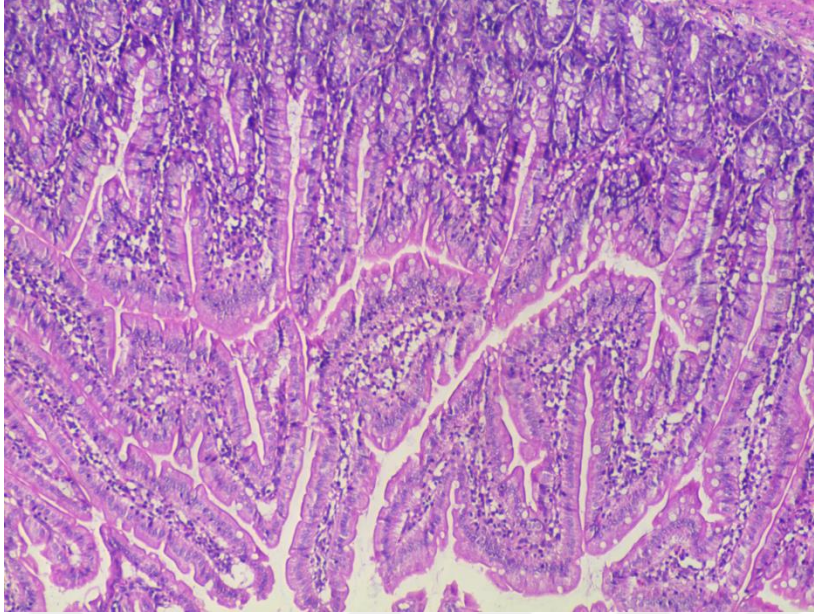
**Grade 5:** Lamina propria parçalanması, kanama, ülserasyon



