



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SIÇANLARDA ULTRAVİOLE A VE B İLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL  
DERİ HASARI MODELİNDE CURCUMİN VE ALFA LİPOİK ASİTİN  
ANTIAPOPTOTİK, ANTİOKSİDAN VE DOKU KORUYUCU  
ETKİLERİNİN, MOLEKÜLER, STEREOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hemşire Derya YILDIRIMVURAN  
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

İKİNCİ DANIŞMAN  
Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE

VAN 2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA ULTRAVİOLE A VE B İLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL  
DERİ HASARI MODELİNDE CURCUMİN VE ALFA LİPOİK ASİTİN  
ANTIAPOPTOTİK, ANTİOKSİDAN VE DOKU KORUYUCU  
ETKİLERİNİN, MOLEKÜLER STEREOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hemşire Derya YILDIRIMVURAN  
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

İKİNCİ DANIŞMAN  
Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE

VAN 2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2017-6344 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Derya YILDIRIMVURAN tarafından hazırlanan “*Sıçanlarda Ultraviyole A ve B İle İndüklenmiş Deneysel Deri Hasarı Modelinde Curcumin ve Alfa Lipoik Asitin Antiapoptotik, Antioksidan ve Doku Koruyucu Etkilerinin, Moleküler Stereolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/07/2019

Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

Ondokuzmayıs Üniversitesi

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Fikret ALTINDAĞ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans olarak hazırlayıp sunduğum “*Sıçanlarda Ultraviole A ve B İle İndüklenmiş Deneysel Deri Hasarı Modelinde Curcumin ve Alfa Lipoik Asitin Antiapoptotik, Antioksidan ve Doku Koruyucu Etkilerinin, Moleküler Stereolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Derya YILDIRIMVURAN

Tarih: 06/07/2019

İmza: 

## TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimin boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarıyla yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ ve Prof. Dr. Yasin TÖLÖCE'ye, yine her türlü desteğini gördüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Halil ÖZKOL'a, Doç. Dr. Serkan YILDIRIM'a, Doç. Dr. Zübeyir HUYUT'a, Dr.Öğr. Üyesi Fikret ALTINDAĞ'a, Öğr. Gör. Sadi ELESAN'a değerli arkadaşım Sedat KÖSTEKÇİ'ye, Abdalbaki DEMİR'e, Gizem ESER'e ve Necdet AVCI'ya teşekkür ederim.



## ÖZET

**Yıldırımıvuran D. Sıçanlarda Ultraviyole A ve B İle İndüklenmiş Deneysel Deri Hasarı Modelinde Curcumin ve Alfa Lipoik Asitin Antiapoptotik, Antioksidan ve Doku Koruyucu Etkilerinin, Moleküler Stereolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Deneysel olarak sıçan sırt derisinde oluşturulan Ultraviyole A ve B (UVAB) hasarına karşı Curcumin (CUR) ve Alfa Lipoik Asit (ALA)'nın tedavi etkinlerinin immünohistokimyasal (TUNEL), biyokimyasal ve stereolojik yöntemlerle araştırılması amaçlandı. 200-300 gram arasında ağırlığa sahip erişkin Albino Wistar cinsi 42 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek her biri yedi sıçandan oluşan altı grup oluşturuldu. Sırasıyla; Kontrol, UVAB, CUR, ALA, UVAB+CUR, UVAB+ALA grupları oluşturuldu. UVAB, UVAB+ALA ve UVAB+CUR grubundaki sıçanlar bir ay süreyle günde iki saat UVAB ışınına maruz bırakıldı. UVAB+ALA ve UVAB+CUR grupları UVAB'ye maruz bırakılmadan 30 dk önce sırasıyla gavaj yoluyla 100 mg/kg/gün ALA ve 100 mg/kg/gün CUR verildi. ALA grubuna 100 mg/kg/gün ALA ve CUR grubuna ise 100 mg/kg/gün CUR gavaj yoluyla 30 gün boyunca verildi. 30. günün sonunda sıçanlar perfüzyona alınarak sırt deri dokuları alındı ve ardından stereoloji, TAS, TOS, OSİ ve TUNEL çalışıldı. Stereolojik bulgularda UVAB ve Kontrol gruplarındaki sıçanların dorsal deri epidermis kalınlıkları ve epidermis hacim oranları kıyaslandığında UVAB'de artışın anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). UVAB+ALA ve UVAB+CUR grupları UVAB grubuyla kıyaslandığında ise anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Kontrol grubuyla UVAB grubu karşılaştırıldığında, UVAB grubunda Total Oksidan Seviyeleri (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Seviyelerinde anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ancak tedavi gruplarında TOS ve OSİ seviyelerinde anlamlı derecede azalış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Çalışmada UVAB grubunda apoptotik hücre sayısı anlamlı olarak artmıştır ( $p<0,05$ ). Tedavi grupları ise UVAB grubu ile kıyaslandığında apoptotik hücre sayısı anlamlı olarak azalış göstermiştir ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak çalışmamızda ALA ve CUR'un, UVAB ile indüklenen deri hasarında koruyucu etkisinin olduğu gözlemlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Alfa lipoik asit, Curcumin, Deri, Stereoloji, UVAB.

## ABSTRACT

**Evaluation of Antiapoptotic, Antioxidant and Tissue Protective Effects of Curcumin and Alpha Lipoic Acid in Experimental Skin Damage Induced Ultraviolet A and B in Rats by Molecular Stereological and Biochemical Methods. Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Histology and Embryology Master Thesis, Van, 2019.** The aim of this study was to investigate the therapeutic effects of Curcumin (CUR) and Alpha Lipoic Acid (ALA) against ultraviolet A and B (UVAB) damage created by experimentally in rat dorsal skin by immunohistochemical (TUNEL), biochemical and stereological methods. 42 female rats with adult Albino Wistar weight of 200-300 grams were used. Rats were randomly selected to form six groups and each groups has seven rats. Respectively; Control, UVAB, CUR, ALA, UVAB + CUR, UVAB + ALA groups were formed. The rats in the UVAB, UVAB + ALA and UVAB + CUR groups were exposed to UVAB irradiation for two hours per day for one month. UVAB + ALA and UVAB + CUR groups were given respectively 100 mg / kg / day ALA and 100 mg / kg / day CUR by gavage 30 minutes before exposure to UVAB. ALA group was given 100 mg / kg / day ALA and CUR group 100 mg / kg / day CUR by gavage for day. At the end of the 30th day, the rats were perfused and the skin dorsal tissues were removed and then stereology, TAS, TOS, OSI and TUNEL were studied. UVAB group compared with control, it was observed that dorsal skin epidermis thickness and epidermis volume ratio of rats significantly increased in stereological findings ( $p<0,05$ ). UVAB + ALA and UVAB + CUR groups compared with UVAB group, it was observed that UVAB + ALA and UVAB + CUR groups were significantly decreased ( $p<0,05$ ). UVAB group compared with Control, it was observed that Total Oksidan Seviyeleri (TOS) and Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) significantly increased in UVAB group ( $p<0,05$ ). However, TOS and OSI levels decreased significantly in treatment groups ( $p<0,05$ ). In the study, the number of apoptotic cells significantly increased in the UVAB group ( $p<0,05$ ). Treatment groups showed a significant decrease in the number of apoptotic cells ( $p<0,05$ ). In conclusion, ALA and CUR were found to have protective effects on skin damage induced UVAB

**Keywords:** Alpha lipoic acid, Curcumin, Skin, Stereology, UVAB.

## İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY .....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	X
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Deri Gelişimi ve Histolojisi .....	4
2.1.1. Epidermis.....	5
2.1.2. Dermis.....	9
2.1.3. Hipodermis.....	10
2.2. Derinin İşlevleri .....	10
2.3. Alfa Lipoik Asit (ALA).....	11
2.4. Curcumin (CUR).....	12
2.5. Ultraviyole.....	133
2.6. Serbest Radikaller .....	154
2.7. Stereolojik Yöntemler .....	176
2.7.1. Hacim hesaplaması için kesit yüzey alanlarının hesaplanması.....	187
2.7.2. Toplam hacmin hesaplanması.....	19
2.8. Oksidatif Stres Belirteçleri (TAS, TOS, OSİ).....	19
2.9. Apoptozis .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	222
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....	222
3.2. Deney Hayvanlarının Traşlanması.....	233
3.3. ALA ve CUR'un Verilişi .....	233
3.4. UVA ve UVB'nin Uygulanması .....	244



3.5. Deney Hayvanlarına Anestezik Maddenin Verilmesi.....	244
3.6. Doku Örneklerinin Alınması.....	255
3.7. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Takibi .....	266
3.8. Doku Homejenatının Hazırlanması .....	266
3.9. Stereolojik Çalışmalar .....	277
3.10. TAS, TOS ve OSİ analizi.....	288
3.11. Apoptozis .....	28
3.11.1. TUNEL boyama protokolü .....	29
4. BULGULAR.....	311
4.1. Stereolojik Bulgular .....	311
4.2. Apoptotik Bulgular (TUNEL).....	400
4.3. Oksidatif Bulgular .....	455
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR .....	555
ÖZGEÇMİŞ.....	64
EKLER.....	66
EK 1. Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi .....	65
EK 2. Tez Orjinallik Raporu .....	66

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ALA</b>	: Alfa lipoik asit
<b>CUR</b>	: Curcumin
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>DHLA</b>	: Dihidro lipoik asit
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EDTA</b>	: Etilen diamin tetra asetik asit
<b>gr</b>	: Gram
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-eozin
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>i.p</b>	: İntraperitonal
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mg/kg</b>	: Milligram/kilogram
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>OSİ</b>	: Oksidatif stres indeksi
<b>PBS</b>	: Fosfat tamponu
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türevleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TAS</b>	: Total antioksidan seviyesi
<b>TOS</b>	: Total oksidan seviyesi
<b>TUNEL</b>	: TdT-mediated dUTP nick end labeling
<b>UV</b>	: Ultraviyole

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Derinin histolojik tabakaları .....	5
Şekil 2. Kalın derinin tabakalarını gösteren fotomikrograf .....	6
Şekil 3. ALA'nın kimyasal yapısı .....	11
Şekil 4. Noktalı alan ölçüm cetveli .....	18
Şekil 5. Sıçanlara gavajla kimyasal verilmesi .....	23
Şekil 6. Deney hayvanlarına UVAB ışınının uygulanması şekil a ve b ile gösterimi ....	24
Şekil 7. Sıçanlara anestezi maddenin verilmesi .....	25
Şekil 8. Deney hayvanlarından kan alma işlemi .....	25
Şekil 9. Sıçan derisinin alınması .....	26
Şekil 10. Doku homojenizasyonu .....	27
Şekil 11. Deri dokusunun epidermis hacim oranı grafiği .....	31
Şekil 12. Deri dokusunun dermis hacim oranı grafiği .....	32
Şekil 13. Kontrol grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü .....	33
Şekil 14. UVAB grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü .....	33
Şekil 15. UVAB+ALA grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü .....	34
Şekil 16. UVAB+CUR grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü .....	34
Şekil 17. ALA grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü .....	35
Şekil 18. CUR grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü .....	35
Şekil 19. Deri dokusu mast hücreleri sayısal yoğunluk sonuç grafiği .....	36
Şekil 20. Kontrol grubu sıçan derisindeki mast hücresi .....	37
Şekil 21. UVAB grubu sıçan derisindeki mast hücreleri .....	37
Şekil 22. UVAB+ALA grubu sıçan derisindeki mast hücreleri .....	38
Şekil 23. UVAB+CUR grubu sıçan derisindeki mast hücresi .....	38
Şekil 24. ALA grubu sıçan derisindeki mast hücresi .....	39
Şekil 25. CUR grubu sıçan derisindeki mast hücresi .....	39
Şekil 26. Dermal damar yoğunluğu sonuç grafiği .....	40
Şekil 27. Kontrol grubu deri TUNEL boyama .....	41
Şekil 28. UVAB grubu deri TUNEL. Kahverengi boyanan apoptotik hücre .....	42
Şekil 29. UVAB+ALA grubu deri TUNEL boyama .....	43
Şekil 30. UVAB+CUR grubu deri TUNEL boyama .....	43

<b>Şekil 31.</b> ALA grubu deri TUNEL boyama .....	44
<b>Şekil 32.</b> CUR grubu deri TUNEL boyama .....	44
<b>Şekil 33.</b> Deri dokusunun TAS bulguları grafiği.....	46
<b>Şekil 34.</b> Deri dokusunun TOS bulguları grafiği.....	47
<b>Şekil 35.</b> Deri dokusunun OSİ bulguları grafiği.....	48



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Apoptozis ve genler .....	20
<b>Tablo 2.</b> Gruplara ait deri epidermis hacim değerleri karşılaştırma sonuçları .....	31
<b>Tablo 3.</b> Gruplara ait deri dermis hacim değerleri karşılaştırma sonuçları .....	32
<b>Tablo 4.</b> Gruplara ait dermal mast hücresi sayısal yoğunluk sonuçları .....	36
<b>Tablo 5.</b> Dermal damar sayısal yoğunluk sonuçları .....	40
<b>Tablo 6.</b> TUNEL bulguları tablosu .....	41
<b>Tablo 7.</b> Deri dokusunda ölçülen TAS sonuçlarının istatistiksel verileri ve gruplara göre dağılımı .....	45
<b>Tablo 8.</b> Deri dokusunda ölçülen TOS sonuçlarının istatistiksel verileri ve gruplara göre dağılımı .....	46
<b>Tablo 9.</b> Deri dokusunda ölçülen OSİ sonuçlarının istatistiksel verileri ve gruplara göre dağılımı .....	47

## 1. GİRİŞ

Canlı yaşamın elzem kaynaklarından biri olan güneş hayatın devamı için gereklidir (Salem ve ark., 2006). Güneş enerjisi; infrared, görünür ışın ve ultraviyole (UV) ışınından oluşmaktadır (Svobodová ve ark., 2011). UV radyasyonu, yeryüzüne ulaşan güneş enerjisinin bir parçasıdır. Yeryüzüne erişen radyasyonun yaklaşık olarak %5'ini oluşturur. Güneş kısa ve uzun süre içerisinde oluşabilecek zararlı etkiler gösterebilmektedir. Organizmanın en yaygın maruz kaldığı UV (320-400 nm) radyasyonu; mutajenik, sitotoksik, nevüsler, melanoma, fotoyaşlanma, melanoma dışı deri kanserleri, fotoallerjik ve fototoksik reaksiyon şeklinde akut deri lezyonlarına neden olmaktadır (Eisenstark, 1989; Özdemir ve Kundakçı, 2002; Salem ve ark., 2006).

Cilt, ultraviyolede kaynaklanan oksidatif stres ile başa çıkabilmek için ayrıntılı bir antioksidan sisteme sahiptir. Buna rağmen, cildin UV'ye kronik ve geniş maruz kalması deri bozuklukları, bağışıklık sisteminin baskılanması ve erken cilt yaşlanmasına sebep olabilir ve oksidatif hasara yol açarak kutanöz antioksidan kapasitesini aşabilir (Katiyar ve Elmet, 2001). UV ışınlarına maruz kalma sonucu cilt kanseri, katarakt gibi ciddi sağlık problemlerine de neden olabileceği gösterilmiştir. UVB'ye akut olarak maruz kalınması güneş yanıklarına, kronik olarak maruz kalınması sonucu ise cildin esnekliğini yitirmesine ve deri yaşlanmasının hızlanmasına sebep olur (Mutlu ve ark., 2003). Güneş ışınlarına karşı sık olarak gözlenen akut cevap, vazodilatasyon ve buna bağlı olarak gelişen eritem şeklindeki güneş yanığıdır (Afaq ve ark., 2002; De Gruijl, 2002).

UV'ye uzun süre maruz kalan deride serbest oksijen türevleri oluşmaktadır. Bu türevler DNA, protein, yağlar ve şeker moleküllerinde oksidatif hasara yol açmaktadır. Bu oksidatif hasarın sonucunda hücre metabolizması, morfolojisi ve ultra yapısında zararlı değişikliklere neden olmaktadır. UV'den dolayı oluşan serbest radikaller hücre düzenlenme yoluyla interaksiyona girerek hücrel farklılaşma, çoğalma ve apoptozis mekanizmasını etkilemektedir. Hücrede meydana gelen bu değişiklikler deri kanseri oluşumunu ve fotoyaşlanmayı tetiklemektedir (Svobodová ve ark., 2003).