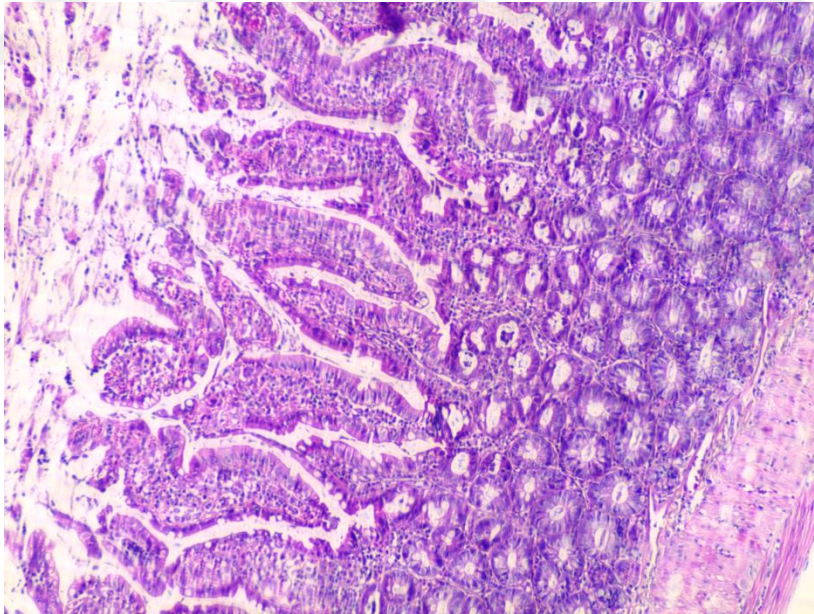
**Resim 5.** Kontrol grubu (G1) x200



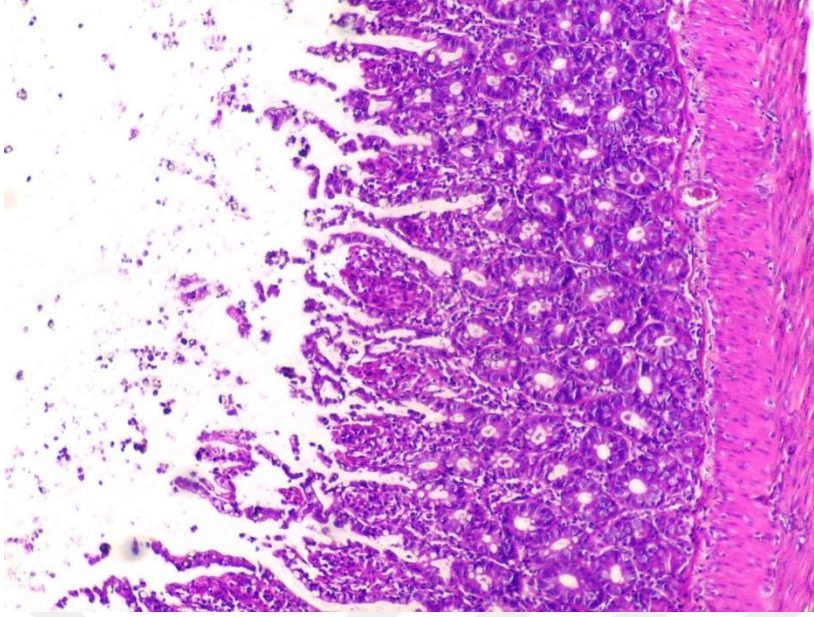
**Resim 6.** Sham grubu (G2) x200



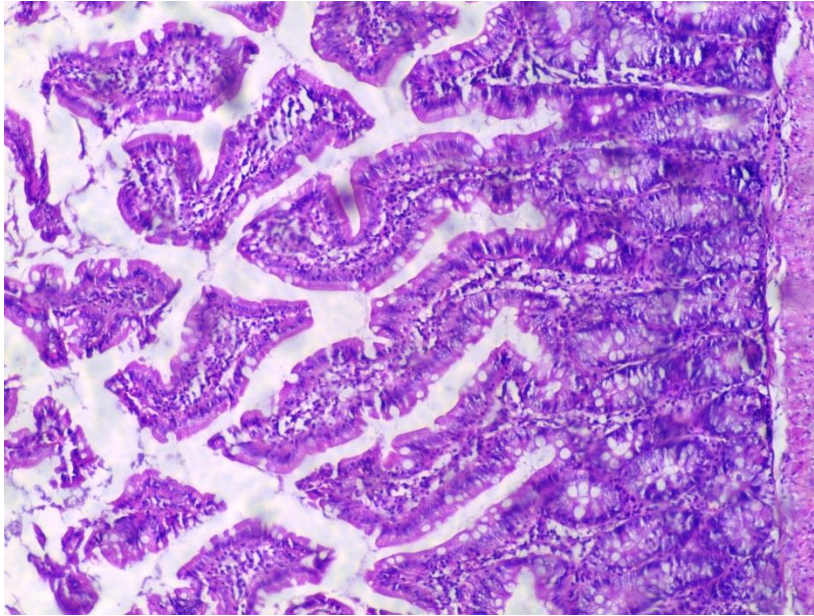
**Resim 7.** Resveratrol grubu (G3) x200



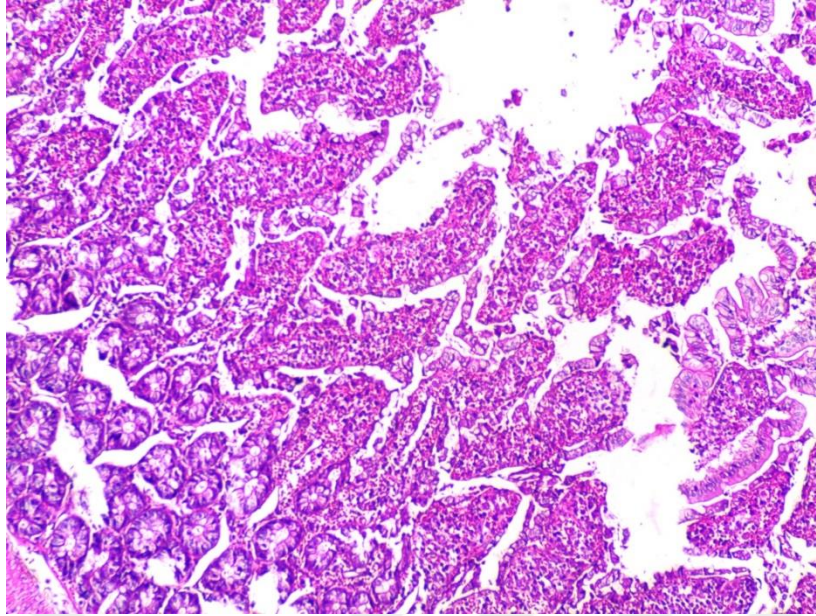
**Resim 8.** Quercetin grubu (G4) x200



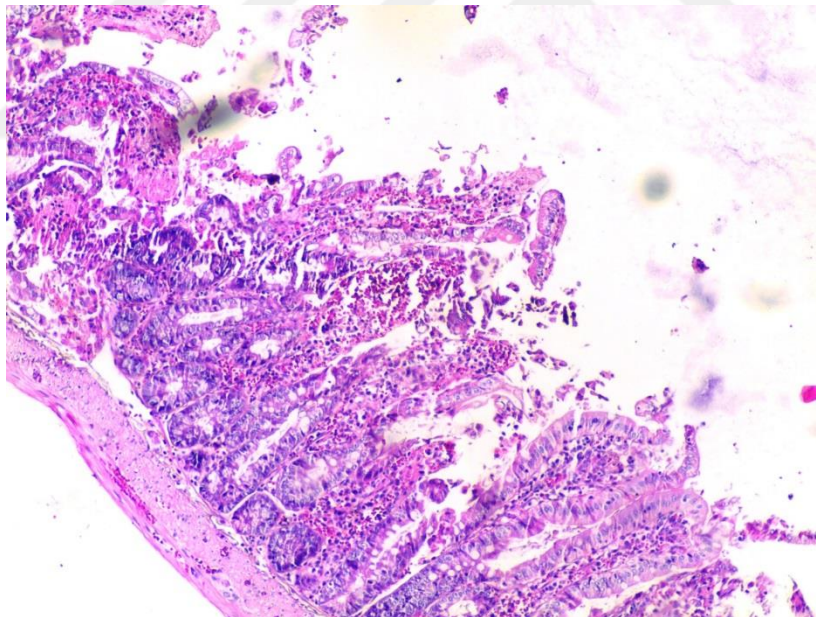
**Resim 9.** Resveratrol ve Quercetin 1 grubu (G5) x200



**Resim 10.** Resveratrol ve Quercetin 2 grubu (G6) x200



**Resim 11.** Salin grubu (G7) x200



**Resim 12.** Etanol grubu (G8) x200

## 6. TARTIŞMA

İntestinal iskemide oksijen ve doku kanlanması azalma meydana gelir ve böylece doku hasarı oluşur. İntestinal reperfüzyon ile doku hasarı daha da artmaktadır (122, 123).

Reperfüzyon hasarına karşı duyarlılığı en fazla olan yapıların başında zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit gelmektedir (124). İskemi ve reperfüzyon hasarını tam olarak açıklayan bir mekanizma olmamakla beraber Sitokinler, nötrofil aktivasyonu ve endotel adezyonu ile bundan kaynaklı üretilen toksik metabolitler, PAF, fosfalipaz A2'nin aktivasyonu, ksantin oksidaz ve serbest oksijen radikalleri önemli hasar mekanizmalarındandır. Bağırsak İskemisi sonucunda inflamatuvar metabolitler salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalar iskemi sonrası reperfüzyonla moleküler oksijen kaynaklı meydana gelen hasarın iskemiye bağlı intestinal mukoza hasarından daha şiddetli olduğunu göstermektedir. (125, 126).