Serbest radikaller, hem toksik maddelerin etkisiyle hem de normal metabolizmanın yan ürünü olarak oluşabilmektedir (Cross, 1987). Serbest radikal

oluşumuna sebep olan kaynaklar; stres, ultraviyole ışınları, radyasyon, sigara dumanı, virüsler, enfeksiyon ve hava kirliliğine sebep olan fosil kökenli yakıtların yanma sonundaki ürünlerdir. Bunun yanında haşere kontrol ilaçları, hücre metabolizmasının zararlı ürünleri, tahrip edici bazı kimyasallar gibi birçok etken nedeniyle oluşabilmektedir. Bulduğumuz çevrede birçok kimyasal ve fiziksel olaylar sebebiyle sürekli radikal yapımı vardır, hücresel koşullarda da ciddi bir seviyede ve çeşitli olarak radikal üretilmektedir (Hurst ve ark., 1997).

Alfa Lipoik Asit (ALA) doğal bir bileşik olup bitkiler, hayvanlar ve insanlar tarafından üretilmektedir. ALA, indirgenmiş ve oksitlenmiş iki adet sülfür molekülü ihtiva etmektedir. Bu çeşitlilik ALA'nın birçok enzime kofaktör olabilmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda ALA'nın hem suda hem de yağda çözünebilen güçlü antioksidan özelliği mevcuttur. ALA'nın antioksidan özelliği hem indirgenmiş formu hem de okside formunda mevcuttur. Dihidrolipoikasit (DHLA), dihidroaskorbikasiti askorbikasite çevirebilir. Böylece direkt olarak C vitaminin ve indirekt olarak E vitamininin yeniden oluşumunu sağlar (El-Nakib ve ark., 2013).

Lipoik asit sahip olduğu antioksidan etkilerinin yanında diğer antioksidanları yenileyici ve hücre içi düzeylerini artırıcı etkileri de vardır. Çünkü bir antioksidan serbest radikali nötralize edince antioksidan özelliğini kaybeder. Ancak başka bir antioksidan yardımı ile yenilenebilir. Lipoik asit de glutatyon, vitamin E ve C, mitokondriyal antioksidan koenzim Q10 (ubikinon) gibi birçok iyi bilinen antioksidanı radikal veya okside formlarını indirgeyerek yenileyebilir (Roy ve Packer, 1998).

ALA'nın hem redükte hem de okside formu güçlü bir antioksidan işleve sahiptir (Golbidi ve ark., 2011). ALA hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit, singlet oksijen, hipokloröz asit, nitrik oksit ve peroksinitrit gibi oksidanları yok eder (Wollin ve Jones, 2003). ALA'nın fotohasardan korunmada oral ve topikal yolla uygulanmasının daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Podda ve ark., 1994; Podda ve ark., 2001).

CUR, *Curcuma longa* (turmeric) olarak tanınan bitkinin, sarı renkte ve oldukça lipofilik bir pigmentidir. Halk arasında zerdeçal veya safran olarak bilinir. Özellikle Hint ve Çin geleneksel tıbbında topikal ve oral olarak mide-barsak hastalıkları, ciltte

yara iyileşmesinde kullanılmıştır. CUR'un antioksidan etkisi ile karaciğer, kalp, beyin dokusu, böbrek, iskemi reperfüzyon hasarlarında doku hasarlanmasını ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde antioksidan etkisinin yanında antidiyabetik, antiviral, antibakteriyel, antikanserojen, antimutajenik, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri olduğu da bildirilmiştir (Swarnakar ve ark., 2005).

CUR, UVA'nın neden olduğu insan dermal fibroblast hasarını ve ROS artışını inhibe ettiği ve UVA'nın neden olduğu fibroblastik apoptozise karşı dermal fibroblastları koruduğu belirlenmiştir. Bunun yanında CUR, UVA'nın dermal kollajen liflerinin yapısı üzerindeki bozucu etkisine karşı koruyucu bir madde olduğu gözlenmiştir (Liu ve ark., 2018).

Kaynak taramamızda UV'nin deri üzerinde zararlı etkilerinin olduğu ve CUR ile ALA'nın koruyucu etkilerinin olabileceği iki önemli antioksidan madde olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle sıçanlarda uygulanan Ultraviyole A ve B'nin meydana getirebileceği olası deri hasarında Curcumin ve Alfa Lipoik Asitin antiapoptotik, antioksidan ve doku koruyucu etkilerinin moleküler, stereolojik ve biyokimyasal yöntemler ile araştırılması çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.



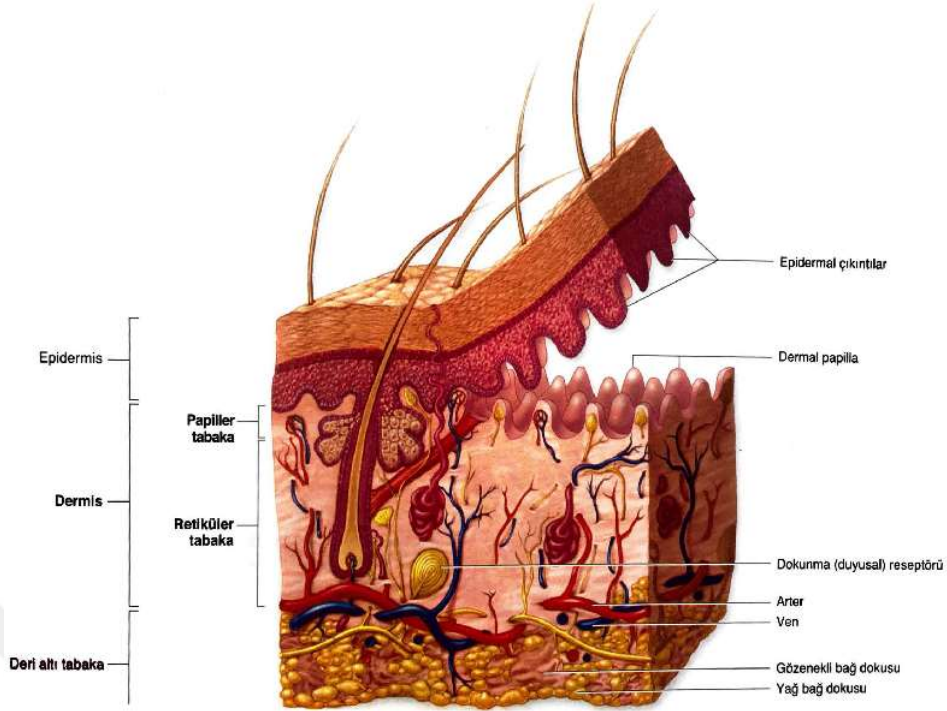
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Deri Gelişimi ve Histolojisi

Deri, ektoderm kökenli epidermis, mezoderm kökenli dermis ve hipodermis olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır (Şekil 1). Bu tabakaların dışında yağ bezleri, ter bezleri ve kıl folikülleri gibi deri ekleri, damarlar, sinirler ve bağışık hücreler de derinin yapısında yer alır (Freedberg ve ark., 1999).

Epidermis başlangıçta periderm tabakasına köken veren tek katlı ektoderm hücrelerden oluşur. Epidermis kısa süre içerisinde stratum bazale, ara tabaka ve peridermden oluşan üç tabakalı bir yapı haline gelir. Sonunda periderm hücreleri dökülür ve yağ bezlerden kaynaklanan sebum ile birlikte embriyonun derisini koruyan yağlı bir madde olan verniks kazeozanın yapısına katılır. Geç gelişim döneminde ise tam erişkin tabakalanma dermisin tam uyarıcı etkisi altında oluşur. Dermis ise ektodermin hemen altında bulunan somatik mezodermden ve vücut dermatomlarının mezoderminden köken alır. Baş ve boyun bölgesinde ise dermis, nöral krest hücrelerinden köken almaktadır. Erken gelişim döneminde dermis mezenkim hücrelerinden oluşmaktadır. Geç gelişim döneminde ise mezenkim hücreleri fibroblastlara farklılaşır. Damarlanma gerçekleşir. Duyu sinirleri dermise doğru uzanır. Dermis epidermisin altına doğru dermis papillası adı verilen ve dokunun duyu reseptörlerini içeren girintiler oluşturur (Ronald, 2016).

Derinin özellikleri kişiden kişiye değişkenlik göstermekle birlikte aynı kişide farklı anatomik bölgelerde kalınlık, elastikiyet, kıl, renk, yağ bezleri açısından da farklılık gösterebilmektedir (Goldsmith, 1990).



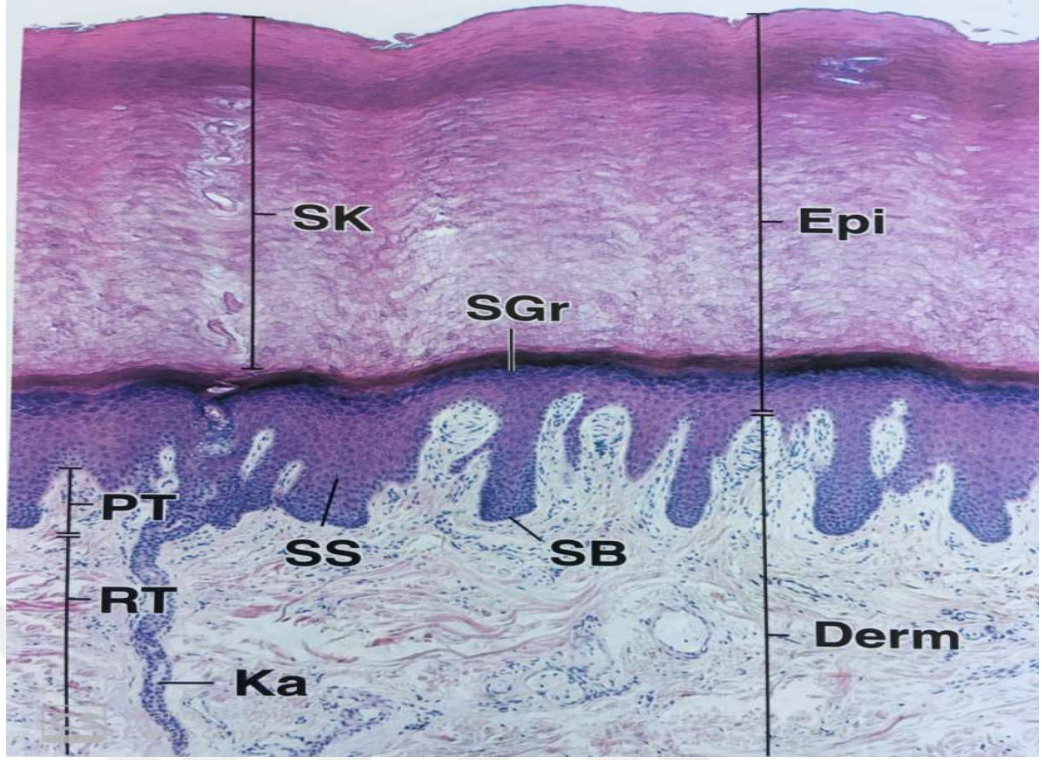
Şekil 1. Derinin histolojik tabakaları (Mescher, 2015)

### 2.1.1. Epidermis:

Su geçirmez özelliği olan ve insanda derinin en üst tabakası olarak bulunan ve görünen kısımdır. Çok katlı yassı keratinize epitelden oluşur. Melanosit, merkel ve langerhans hücresi olmak üzere üç hücre tipi içerir. Epidermisin % 95'ini keratonistler oluşturur ve tüm çoğalan keratinositlerin kaynağı bazal tabakadır. Bu keratinositler yara iyileşmesindeki epidermal cevaptan primer sorumludur (Hom, 1998; Junqueira ve Carneiro, 2009).

Histolojik olarak deri kalınlığı epidermisin kalınlığına göre değerlendirilir. Bu şekilde bakıldığında en kalın deri, el ve ayak tabanı derisidir (Şekil 2). Genel olarak kılsız olan deri kalın deri olarak kabul edilir. İnsanda derinin kalınlığı 1-5 mm arasında değişir (Eşrefoğlu, 2009).

Epidermis keratinli çok katlı yassı epitel bir tabakadır. Bazaldan apikale doğru beş tabakadan oluşur. Bu epidermal katmanlar dermisten dışarıya doğru; stratum bazale, stratum spinosum, stratum granulozum, stratum lusidum, stratum korneum olmak üzere beş epidermal tabaka bulunmaktadır (Eşrefoğlu, 2009; Junqueira ve Carneiro, 2009).



**Şekil 2.** Kalın derinin tabakalarını gösteren fotomikrograf. SK: Stratum korneum, Epi: Epidermis, SB: Stratum bazale, SS: Stratum spinozum, SGr: Stratum granülozum, Derm: Dermis, Ka: Ter bezi kanalı, PT: Papillar tabaka, RT: Retiküler tabaka (Ross ve Pawlina, 2014)

### **Stratum Bazale (Germinativum - Doğurucu; Bazal Tabaka)**

Bazal katman tek bir hücre tabakasından meydana gelir. Dermis ile epiderminin birleştiği yerde bazal membran üzerine oturmuştur. Bazofilik, kübik ya da prizmatik hücrelerden oluşur. Stratum bazale tabakasının hücrelerini, desmozomlar yan ve üst yüzey alanlarından bağlar. Hemidesmozomlar bazal hücre zarında yer alır ve bu hücrelerin bazal laminaya bağlanmasına yardımcı olur (Junqueira ve Carneiro, 2009). Aşırı mitotik aktivite ile stratum bazale özellik kazanır ve bir sonraki tabakanın en derin olan bölümü ile beraber epidermal tabakaların tümü için gerekli öncül hücreleri içerir (Mescher, 2015). İnsanda epidermis; vücutta bulunduğu yere, yaşa ve başka etmenlere bağlı olarak yaklaşık her 15-30 günde bir yenilenmektedir. Stratum bazalede bulunan tüm hücreler keratin yapılı 10 nm çaplarında ara filamanlar içermektedir. Hücreler yukarı doğru yol alırken filamanların miktarı artar (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

### **Stratum Spinozum (Dikenli Tabaka)**

Epidermal çıkıntıda en kalın tabaka olup keratin sentezleyen sitoplazma, çekirdek ve çekirdekçik bulunduran bir tabakadır. Sitoplazma uzantıları keratin filamen demetleri ile dolu kübik ya da hafif yassılaşımiş hücrelerden oluşur. Bu filamen demetleri bir araya gelerek çok sayıda hücreyel çıkıntı oluşturmaktadır. Bu dikensi olan çıkıntıların uç kısmında yer alan desmozomlarla sonlanırlar. Hücreler burda birbirlerine desmozom ve sitoplazmik çıkıntılarla sıkıca bağlanmışlardır. Desmozomlar yüzeyi delerek hücreye dikenlerle kaplı bir görünüm verirken sitoplazmik çıkıntılar ise içi flaman dolu ve dikensidir. Keratin filamen demetleri ışık mikroskopunda bakıldığında görülen tonofilamanlardır; bunlar desmozomların sitoplazmik yoğun bölgeleri içinde sonlanırlar. Ayrıca filamanlar yıpranma ve hücrelerin birbirlerine tutunmasına karşı dayanıklılıkta önemli rol alırlar. Epidermis basınca ve sürekli sürtünmeye karşı maruz kalan bölgelerde (ayak tabanı gibi) daha kalın bir stratum spinozuma ve daha bol tonofibrile sahiptir (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

### **Stratum Granulozum (Granüllü Tabaka)**

Bu tabaka yassılaşımiş poligonal hücrelerin meydana getirdiği 3-5 tabakadan meydana gelir. Sitoplazmaları keratohiyalin granülleri olarak isimlendirilen kaba bazofilik granüllerle doludur. Bu granüllerin proteinleri fosforillenmiş histidinden zengin bir protein ve sistin içeren proteinleri içermektedir. Epidermisin granüler tabakasındaki hücrelerde çift tabakalı lipidden oluşmuş lameller diskler içeren, oval ya da çubuk şeklinde, küçük (0.1-0.3 mm), zarla çevrili golgi kökenli, küçük oval şekilli membran kaplı lameller granülleridir. Lameller granüller hücrelerin etrafında lipitten zengin, geçirgen olmayan bir tabaka oluşturmak üzere ekzositoza uğrar. Bu materyal su kaybına karşı deri bariyerinin önemli bir bölümünü oluşturur. Boşaltılan bu madde yabancı cisimler için bariyer gibi görev yapar ve yapıştırıcı etki oluşturması ile çimento gibi işlev görür (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

### **Stratum Lusidum (Saydam Tabaka)**

Yarı saydam ince bir tabaka olup ileri derecede yassılaşımiş eozinofilik hücrelerden oluşmuştur. Çekirdekler ve organeller belirgin olmayıp sitoplazma yoğun

bir matriks içine gömülü sıkıca paketlenmiş filamanlardan oluşur. Komşu hücreler arasında bulunan desmozomlar belirgindir (Mescher, 2015).