Günümüzde bağırsak iskemi reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çalışmalar büyük bir hızla yürütülmektedir. Çeşitli hayvan deneylerinde dokuları iskeminin oluşturduğu hasardan korumaya yönelik iskemik ön koşullama başta olmak üzere antioksidan ajanlar ile tedavi, NO uygulaması, perflorokarbon ile tedavi, enteral beslenme, glisin ve glutamin ile tedavi yöntemleri uygulanmıştır (3).

Sıçanlarda oluşturulan intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı modellerinde iskemi ve reperfüzyon süreleri değişkenlik göstermektedir. Mallick ve ark. yaptığı çalışmada 30 dk. iskemi ve 120 dk reperfüzyon uygulanmıştır (127). Juel ve ark.yaptığı çalışmalar sonucunda iskemi sonrası bir saatlik reperfüzyonun ince bağırsakta mukozal hasarlanma için yeterli bir süre olduğunu belirtmişlerdir (128). Bizde yaptığımız bu çalışmada 60 dakika iskemi ve ardından 60 dakika reperfüzyon süresi uygulayarak modelimizi oluşturduk.

Özge Kolkesen Şahin ve ark. yaptıkları bir çalışmada sigaranın neden olduğu oksidatif stres üzerine resveratrolün etkisi araştırılmış ve Serum TAS ve TOS açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmayıp TAS ve TOS dil sigara+resveratrol grubunda yüksek bulunmuştur. Burdan yola çıkarak sigaranın toksik etkisine karşın vücudun kendini korumak adına aktive olan antioksidan sisteme etkisinin, resveratrolün antioksidan kapasitesinden daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (129). Bizim yaptığımız çalışmada ise TAS düzeyinde resveratrol verilen grupta kontrol grubuna oranla anlamlı bir yükseklik ortaya konmuştur.

Brito ve ark. Yaptığı bir çalışmada ise sığır aortik endotel hücresinde peroksinitritin aracılık ettiği endotel hücre toksisitesinde resveratrolün değişik dozlarının ve farklı sürelerin etkisini, hücre canlılığı, okside ve redükte glutatyon düzeyi ile değerlendirmişlerdir. Resveratrolün peroksinitritin indüklediği oksidatif strese karşı hücre içi indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyini arttırarak kardioprotektif bir etki sağladığını ortaya koymuşlardır (130). Bizim yaptığımız çalışma da ise Resveratrol verilen sıçan gruplarında GSH-Px değerinin anlamlı oranda yüksek çıktığı ortaya konmuştur.

Sener ve ark. wistar albino sıçanlar üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada ise resveratrolün iskemi-reperfüzyon hasarı sonucunda renal dokuyu koruyucu etkisini radikalleri yakalama ve antioksidan etkinliği ile gerçekleştirdiğini, renal dokuyu oksidatif strese karşı GSH düzeyini koruyarak gerçekleştirdiği sonucuna varmışlardır (131).

Tiyol; hücrelerde oksidatif stresin oluşmasını engelleyen sülfidril (-SH) grubu içeren en önemli bileşiklerdendir. Oksidatif stresde tiyol disülfid dengesinde azalma ve oksitlenme durumu oluşabilmektedir (132). Çalışmamızda tiyol disülfid parametrelerini de değerlendirdik. Resveratrol verilen grupta disülfid parametresinin kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek çıktığı sonucuna vardık.

İntestinal iskemi ve reperfüzyon sonucu oluşan Total antioksidan seviyedeki azalma oksidatif stresin varlığını göstermektedir (133).

Yapılan çalışmalar Quercetin'in çeşitli mekanizmalarla oksidan hasarı ve hücre ölümünü engellediğini ortaya koymuştur (134). Hollman ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise % 0.2 quercetin içeren dietle beslenen sıçanlarda kontrol grubuna oranla antioksidan kapasitenin önemli ölçüde yüksek olduğu ortaya konmuştur (135). Bizim yaptığımız çalışma da ise Quercetin verilen grupta oksidatif stres indeksi (OSI) ve GSH-Px parametreleri kontrol grubuna oranla yüksek çıkmıştır.

Gedik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer İ / R hasarı oluşturulmuş ve resveratrol 10 mg / kg dozunda verilmiş ve bu dozda resveratrol'ün dokuda koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur (136). AL Humayed ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ise akut karaciğer hasarı oluşturularak resveratrol 30 mg / kg kullanılmış ve resveratrolün önemli ölçüde korunma sağladığı sonucuna varılmıştır (137). Yapılan literatür taramalarında resveratrolün çok çeşitli dozları kullanılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise 30 mg / kg resveratrol kullandık.

Bizde çalışmamızda sıçanlar üzerinde intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı oluşturarak Resveratrol ve Quercetin'in yenileyici ve düzenleyici etkilerinin olup olmadığını araştırdık. Özlem Bozbeyi ve ark. yapmış oldukları bir çalışmadaki gibi 60 dakika iskemi ve ardından 60 dakika reperfüzyon uygulayıp ileo çekal valvin 15 cm proksimalinden yaklaşık 2 cm lik ileum segmentini rezeke ederek doku örneklerini aldık (138). İskemi reperfüzyon hasarını TAS / TOS / OSİ Tiyoldisülfid dengesi ve MDA düzeyleri ve histopatolojik inceleme ile tespit ettik.





## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada çalışılan parametreleri incelediğimizde Salin verilen grup ile kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında GPX U / mg protein değerinin salin grubunda Kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Resveratrol verilen grup ile Kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında disülfid, TAS umol /L / mg Protein GPX U / mg protein değerinin Resveratrol verilen grupta kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Quercetin verilen grup ile Kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında OSI ve GPX U / mg protein değerinin Quercetin verilen grupta kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grup ile Kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında GPX U / mg protein değerinin Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grupta kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grup ile kontrol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamadığı, Salin verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında OSI değerinin Salin verilen grupta Sham grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Resveratrol verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamadığı, Quercetin verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamadığı, Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında OSI değerinin Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grupta Sham grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grup ile Sham grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamadığı, Salin verilen grup ile Etanol verilen grup arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamadığı, Resveratrol verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında TOS umol / L / mg Protein ve OSI değerinin Resveratrol verilen grupta Etanol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Quercetin verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında TOS umol / L / mg Protein ve OSI değerinin Quercetin verilen grupta Etanol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu, Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında parametreler arasında anlamlı fark bulunamadığı, Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grup ile Etanol grubu arasındaki parametrelere bakıldığında

TOS umol / L / mg Protein ve OSI değerinin Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grupta Etanol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaşmaktayız.

Sonuç olarak Resveratrol ve Quercetin'in intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarındaki yenileyici ve düzenleyici etkisinin; Resveratrol ve Quercetin'in ayrı ayrı verildiği ve kombine 15 mg/kg verildiği dozuna oranla, kombine 30 mg/kg dozunda daha yüksek olduğu sonucuna varmaktayız.



## 8. KAYNAKLAR

1. Chen Y, Milles AM, Grisham BM. Pathophysiology and reactive oxygen metabolites. In: Ahmad S. (Eds.). Oxidative stress and antioxidant defenses in biology. New York: Chapman and Yokota R, Fukai M, Shimamura T, Suzuki T, Watanabe Y, Nagashima K et al. A novel hydroxyl radical scavenger, nicaraven, protects the liver from warm ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 2000;127(6):661-9. Hall <sup>Co</sup>;1995.p.62-95.
2. Yokota R, Fukai M, Shimamura T, Suzuki T, Watanabe Y, Nagashima K et al. A novel hydroxyl radical scavenger, nicaraven, protects the liver from warm ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 2000;127(6):661-9.
3. Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1359-77.
4. Chachay VS, Kirkpatrick CM, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol--pills to replace a healthy diet? *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(1):27-38.
5. Kelly GS. Quercetin. Monograph. *Altern Med Rev* 2011; 16: 172-94.
6. Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, Morris ME. Quercetin pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos* 2008; 29: 205-17.
7. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol* 1990; 186: 343-55.
8. Uncu H, Uncu G, İlçöl Y, Aker Y. Diagnosis of intestinal ischemia by measurement of serum phosphate and enzyme changes and effectiveness of vitamin E treatment. *Turk J Gastroenterol*. 1999; 10:3, 272-275.
9. Stein HJ, Oosthuizen MMJ, Hinder RA, Lamprechts H. Effect of verapamil on hepatic ischemia reperfusion injury. *Am J Surg* 1993; 165: 96-99.
10. De Toma G, Marazano D, Salvatore P. Enzymatic and metabolic changes in the peripheral serum after superior mesenteric artery ligation in dogs. *Ital J Surg Sci* 1983; 13: 269-273.
11. Riedemann NC, Ward PA. Complement in ischemia reperfusion injury. *Am J Pathol* 2003; 162: 363-367.
12. Ogura W, Itagaki S, Kurokawa T, Noda T, et al. Protective effect of lutein on ischemia-reperfusion injury in rat small intestine. *Biol.Pharm.Bull*. 2006; 29(8): 1764-1766.

13. Desmukh DR, Mirochnitchenko O, Ghole VS, Agnese D, et al. Intestinal ischemia and reperfusion injury in transgenic overexpressing copper-zinc superoxide dismutase. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997; 273: 1130-1135.
14. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Patophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion injury: a review. *Acta Cir. Bras.* 2005; 20(4): 336-343.
15. Fleming SD, Egan SP, Chai C, Girardi G, et al. Anti-Phospholipid antibodies restore mesenteric ischemia/reperfusion-induced injury in complement receptor 2/complement receptor 1-deficient mice. *J Immunol* 2004; 173: 7055-7061.
16. Xiao F, Eppihimer MJ, Willis BH, Carden DL. Complement-mediated lung injury and neutrophil retention after intestinal ischemia-reperfusion. Department of Medicine and Physiology and Biophysics, Louisiana State University 1997
17. Fleming SD, Mastellos D, Karpel-Massler G, Shea-Donohue T, et al. C5a causes limited polymorphonuclear cell-independent, mesenteric ischemia/reperfusion-induced injury. *Clin Immunol* 2003; 108: 263-273.
18. Fleming SD, Anderson J, Wilson F, Shea-Donohue T, et al. C5a is required for CD49d expression on vascular endothelial cells following mesenteric ischemia/reperfusion. *Clin Immunol* 2003; 106: 55-64.
19. Kryakides C, Woodcock SA, Wang Y, Favuzza J, et al. Soluble P-Selectin moderates complement-dependent reperfusion injury of skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: 520-528.
20. Şeftalioğlu A. Genel ve özel İnsan embriyolojisi. Ankara: Tıp & Teknik Yayıncılık, 1998:291-313.
21. Erimoğlu C. İnsan anatomisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, 1990:1325.
22. Yıldırım M. Topografik anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2000:244-8.
23. Özkuş K, Demirci S, Barlas BO. İnce bağırsak anatomisi. *J Surg Med Sci* 2005;1(8):1-2.
24. Kalaycı G. Genel cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:374-5,1299-3000.
25. T.W.Sandler (Çeviri:C. Başaklar). Langman's medikal embryology. Ankara: Palme Yayıncılık; 1996:231-55.
26. Başaklar C. Yenidoğanın cerrahi hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 1994:151-5.
27. Soleas, GJ., Diamandis, EP., Goldberg, DM., (1997). Wine as a biological fluid: history, production and role in disease prevention. *J. Clin. Lab. Anal*, 11, 287-313.