### **Stratum Korneum (Cansız Tabaka)**

Bu tabaka çekirdek içermeyen, yassılaştırmış ve keratinleşmiş 15-20 hücre katmanından meydana gelmiştir. Hücrelerin sitoplazması çift kırılımlı filamantöz keratinlerle doludur. Keratin, molekül ağırlıkları 40-70 kDa arasında değişen en az altı değişik polipeptid içerir. Keratinleşme sonucunda, hücreler lifsi, şekilsiz proteinler içerir. Skuam olarak isimlendirilen tamamıyla keratinleşmiş ya da boynuzsu hücreler desmozomlar ve lipitten zengin hücre zarları bozunduğu için epidermal yüzeyden sürekli dökülürler (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

### **Epidermal Hücreler**

#### **Melanositler**

Melanin ve karoten içeriği derinin rengini belirleyen faktörlerdendir. Melanositler stratum bazale hücrelerin altında yada arasında, kıl foliküllerinde bulunur. Özelleştirmiş epidermis hücreleridir. Ömelanın (eumelanin), melanositler tarafından üretilen koyu kahverengi bir pigmenttir. Melanin pigmenti epidermis hücrelerinde üretilir ve bu pigmentin güneşin UV ışınlarına karşı koruyucu etkisi vardır. Nöral kristadan köken alan melanositlerin yuvarlak olan hücre gövdelerinden çıkan düzensiz ve uzun uzantılar epidermisin içine doğru dallanır ve bazale ve spinozum tabakalarındaki hücreler arasında uzanarak hücrelerin girintileri içinde sonlanır. Melanositler, elektron mikroskopunda iyi gelişmiş golgi kompleksi, çok sayıda küçük mitokondri, kısa ve kaba endoplazma retikulumu sarnıçları içeren ve soluk boyanan hücreler olarak izlenir. Melanositler bazal laminaya hemidesmozomlarla, keratinositlere ise desmozomlarla bağlanırlar (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

## **Langerhans Hücreleri**

Epiderminin stratum spinosum tabakasında yer alır. Epidermal hücrelerin % 2-8'ini oluşturur. Yıldız şekilli hücrelerdir. Bu hücreler kemik iliğinden köken alır. Deriye kan yoluyla taşınır. Langerhans hücreleri antijen sunan hücreler olup, antijenleri bağlama, işleme ve T hücrelerine sunma yeteneğine sahiptirler. Deri, yerleşiminden dolayı pek çok antijenik molekülle yakın ilişki içindedir. Langerhans hücreleri sonuç olarak immünolojik deri tepkimelerinde önemli bir rol alırlar (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

## **Merkel Hücreleri**

Genel olarak kalın deride bulunur. Örneğin; el ayalarında ve ayak tabanlarındaki kalın deride bulunur. Merkel hücrelerin tabanında genişlemiş serbest sinir sonlanmaları bulunur. Merkel hücreleri, epidermal epitel hücrelerine benzer. Epitelyal dokunma hücreleri ve Merkel hücreleri hafif dokunma hissine özel duyarlı mekanoreseptörlerdir. Keratinositlerle aynı kök hücrelerden köklenen Merkel hücreleri, küçük golgi kökenli, peptid içeren, yoğun nöroendokrin granüller tarafından karakterize edilirler (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

### **2.1.2. Dermis**

Dermis, epidermisi destekleyip hipodermise bağlayan bağ dokusudur. Yüzeyi oldukça düzensizdir. Dermis bulunduğu bölgeye göre kalınlığı değişir. Çok sayıda dermal papilla denen uzantılara sahiptir. Bu uzantılar epiderminin uzantıları ile iç içe geçmiştir. Dermal papilla derinin sık olarak basınca maruz kalan bölgelerinde daha fazla bulunur. Böylece dermis epidermis bağlantı yüzeyini güçlendirir ve artırır (Eşrefoğlu 2009).

Dermis, sınırları ayırt edilmeyen papiller ve retiküler iki tabaka içerir. En dışta papiller tabaka bulunur gevşek bağ dokusundan oluşur. Papiller tabakadan, özel kollejen fibriller bazal laminaya girer ve dermise uzanır. Bunlar dermis ile epidermisi birbirine bağlayarak tutturucu fibril diye nitelenirler. Retiküler tabaka da düzensiz olan tıkkız bağ dokusundan oluşmuş ve daha kalındır. Bu sebepten papiller tabakaya kıyasla bol lif ve daha az hücreye sahiptir (Junqueira ve Carneiro, 2009). Dermis tabakasına histolojik

bakıldığında belirgin hasar elastik liflerin hiperplazisi, kalınlaşması ve bol amorf bir materyal içerisinde dejenere görünüm almalarıdır. Elastik materyal birikimi deride kalınlaşmaya yol açar. Kronolojik yaşlanmadaysa deri incedir ve atrofiktir (Taylor ve ark., 1990; Guerao, 1994).

### **2.1.3. Hipodermis**

Tüm vücutta dermisin altında, kasları deriyle örten fascia ya da periosteum arasında bulunan yağ dokusu ve yüzeysel faysa içeren bir tabakadır. Bu tabaka gevşek bağ dokusu olup deriyi alttaki komşu organlara gevşekçe bağlar ve onların üzerinde serbestçe kayabilmesini sağlar. Hipodermis sinir ve damar yönünden çok zengindir (Junqueira ve Carneiro, 2009). Her kişide ve kişinin her bölgesinde hipodermis aynı kalınlığa sahip değildir. Örneğin, bu tabaka göz kapaklarının derisinde yer almazken, özellikle kadınların kalça ve göbek bölgesinde yağ dokusu ile birlikte kalın bir tabaka halindedir (Arıncı ve Elhan, 1997).

## **2.2. Derinin İşlevleri**

Deride çok farklı reseptörler bulunmakta olup dış çevreyi devamlı izlemesini sağlamaktadır. Derideki farklı mekano reseptörler de vücudun fiziksel nesnelere etkileşiminin düzenlenmesine yardımcı olur (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

Yabancı cisimlere, termal ve sürtünme gibi mekanik hasarlara ve diğer potansiyel patojenlere karşı fiziksel bir bariyer oluşturur. Deri içine mikroorganizma sızması sonucu buradaki lenfositler ve antijen sunan hücreler alarma geçer ve bağışıklık yanıtını oluşturur. Deri ultraviyoleye karşı koruyucu etki sağlar. Bunu epidermisteki melanin olarak adlandırılan koyu renk pigmenti, UV (ultraviyole) radyasyonuna karşın hücre çekirdeğini korur (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

Aynı zamanda derinin seçici geçirgen özelliği bulunmakatadır. Örneğin, derinin geçirgenliği aşırı su kaybına veya girişine karşı; derinin seçiciliği ise, ilaç ve steroid hormonlar gibi bazı lipofilik maddelerin deri yoluyla uygulanabilmesini sağlar (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

Deri ısı kaybını da dengeler. Vücut sıcaklığı sabit tutulabildiği gibi derinin yalıtım sağlayan kısımları yağlı tabaka ve saçlar sayesinde, normal olarak ve çeşitli mekanizmaları sayesinde de ısı kaybını hızlandırır terleme ve yoğun olarak bulunan yüzeysel mikrodolaşım mümkündür. Fazla olan elektrolit terle atılır. Deri enerjinin fazlasını deri altı tabakada yağ olarak depolar (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015). Derinin, sağlık göstergesi olarak değerlendirilebilecek pigmentasyon ve saç gibi pek çok görsel belirteç unsurları da vardır (Junqueira ve Carneiro, 2009; Mescher, 2015).

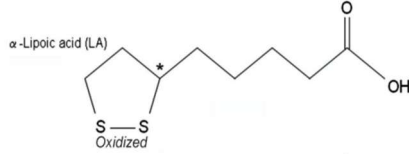
### 2.3. Alfa Lipoik Asit (ALA)

ALA, antioksidan özelliği olan tiyol grubuna sahip moleküldür. Ditiyolan halkası sayesinde yüksek bir indirgeme özelliği vardır. Diyetle yeterli miktarda bulunur bununla birlikte normal şartlarda mitokondrionda bulunan lipoik asid sentaz enzimi tarafından elde edilmektedir. Bitki ve hayvan mitokondrisinde oktanoik asit ve sisteinden enzimatik olarak sentezlenmektedir (Golbidi ve ark., 2011). ALA bazı dehidrogenaz kompleksleri (pirüvat dehidrogenaz,  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz) için esansiyel kofaktördür. Vücutta doğal olarak indirgenmiş halde bulunur (Moini ve ark., 2002; Young ve ark., 2007; Shay ve ark., 2009).

ALA vücutta dihidro lipoik asit (DHHLA)'ya indirgenir. DHHLA antioksidan ve prooksidan etki gösterir. Prooksidan etkiyi özellikle demir varlığında gösterebilir (Toklu ve ark., 2010). Antioksidan etkisine ek olarak alfa lipoik asit, bazı metabolik yollarda enzim aktivitelerini de etkileyebilir. P450 redüktazı inhibe edebilir. Bunu da disülfid-tiol değişimi ve sitokrom P450 redüktaz yoluyla yapar. Aynı zamanda inhibe edebildiği birde  $\alpha$ -LA nitrik oksit sentazı vardır. Çünkü sitokrom P450 redüktaz ile nitrik oksit sentaz homologdur (Liang ve Akaike, 2000).

ALA'nın 2 tane optik izomeri vardır S-lipoik asit (S-ALA) ve R-lipoik asit (R-ALA). S formu sekiz karbonlu bir bileşiktir, sentetiktir ve ditiyolen halka yapısında iki sülfür atomu içerir. LA redükte tiyol ya da oksidize gruplarını içeren küçük bir moleküldür. Oksidize formu genellikle lipoik asit veya  $\alpha$ -lipoik asit, indirgenmiş formu ise dihidrolipoikasit (DHHLA) olarak adlandırılır (Goraca ve ark., 2011) (Şekil 3).





**Şekil 3.** ALA'nın kimyasal yapısı (Goraca ve ark., 2011)

Lipoik asit oral verildiğinde, metabolizmayla %20-30 ilk geçiş etkisine karaciğerde uğrar ve %93'den fazlası da bağırsaktan emilir (Cremer ve ark., 2006).

Kanser ve yaşlanmayla ilişkili dejeneratif süreçlere, kardiovasküler hastalıklar ve lipid peroksidasyonundan kaynaklı beyin fonksiyon bozukluklarına yararı vardır (Young ve ark., 2007). İnsanlarda, ALA karaciğer ve diğer dokulardan sentezlenir (Wollin ve Jones, 2003) ve pirüvat dehidrogenaz ve  $\alpha$ -keto-glutarat dehidrogenazın kofaktörü olarak işlev görür. Bitkiler içinde en fazla ıspanak, bezelye, domates, pirinç kepeği, Brüksel lahanası, brokoli lipoik asit içermektedir. Hayvan dokuları içerisinde de en fazla karaciğerde, kalp ve böbrekde bulunmaktadır (Wollin ve Jones, 2003).

Kısaca lipoik asidin etkileri;

1. Serbest radikalleri uzaklaştırmak,
2. Antioksidan rejenerasyon,
3. Glikasyon yolu ile yaşlanmayı azaltır,
4. Doğal enerji verici olarak özetlenebilir.
5. Moleküler hasar onarımı olarak özetlenebilir (Karaca ve Bayşu Sözbilir, 2007).

#### **2.4. Curcumin (CUR)**

CUR, Zerdeçal (Hint Safranı) içerisinde bulunmaktadır. Zerdeçal (*Curcuma Longa*) bitkisinden yalıtılarak yaygın olarak Asya ülkelerinde kullanılan sarı renkli bir bileşiktir. CUR, bitkisel tıp alanında Çin ve Hindistan gibi doğu toplumlarında kullanım görmüştür. Halk arasında zerdeçal yemeklere sarı renk veren baharat olarak bilinir. CUR' un yapısında bulunan iki fenolik halka birer metoksi eter içerir orto konumlarında ve bir alifatik doymamış olan hepten bağlayıcı ile para konumlarından birleştirilmiştir. CUR tautomerik bir bileşiktir ve hidrofobik karakterdedir. Yaygın olarak cilt, yara

iyileşmesinde ve sindirim sistemi hastalıklarında kullanılmıştır. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan, antikarsinojenik, antimutojenik, antimetastatik, angiogenez artırıcı ve nöroptotektif pek çok özelliği bulunmaktadır. Doz aşımında toksik etki göstermeyen bir maddedir (Azuine ve ark.,1992; Brouet ve ark., 1995; Shukla ve ark., 1997; Negi ve ark., 1999; Zhang ve ark., 1999; Sharma, 2002; Aggarwal ve ark., 2005; Chen ve ark.,2005; Jagetia ve Rajanikant, 2005; Payton ve ark., 2007).

CUR'un metastaz, invazyon ve anjiyogenez gibi karsinogenezde görev alan spesifik sinyal ileti yolağını engellediği ve kanserin çeşitli hücrelerinde antiproliferatif, antianjiyogenik ve bir çok özelliği olduğu bildirilmiş, kontrolsüz kanser hücrelerinin çoğalmasının engellemesine yönelik birçok araştırma yapılmıştır (Mullaicharam ve Maheswaran, 2012). CUR serebral reperfüzyon hasarı, nöron hasarında, oksidatif stresler, miyokardiyal iskemi, hipoksi, şok ve kanama aktif etkiye sahiptir (Thiyagarajan ve Sharma, 2004). Serbest olan oksijen radikallerinin atımını kolaylaştırır (Reddy ve ark., 1994; Sreejayan ve Rao, 1997) ve lipidlerin peroksidasyonunu inhibe eder (Reddy ve ark., 1992; Sreejayan ve Rao, 1994). Ayrıca, Alzheimer hastalığına karşı da koruyucu özelliği vardır (Calabrese ve ark., 2003; Yang ve ark., 2005).

Mikrobiyolojik etki olarak; *Escherichia coli* ve *Staf. aureus*'a karşı bakterisidal etkinlik göstermiştir (Han ve Yang, 2005). Antifungal (Amphawan ve ark., 1995), antiviral (Sharma, 1976; Ammon ve Wahl, 1991; Li ve ark., 1993), antiprotozoal (Garcea ve ark., 2005) gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Yara iyileşmesine destek olması amacıyla yıllardır kullanılmaktadır. Yara kontraksiyonu CUR alanlarda, daha hızlı olmaktadır. CUR, kollajen ekspresyonu ve fibronektini artırmaktadır (Sidhu ve ark., 2002). NO (Nitrik oksit) üretimini yara iyileşmesinin erken fazlarında artırmaktadır (Mohan ve ark., 2000).

## **2.5. Ultraviyole**

Ultraviyole ışınları, elektromanyetik ışık spektrumunun bir bölümünü oluşturur. Dermatolojide fototerapi amacıyla kullanılmaktadır. UV ışınları spektrumu içinde 200-290 nm arasındaki dalga boyları UVC olarak adlandırılmaktadır. UVC, stratosfer tabakası tarafından emildiğinden, yeryüzüne ulaşmamaktadır. UVB ise dalga

boyu 290-320 nm arasında olan UV ışınlarıdır (Özdemir ve Kundakçı, 2002). UVA da UV spektrumu içinde, 340-400 nm arası dalga boylarındaki UV ışınlarıdır. UVA fototerapisinde düşük, orta ve yüksek doz olarak kullanılmaktadır. Düşük doz 10-30 J/cm<sup>2</sup>, orta doz 40-70 J/cm<sup>2</sup>, yüksek doz ise 70-130 J/cm<sup>2</sup> kullanılmaktadır (Dawe, 2003).

UV spektrumu içinde dalga boyu ile enerji ters orantılıdır. Dalga boyu azaldıkça, enerji artar. Bu sebepten güneş ışığındaki biyolojik olarak en aktif dalga bandı UVB' dir (Özdemir ve Kundakçı, 2002). UVB radyasyonu ultraviyole ışığının % 4 ila 5' ini oluşturur ve “yanan ışın” olarak kabul edilir. Burada UVB, küçük fakat güneş ışığının en aktif bileşenidir. UVB, UVA'dan 1000 kez daha güneş yanığına neden olabilir. UVA, deride pigment koyulaşmasında daha etkili olmaktadır (Wang ve ark., 2001). UVB ayrıca UVA'dan daha genotoksiktir. UVB esas olarak cildin epidermal bazal hücre tabakasında etki eder (Clydesdale ve ark., 2001; Trautinger, 2001; Afaq ve Mukhtar, 2002; De Gruijl, 2002).

UVA, dünyaya ulaşan güneş ışığının % 90'ından fazlasını kapsar. “Yaşlanan ışın” olarak kabul edilir ve derinin epidermise ve dermisine nüfuz eder. UVB' ye kıyasla, UVA, epidermiste melanin koyulaşmasının neden olduğu hemen bir bronzlaşma etkisinin üretiminde yaklaşık 1000 kat daha etkilidir (Afaq ve ark., 2001; Clydesdale ve ark., 2001; Trautinger, 2001; Afaq ve ark., 2002). UVA derisinin tabakaları olan epidermis ve dermiste Langerhans hücrelerini, fibroblastları, keratinositleri, mast hücrelerini, T lenfositlerini ve dermal endotelial hücreleri etkiler (Oğuz ve Özdemir, 2008). Atopik dermatitte ve dermiste mast ve langerhans hücre sayısını azaltır (Dawe, 2003).