28. Aslan, R., Şekeroğlu, MR., Bayiroğlu, F. (1995). Serbest Radikal Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Antioksidan Savunma. *Y.Y.Ü Sağlık Bil. Derg.*, 2(1), 137-142.
29. Serafini M, Del Rio, D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool. *Redox Report* 2004; 9: 145-152.
30. Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2: 11-17.
31. Elliot JG. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech* 1999; 53: 46-48.
32. Keskin D, Karsan O, Ezirmik N, Çiftçioğlu A. Tavşanlarda kırık iyileşmesi üzerine alfa-tokoferolün etkisi. *Artroplasti- Artroskopik*
33. Fremont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci* 1999; 64: 2511-2521
34. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-457.
35. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111.
36. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
37. Uysal M. (1998). Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 11, 336-340.
38. Çelik, A., Varol, R., Onat, T., Dağdelen, Y., Tugay, F. (2007). Akut Egzersizin Futbolcularda Antioksidan Sistem Parametrelerine Etkisi. *Sportmetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 4, 167-172.
39. Halliwell, B., Hu, ML., Louie, S., Duvall, TR., Tarkington, BK., Motchnik, P., Cross, CE. (1992). Interaction of nitrogen dioxide with human plasma. *FEBS Lett*, 313(1), 62-66.
40. Darley-Usmar, V., Wiseman, H., Halliwell, B. (1995). Nitric Oxide and Oxygen Radicals: A Question of Balance . *FEBS Letters*, 369, 131-135.
41. Droge, W., (2002). Free Radicals in the Physiological Control of cell Function. *Physiol Rev*, 82(1), 47-95.

42. Bonnefoy, M., Drai, J., Kostka ,T,. (2002). Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med*, 31 (25), 1174-84.
43. Iuliano, L., Colavita, AR., Leo, R., Pratico, D., Violi, F. (1997). Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radic Biol Med*, 22(6), 999-1006.
44. Akpoyraz, M., Durak, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Univ Tıp Fak Mecm*, 48, 253-262.
45. Aydılek N., Aksakal M. (2003) Testosteronun tavşanlarda karaciğer antioksidan sistemi üzerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Vet. Fak. Dergisi* 14(2), 22-25.
46. Halliwell B., Chirico S. (1993) Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 57(5 Suppl), 715-725.
47. Halliwell B. (1991) Reactive oxygen species in living systems:source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 91,11- 12.
48. Porter N.A. (1984) Chemistry of lipid peroxidation. *Methods in Enzymol* 150,273-282
49. Özekin A., Değer O. (2001) LDL oksidasyonu ve etkileri. *İbni Sina Tıp Dergisi* 6, 125-132.
50. Akkuş İ. (1995) Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri (ed). Mimosza Yayınları, Konya
51. Mathers J., Fraser J.A., McMahan M., Saunders R.D., Hayes J.D. (2004)Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc. Symp* 71, 157-76.
52. Dikici İ. (1999) Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. Selçuk Üni. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 73s
53. Yanbeyi S. (1999) Aspirin ve antioksidan buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun, 88s
54. Burçak G., Andican G. (2004) Oxidative DNA damage and aging. *Cerrahpaşa J Med* 35, 159-169.
55. Young, ID. (2005). *Medical Genetics*. Oxford University Pres. 52-56.
56. Yavuzer, S.( 1993). Serbest radikallerle hücre yaralanması. 'Hücre-II, Oksidan Stres ve Hücre Hasarı' Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu '93 Kızılcahamam Kurs Notları. Ankara.12-14.
57. Halliwell, B., Gutteridge, JMC. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd edn. Oxford University Press, New York
58. Yalçın, A., S. (1992). Serbest radikaller ve patolojik etkileri. *Sendrom*, 4, 40-43.

59. Memişoğulları R. (2005) Diabette Serbest Radikallerin Rolü Ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 3, 30-39.
60. Fırat S. (1997) Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz düzeyleri ve N-asetil sisteinin bu system üzerindeki etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya A. B. Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 95s
61. Marçıl, E. (2010). Süleyman Demirel Üniversitesi Acil Servisine Başvuran Yetişkin Travma Vakalarında Travma Skorları İle Oksidatif Stres Faktör Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
62. Şengül, C.,A.. (2010). Obez Olgularda İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom İle Total Oksidan Ve Antioksidan Düzeyleri İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep.
63. Erel O, Neselioglu S, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis, Clin Biochem (2014).
64. Nijveldt J.R., Nood V. E., Hoorn D., et al. (2001) Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. N J Clin Nutr 74, 418-25.
65. Margalit I.Y. (2004) Concepts in Wine Technology. The Wine Appreciation Guild, 263, San Francisco
66. Groot H., Rauen U. (1998) Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. Fundam Clin Pharmacol 12, 249-55.
67. Middleton E.J. (1998) Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. Adv Exp Med Biol 439, 175-82.
68. Groot H. (1994) Reactive oxygen species in tissue injury. Hepatogastroenterology 41, 328-32.
69. Grace P. A. (1994) Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg 81, 637-47.
70. Korkina L.G., Afanas ev I.B. (1997) Antioxidant and chelating properties of flavonoids. Adv Pharmacol 38, 151-63.
71. Hanasaki Y., Ogawa S., Fukui S. (1994) The correlation between active oxigens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. Free Radic Biol Med 16, 845-50.
72. Shoskes D.A. (1998) Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury: a new class of renoprotective agents. Transplantation 66, 147-52.
73. Shishodia S, Aggrawal B, Resveratrol. A polyphenol for all season. In: Aggrawal B, Shishodia S, eds. Resveratrol in Health and Disease 1 st ed. Newyork: CRC, Taylor and Francis group; 2006. p.1-17.

74. Paul B, Masih I, Deopujari J, Charpentier C. (1999). Occurrence of resveratrol and pterostilbene in age-old darakchasava, *J. Ethnopharmacol*, 68, 71–76.
75. Orallo, F. (2006) Comparative studies on the antioxidant effects of Cis and trans-resveratrol. *Curr. Med. Chem*, 13, 87–98.
76. Siemann, E., Creasy, L. (1992). Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Vitic*, 43, 49-52.
77. Pedras, MSC., Ahiahonu, PWK. (2005). Metabolism and detoxification of phytoalexins and analogs by phytopathogenic fungi. *Phytochem*, 66, 391–411.
78. Levenson et al., 2002; Narayanan, Narayanan, Re, & Nixon, 2003; Shi et al., 2004; S. Yang et al., 2003
79. Mazza G. Anthocyanins in grapes and grape products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35:341-71
80. Soleas, Diamandis, & Goldberg, 2001.
81. Aggarwal et al., n.d.
82. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol*. 2012;3:141. doi: 10.3389/fphar.2012.00141.
83. Doğan AE, Türk şaraplarındaki resveratrol miktarının HPLC ile Tayin Edilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı 2005
84. Fremont, L. (2000). Biological effects of resveratrol, *Life sci*, 66, 663-673.
85. De la Lastra, CA., Villegas, I. (2007). Resveratrol as an antioxidant and prooxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans*, 35(5), 1156-1160.
86. Signorelli P, Ghidoni R. (2005) Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J Nutr Biochem*. 16: 449–466.
87. Henry-Vitrac C, Desmoulière A, Girard D, Merillon JM. (2006) Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr*. 45: 376–382
88. Delmas, D., Lin, HY. (2011). Role of membrane dynamics processes and exogenous molecules in cellular resveratrol uptake: Consequences in bioavailability and activities. *Mol Nutr Food Res*, 55, 1142-1153
89. Bowers, JL., Tyulmenkov, VV., Jernigan, SC., Klinge, CM. (2000). Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinol*, 141, 3657-3667.



90. Hambrock, A., de Oliveira Franz CB., Hiller, S., Grenz, A. (2007). Resveratrol binds to the sulfonylurea receptor (SUR) and induces apoptosis in a SUR subtype-specific manner. *J Biol Chem*, 282, 3347-3356.
91. Urpí-Sardà M., Jáuregui O., Lamuela-Raventós R.M., Jaeger W. (2005). Uptake of diet resveratrol into the human low-density lipoprotein. Identification and quantification of resveratrol metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Chem*, 77, 3149-3155.
92. Lu, Z., Zhang, Y., Liu, H., Yuan, J. (2007). Transport of a cancer chemopreventive polyphenol, resveratrol: interaction with serum albumin and hemoglobin. *J Fluoresc*, 17, 580-587.
93. Jiang, Y.L. (2008). Design, synthesis and spectroscopic studies of resveratrol aliphatic acid ligands of human serum albumin. *Bioorg Med Chem*, 16, 6406-6414.
94. Delmas D, Jannin B, Latruffe N. (2005) Resveratrol: Preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol Nutr Food Res*. 49: 377–395.
95. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, Booth TD, Crowell JA, Perloff M, Gescher AJ, Steward WP, Brenner DE. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1246-52.
96. Kizer, O. (2012). Hiperkolesterolemik Tavşan Korpus Kavernozum Dokusu Üzerine Resveratrolün Doza Bağlı Koruyucu Etkileri. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir. 35-37.
97. Ganguly, Krasnykh, Falany, Oatis, & Walle, 1995
98. Das, D.K., Maulik, N. (2006). Resveratrol in Cardioprotection: A Therapeutic Promise *Alternative Medicine Molecular Interventions*. *Card Res*, 6(1), 36-47
99. Diwadkar-Navsariwala et al., 2003; Szewczuk, Forti, Stivala, & Penning, 2004
100. Harborne JB, (1986). Flavonoids in the environment: structure activity relationships. In *Progress in Clinical and Biological Research*. Vol. 213. Edited by V. Cody, E. Middleton, Jr and J. B. Harborne. pp. 17-27. Alan R. Liss, New York.
101. Hosokawa N, Hosokawa Y, Sakai T, Yoshida M, Marui N, Nishino H, Kawai K and Aoike A (1990). Inhibitory effect of quercetin on the synthesis of a possibly cellcycle-related 17-kDa protein, in human colon cancer cells. *Int J Cancer* 45:1119-1124.
102. Hertog MGL, Hollman PCH and van de Putte B. (1993). Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines and fruit juices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 41, 1242-1246.