UVC, cilde aşırı derecede zarar verir. Tüm yaşam formları için, sadece çok kısa pozlamalarda bile, çok tehlikelidir. Güneşten gelen UVC radyasyonu, neyse ki, dünyanın atmosferindeki ozon ve moleküler oksijen tarafından tamamen emilir ve 290 nm altındaki dalga boylarında güneş radyasyonu yeryüzünün yüzeyine ulaşmaz (Clydesdale ve ark., 2001; De Gruijl, 2002).

## 2.6. Serbest Radikaller

Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu olan, molekül ağırlığı düşük, kısa ömürlü, kararsız ve çok etkin moleküller olarak belirtilir Serbest radikallerin üretimi, çoğu olayda patomekanizmanın bir modülüdür (Abdollahi ve ark., 2003; Abdollahi ve ark., 2004).

Serbest radikaller (süperoksit, nitrik oksit, hidrojen peroksit) birçok fizyolojik ve patolojik olay süresince oluşan atom veya moleküllerdir. DNA, karbonhidrat, protein, ve özellikle lipid gibi hücre bileşiklerini hasara uğratabilirler (Yildirim ve ark., 2004). Metallo enzim grubu olan süperoksit dismutaz (SOD) toksisitelerini azaltır ve bir süperoksit radikallerini temizler. SOD, süperoksit radikal ( $O_2^-$ ) anyonunu  $O_2$  ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) çevirir; katalaz da  $H_2O_2$ 'yi  $O_2$  ve  $H_2O$ 'ye dönüştürür (Picardo ve ark., 1994). Keratinositlerden olan TNF- $\alpha$  ise MnSOD' yi indükler. Bu, hem keratinosit hem de melanositlerde  $H_2O_2$ 'nin lokal konsantrasyonunun daha yüksek olmasına neden olabilir. Ultraviyole ışığı varlığında  $H_2O_2$ , katalazın porfirin prostetik grubunun tetrapirrol halkasını bozar. Katalaz kaybının bir sonucu olarak,  $H_2O_2$ , glutasyon peroksidaz tarafından metabolize edilmez ise, tirozinazı geri dönüşümlü olarak inhibe etmek için yeterli miktarda artar. Haber-Weiss reaksiyonu ile de hidroksil radikallerine (OH) dönüştürülür. Hidroksil radikali yapısal melaninin rengini açar; melanosit ve keratinositte gözlenen membran hasarına sebep olabilir. Bu olaylar zinciri vitiligoda depigmentasyona neden olabilir (Schallreuter ve ark., 1991).

UVA maruz kaldıktan sonra  $H_2O_2$ , singlet oksijen ve hidroksil serbest radikalleri üretilir. Bunlar hücrel lipidlerde, proteinlerde ve sakkaridlerde hasara yol açar. UVA ile incinen endotelial hücreler nekrozise karşı daha eğilimli olmaktadır. Bu sebepten dermal kan damarları hasara uğrar. UVA; DNA'da yapısal hasara uğratabilecek kansere yol açabilecek ve immün sisteme zarar verecek yapılar oluşturur. Bu zararların %67'sini malign melanoma oluşturur (Afaq ve Mukhtar, 2001; Clydesdale ve ark., 2001; Trautinger, 2001; Afaq ve Mukhtar, 2002).

Serbest radikaller genellikle yüksüz atom veya moleküllerdir. Uyarılan moleküllerin ya da iyonların ayrılmaları sonucu oluşur. Dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir elektrona sahiptirler ve reaktiftirler. Bunların yaklaşık 5-10 saniye gibi ömürleri

vardır. Atom veya moleküllerle reaksiyona kolaylıkla girerler. Çünkü eşleşmiş olmayan elektronların, eşleşerek kararlı hale gelme eğilimleri vardır. Bu da farklı bir radikalın benzer durumdaki elektronu ile eşleşme veya elektron transferi reaksiyonu ile olur. Bu sebepten ötürü serbest radikaller, elektron alıcı yani oksitleyici veya elektron verici aynı redükleyicidirler (Halliwell ve Gutteridge, 1989).

Biyolojik olan sistemlerde serbest radikaller, en çok elektron transferi sonlarında oluşur. Serbest radikaller inorganik veya organik moleküller şeklinde, elektriksel olarak negatif, pozitif ve nötral yüklü olabilirler. Ortaklanmamış elektrona sahip olmalarına rağmen  $Mn^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$  serbest radikal kabul edilmezler. Ancak iyonlar reaksiyonları katalize etme özelliklerinden kaynaklı serbest radikallerin oluşumunda önemli role sahipler (Halliwell, 1991).

Hücrelerde serbest radikaller, ekzojen ve endojen ve kökenli etmenlere bağlı olarak oluşurlar. Ekzojen kökenli etmenler arasında ultraviyole radyasyon, alloksan, parakuat gibi kimyasal maddelerin etkisinde kalma, parasetamol, ilaç toksikasyonları ve iyonize hava kirliliğine sebep olan fitokimyasal maddeler, solventler ve sigara dumanı gibi çevresel olan faktörler, adriamisin, bleomisin, nitrofurantoin, doksorubisine gibi antineoplastik ajanlar, uyuşturucular ve alkol gibi bağımlılık yapan maddelerin bulunmasına bağlı olarak toksikolojik açıdan da serbest radikaller önemlidir (Sinclair ve ark., 1990; Janssen ve ark., 1993; Özdem ve Şadan, 1994; Yagi, 1994).

Serbest radikaller; kurşun zehirlenmesi, ilaç ve toksinle oluşan reaksiyonlar, ağır metal nefrotoksitesi, glomerulonefritis, hepatit B, karaciğer hasarı, iskemi ve E vitamini eksikliği, amfizem, bronko pulmoner displazi, romatoidartrit, arteroskleroz ve pankreatitis, kanser vb. bir çok hastalığın patogenezisine sebep olduğu belirtilmiştir (Cross ve ark., 1987; Özdem ve Şadan, 1994).

Antioksidanlar ise hem direk olarak, hem de dolaylı yoldan ilaçların, toksik radikal olan reaksiyonların, ksenobiyotiklerin ve kanserojen maddelerin istenmeyen durumlarına karşı hücreleri muhafaza eden maddelerdir. Vitamin A, E ve C betakaroten, poliaminler, melatonin, adenzin, sistein, katalaz, nitro oksit sentaz ve eozinfil peroksidaz bu gruba girmektedir (Matés, 2000; Gültekin ve ark., 2001).

## 2.7. Stereolojik Yöntemler

Morfometrik olan çalışmalarda, bir yapıda bulunan değişik bileşenlerin hacimleri, bu bileşen organ ve organ bileşeni de olabilir. Birbirlerine göre bu bileşenlerin hacmi ya da yapının bütününe göre hacim oranları çok kullanılan ve önem arz eden parametreler olarak araştırmacıların karşısına çıkar. Bileşenlerinin hacimlerini, organ veya yapıların toplam hacimlerini hesap etmek için değişik birçok yöntem kullanılmaktadır. Stereolojik yöntemler bunlardan biridir (Weibel, 1969; Cruz ve ark., 1990).

Stereolojik yöntemlerde Cavalieri prensibi, en çok kullanılan hacim hesaplama şeklidir. Cavalieri prensibi ilk defa XVII. Yüzyılda İtalyan olan Matematikçi Bonaventura Cavalieri uygulamıştır (Gundersen ve Jensen, 1987).

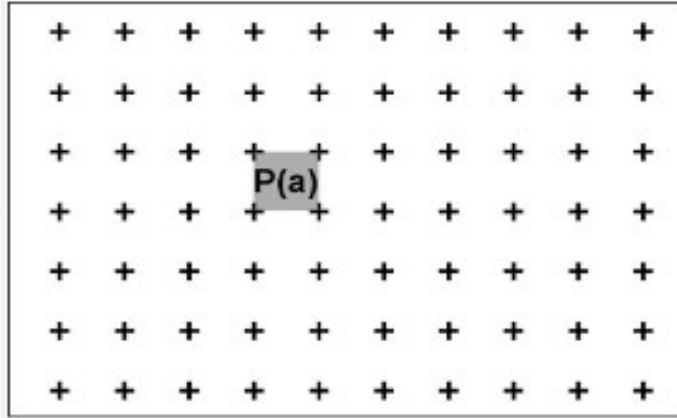
Cavalieri prensibiyle ilgili önemli çalışmalarıyla bilinen meşhur astronom Johannes Kepler'dir. Kepler, "Şarap Fıçılarında Dair Yeni Ölçümler" adlı teorik çalışmasındaki prensibi kullanmıştır. Daha sonra Cavalieri, bu prensibi genelleştirmiştir ve bu gün bilinen matematiksel prensibi ortaya çıkarmıştır (Gundersen ve Jensen, 1987).