103. Pierpoint WS (1986). Flavonoids in the human diet. In *Progress in Clinical and Biological Research*. Vol. 213. Edited by V. Cody, E. Middleton, Jr and J. B. Harborne. pp. 125-140. Alan R. Liss, New York.
104. Gabor M (1988). Szent-Gyorgyi and the bioflavonoids. In *Progress in Clinical and Biological Research*. Vol. 280. Edited by C. Cody, E. Middleton, Jr, J. B. Harborne and A. Beretz. pp. 1-15. Alan R. Liss, New York
105. Yoshida M, Sakai T, Hosokawa N, Marui N, Matsumoto K, Fujioka A, Nishino H and Aoike A (1990). The effect of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells. *FEBS Lett* 260:10-13
106. Yoshida M, Yamamoto M and Nikaido T (1992). Quercetin arrests human leukemic T-cells in late G1 phase of the cell cycle. *Cancer Res* 52: 6676-6681
107. Price KR, Colquhoun IJ, Barnes KA, Rhodes MJ (1998). "Composition and Content of Flavonol Glycosides in Green Beans and Their Fate During Processing", *J. Agric Food Chem*, 46 (1998) 4898–4903.
108. Kang TB and Liang NC (1997). Studies on the inhibitory effects of quercetin on the growth of HL-60 leukemia cells. *Biochem Pharmacol* 54: 1013-1018.
109. Kocabaş N (2008). Homosisteinin indüklediği oksidatif stres üzerinde quercetin koruyucu etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya A.B.D. Afyonkarahisar.
110. Burak M., Çimen Y.: Flavonoidler ve antioksidan özellikleri, *T. Klin. Tıp Bilimleri*,19: 296-304, 1999.
111. Elliott M., Kandaswami C., Theoharides TC.: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Heart disease and cancer, *Pharmacological Reviews*, 52(4):673-751,2000.
112. Van Acker S.A., Tromp M.N.,Haenen G.R., et al: Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical, *Biochem Biophys Res Commun.*,214:755 9,1995.
113. Leaf D.A. ve ark.:The effect of Exercise İntensity on Lipid Peroxidation, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 29, 8, 1106-1109, 1997.
114. McRae H. S-H, Mefferd K. M: Dietary Antioksidant Supplementation Combined With Quercetin İmproves Cycling Time Trial Performance ,*İnt J Sport Nutr. Exer Met.*,16, 405-419, 2006.
115. Sener G, Toklu HZ, Sehirli AO, Velioğlu-Oğunc A, Cetinel S, Gedik N. Protective effects of resveratrol against acetaminopheninduced toxicity in mice. *Hepatol Res*. 2006 May;35(1):62–8.

116. Singh D, Chander V, Chopra K. The effect of quercetin, a bioflavonoid on ischemia/reperfusion induced renal injury in rats. *Arch Med Res.* 2008; 39(7): 714
117. The effect of colchicine and low-dose methotrexate on intestinal ischemia/reperfusion injury in an experimental model
118. Buege JA, Aust JD. Microsomal lipid peroxidation. *MethodsEnzymol* 1978;52:302-310.
119. Beutler E.(1975) Red cell metabolism.In:A Manuel of Biochemical Methods.Grune and Strattan, New York,67-69 .
120. Loowry OH, Rosebrough NJ, Farr A, Randall R. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol chem* 1951; 193:265-275.
121. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970;101(4):478–483. doi:10.1001/archsurg.1970.01340280030009
122. W, T., Ischaemia and infarction. *Genel Pathology Seventh Edition*, 1996. 709-722.
123. Kazez, the role of melatonin in prevention of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *journal of pediatic surgery*, 2000. 35: p. 1444-1448.
124. Wilhelm, J., Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr*, 1990. 137: p. 1-53.
125. Şener, the effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *blackwell science fundamental*, 2001. 15(19-22).
126. Günel, treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *journal of pediatic surgery*, 1998. 33: p. 1536-1539.
127. Mallick, pyrrolidine dithiocarbamate reduces ischemia-reperfusion injury of the small intestine. *world j gastroenterol*, 2005. 11: p. 7308-7313.
128. Juel IS, Solligard E, Lyng O, Stromholm T, Tvedt KE, Johnsen H et al. Intestinal injury after thoracic aortic cross-clamping in the pig. *J Surg Res* 2004;117(2):283-95.
129. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt 6 / Sayı 1 / 2015
130. Paula M. Brito, Anabela Mariano, Leonor M. Almeida, Teresa C.P. Dinis. (2006) Resveratrol affords protection against peroxynitrite-mediated endothelial cell death: A role for intracellular glutathione. *Chem Biol Interact.* 164: 157-166.
131. Sener G, Tugtepe H, Yuksel M. (2006) Resveratrol improves ischemia/reperfusion-induced oxidative renal injury in rats. *Arch Med Res.* 37: 822–829.
132. Turell L, Radi R, Alvarez B, The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes,*Free Radic Biol Med.*, 2013; 65: 244–253.

133. Zhang JX, Yang JR, Chen GX, Tang LJ, Li WX, Yang H, et al. Sesamin ameliorates arterial dysfunction in spontaneously hypertensive rats via downregulation of NADPH oxidase subunits and upregulation of eNOS expression. *Acta Pharmacol Sin* 2013;34(7):912-20
134. Molina M.F., Reus I., Iglesias I., Benedi J. (2003) Quercetin, a Flavonoid Antioxidant, Prevents and Protects against Ethanol-Induced Oxidative Stress in Mouse Liver. *Biol Pharm Bull* 26(10), 1398-1402.
135. Hollman P.C.H., de Vries J.H.M., van Leeuwen S.D., Mengelers M.J.B., Katan M.B. (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr* 62, 1276-82.
136. Gedik E, Girgin S, Ozturk H, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress and histological alterations induced by liver ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2008;14:7101- 7106.
137. Pharmacology. 2019 Sep 25:1-8. doi: 10.1159/000502632.
138. *Journal of Pediatric Surgery* 49 (2014) 1471–1474

## 9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Şekil 1.</b> Çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu .....	13
<b>Şekil 2.</b> Başlıca flavonoidler .....	20
<b>Şekil 3.</b> Trans-resveratrolun kimyasal yapısı.....	23
<b>Şekil 4.</b> Resveratrolün hücre içine alınması, hücre yüzeyi ve hücre içindeki reseptörlerine bağlanması .....	27
<b>Şekil 5.</b> Quercetin'in moleküler formülü.....	31
<b>Resim 1</b> İleoçekal valv ve SMA eksplorasyonu .....	37
<b>Resim 2.</b> Süperior mezenterik arter .....	37
<b>Resim 3.</b> Süperior mezenterik arter reperfüzyonu .....	38
<b>Resim 4.</b> Yaklaşık 2 cm'lik terminal ileum segmentinin .....	38
<b>Resim 5.</b> Kontrol grubu (G1) x200.....	62
<b>Resim 6.</b> Sham grubu (G2) x200.....	62
<b>Resim 7.</b> Resveratrol grubu (G3) x200.....	63
<b>Resim 8.</b> Quercetin grubu (G4) x200.....	63
<b>Resim 9.</b> Resveratrol ve Quercetin 1 grubu (G5) x200.....	64
<b>Resim 10.</b> Resveratrol ve Quercetin 2 grubu (G6) x200.....	64
<b>Resim 11.</b> Salin grubu (G7) x200.....	65
<b>Resim 12.</b> Etanol grubu (G8) x200.....	65

## 10. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Serbest radikallerin oluşumunu artıran faktörler.....	9
<b>Tablo 2.</b> Serbest radikallerin etkilediği moleküller ve sonuçları.....	11
<b>Tablo 3.</b> Resveratrolün fiziksel ve kimyasal özelliklerini gösterim tablosu.....	24
<b>Tablo 4.</b> Resveratrol kaynakları ve standart porsiyonlarda resveratrolün miktarı.....	25
<b>Tablo 5.</b> Quercetin'in Fiziksel Özellikleri.....	32
<b>Tablo 6.</b> TAS Ölçümü Uygulama Basamakları.....	39
<b>Tablo 7.</b> TOS ölçümü uygulama basamakları.....	40
<b>Tablo 8.</b> Gruplara göre deney hayvanlarının ağırlıkları .....	44
<b>Tablo 9.</b> Deney hayvanlarına Salin verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	45
<b>Tablo 10.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	46
<b>Tablo 11.</b> Deney hayvanlarına Quercetin verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	47
<b>Tablo 12.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	48
<b>Tablo 13.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grubun Kontrol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	49
<b>Tablo 14.</b> Deney hayvanlarına Salin verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	50
<b>Tablo 15.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	51
<b>Tablo 16.</b> Deney hayvanlarına Quercetin verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	52
<b>Tablo 17.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grubun sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	53
<b>Tablo 18.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grubun Sham grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	54
<b>Tablo 19.</b> Deney hayvanlarına Salin verilen grubun etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	55
<b>Tablo 20.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	56

<b>Tablo 21.</b> Deney hayvanlarına Quercetin verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	57
<b>Tablo 22.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol (15 mg / kg) + Quercetin (15 mg / kg) verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	58
<b>Tablo 23.</b> Deney hayvanlarına Resveratrol (30 mg / kg) + Quercetin (30 mg / kg) verilen grubun Etanol grubu ile parametrelerin karşılaştırması.....	59
<b>Tablo 24.</b> Grupların Patolojik Verileri.....	61



## 11. EKLER


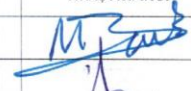
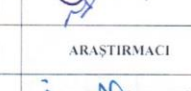
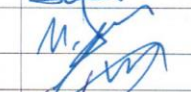
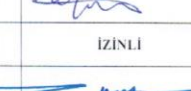
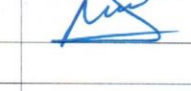




### EK 1. Etik Kurul Raporu

#### KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>Araştırmanın Başlığı</b>	Sıçanlarda İntestinal İskemi reperfüzyon hasarına karşı Resveratrol ve Quercetin'in etkisi	
	<b>Başvuru Tarihi</b>	14.12.2018	
	<b>Protokol No</b>	38	
<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>		
	Başvuru Formu	Türkçe	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Oturum No: 2018/12</b>	<b>Karar No: 02</b>	<b>Tarih: 26.12.2018</b>
	Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleşmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

#### K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>	Doç.Dr.Akif Hakan KURT
---------------------------------------	------------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Araştırma ile ilişki (*)		Katılım (**)		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT Başkan	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmail ORHAN Üye	KBB	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ACIPAYAM Üye	Kalp Damar Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atilla YOLDAŞ Üye	Anatomi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Doç. Dr. İdris ALTUN Üye	Beyin ve Sinir Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DEMİR Üye	Anatomi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Gökçe GİŞİ Üye	Anestezi ve Rean.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul ERKEN Üye	İç Hastalıkları (Nefroloji)	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Vet.Hek. Faruk YILDIZ Üye	Veteriner	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Nedim Okan GÜMÜŞTAKIM Üye	Avukat	Serbest	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Mühendis	Tarım İl Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma



## 12. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Selen DİNDAR  
Uyruğu : T.C  
Doğum tarihi ve yeri : 1989-Adana  
Medeni hali : Evli  
Telefon : 0 551 438 53 41  
e-posta : selendindar1@gmail.com

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ/Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya	2020
Lisans	KSÜ/Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2012
Lise	İbrahim Atalı Çok Programlı Lisesi	2006

### İş Denevimi

Yıl	Yer
2012-2015	Kahramanmaraş Mega Park Hastanesi

### Yabancı Dil

İngilizce

### Hobiler

Tiyatro, Sinema, Seyahat, Doğa Yürüyüşü