Cavalieri prensibini uygularken, hacmi hesaplanacak yapı eşit aralıklarla ve birbirine paralel kesilerle baştan sona dilimlere bölünür. Ardından her dilimin aynı yöndeki yüzeylerinin alanları bulunarak uygun bir yöntemle hesap edilir. Bütün dilimlerden toplam yüzey alanı değeri bulunur ve ortalama dilim kalınlığı ile çarpılır. Böylece yapının toplam hacmi hesaplanmış olur (Gundersen ve ark., 1988; Royet, 1991).

Matematiksel olarak bunun formüleleştirilmiş şekli:  $V_{ref} = t \times \Sigma a$  burada  $V_{ref}$  yapının toplam hacmini veya referans hacmini;  $t$  kesit kalınlığını,  $\Sigma a$  ise kesitlerdeki toplam yüzey alanını belirtir. Bu yöntemle gerek makroskobik, gerekse mikroskobik ölçekte, etraftaki yapılarla olan ilişkilerine bakılmaya ihtiyaç duyulmaz. Böylece sınırları yeterli olan her türlü yapının hacmi rahatlıkla hesap edilebilir (Gundersen ve Jensen, 1987).

### 2.7.1. Hacim hesaplaması için kesit yüzey alanlarının hesaplanması

Cavalieri metoduna göre hacim hesaplamak için ilk aşama mikroskobik kesitler veya makroskobik dilimler üzerinde uygulayabileceğimiz, ilgilendiğimiz bölgenin izdüşümlerinin (kesitlerdeki görüntülerinin) alanlarını hesaplamaktadır. Bunun için tasarlanmış bir bilgisayar yazılımı ile mikroskop görüntülerini izlemek üzere sınırlandırılan herhangi bir bölgenin yüzey alanı ölçülebilir. Bu metod güvenilir ve hızlıdır. Ancak; yüksek maliyetlerinden dolayı, böyle bir sistem hazırda bulunmayabilir. Bunun için mutlaka bilgisayarlı bir görüntü analiz sistemi kullanmamıza gerek yoktur. Buna denk doğrulukta ölçümler yapmayı sağlayan çok daha ucuz yöntemler de bulunmaktadır. Stereolojide en sık kullanılan Şekil 4'de gösterilen izdüşüm alanı hesaplama yolu, "noktalı alan ölçüm cetvelleri" ni kullanmaktır (Gundersen, 1986; Gundersen ve Jensen, 1987).



**Şekil 4.** Noktalı Alan Ölçüm Cetveli (Canan ve ark. 2002).

Cetveldeki bir noktayı her bir artı işaretinin orta noktası temsil eder. Noktaların her bir tanesi, dört adet nokta arasında bulunan bir birim cetvel alanını simgelemektedir ( $P(a)$ ). Böyle aralarındaki sabit aralığı bilinen noktalı alan ölçüm cetveli, gelişigüzel alanı hesaplanmak istenen herhangi bir kesitin görüntüsü üzerine atılırsa, yapının kesitteki izdüşümü üzerine isabet edecek olan nokta sayısı, bu izdüşümün kesitte temsil ettiği alan miktarıyla doğru orantılı olacaktır. Yani izdüşüm ne kadar büyükse, içine isabet edecek nokta sayısı da o kadar fazladır. ( $P(a)$ )'nın her biri birim alanı temsil etmekteydi ve ilgilenilen izdüşüm sınırları içine giren toplam nokta sayısı ( $\sum P_i$ ) ile

çarpımı, o kesitteki izdüşüm toplam alanını ( $A_i$ ) hesaplamasını verecektir (Gundersen, 1986; Gundersen ve Jensen, 1987).

Bu şekilde yapılacak olan alan ölçümü istatistiksel anlamda çok güvenilir hem uygulamada olarak oldukça kolay, hem de sonuç veren bir çözümdür. Uygun aralıklarda noktalar içeren noktalı alan ölçüm cetveli kullanılarak yapılan alan hesaplamalarının, görüntü analiz sistemleri aracılığıyla yapılan hesaplamalar kadar güvenilir sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (Gundersen ve Jensen, 1987; Gundersen ve ark.,1999).

### **2.7.2. Toplam hacmin hesaplanması**

Kesitlerde ilgili yerin izdüşüm toplam alan değerini, ortalama kesit kalınlığı değeriyle çarpmamız yeterli olacaktır. Yapının böylece toplam hacmi tarafsız bir şekilde hesaplanmış olur (Gundersen, 1986; Şahin ve ark., 2001).

### **2.8. Oksidatif Stres Belirteçleri (TAS, TOS, OSİ)**

Plazmada bulunan ve etkileşim içinde olan antioksidanlar genellikle sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Böylece daha fazla bir etkileri vardır tek başlarına yaptıkları etkiye göre bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile karşılanabilmektedir. Bundan dolayı dokunun antioksidan durumunu saptamada, total antioksidan seviyesi (TAS), tek tek antioksidanların ölçümünden daha önemli bilgilere sahiptir. Bireysel antioksidanlardan çok TAS yani toplam antioksidan değerini veren ölçüm, giderek yayılmaktadır (Romay ve ark., 1996; Erel, 2004).

Reaktif oksijen türleri (ROS) laboratuvarlarda ayrı ayrı belirlenebilir. Ancak bu işlemler zaman alıcı, zor ve pahalıdır. Toplam oksidanların durumu, total oksidan seviyesi (TOS) ölçülerek izlenmiştir (Erel, 2005). Ayrıca TAS ve TOS ölçülerek, belirlenmesi çok güç ve henüz bilinmeyen oksidan ve antioksidanların da ölçülmesini sağlanabilir (Bölükbaş ve ark., 2005). Oksidatif stres indeksi OSİ'yi bulmak için TOS'un TAS'a oranı bulunarak belirlenir (Kösecik ve ark., 2005).



## 2.9. Apoptozis

Hücreler önce doğar ardından çoğalma gösterir (proliferasyon), sonra değişir, farklılaşır (diferansiasyon) ve sonunda ölür (apoptozis). Bunların tümü doğal bir dengede gerçekleşir. Bir düzen içinde yapım ve yıkımın oluşu yani doku homeostazisi, apoptozis/proliferasyon dengesinin sağlam bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır (Hıkkım ve ark., 1995; Erdoğan, 2003). Bu dengenin bozulması ile birlikte birçok önemli hastalığın patogeneziine sebep olmaktadır (Mcphie ve ark., 2003). Örneğin; azalmış apoptozisin ve artmış proliferasyonun karsinogenezisde/ kanserojen etkide rol oynadığı düşünülmektedir (Kerr ve ark., 1994).

Apoptozis, hücrenin hayatı süresince yapım ve yıkım olaylarının dengesini sağlar. Örneğin kemik iliğinden sürekli olarak hücre üretimi devam ederken, günde yaklaşık  $5 \times 10^{11}$  kan hücresi yok edilmektedir apoptozis yoluyla. Apoptozis, organizma için tehlikeli olabilecek hücrelerin veya organizmada hasar görmüş hücrelerin ortadan kaldırılmasında rolü vardır. Örneğin; hasarlı DNA ve virüsle enfekte hücreler apoptozis ile yok edilir (Nagata, 1997; Erdoğan, 2003). Hücre ölümü yüksek organizmalarda iki mekanizmayla olur, apoptozis ve nekroz mekanizmaları olmak üzere. Nekroz klasik hücre ölümü olarak adlandırılır. Apoptozis ise genelde hücreleri tek tek etkiler, birçok patolojik ve fizyolojik şartlarda oluşur ve genelde inflamasyon söz konusu değildir (Öztürk, 2002).

Apoptozisin mekanizmaları, çevreden gelen sinyallerle veya genlerin aktivasyonu ile başlamaktadır (Erdoğan, 2003). Apoptozis primer başlatılabilir, sekonder olarak gelişir. Bir uyarıcı sonucu veya önceden hazır olan hücrelerde sekonder gelişim görülür. Hücre dışı uyarıcılar; koloni uyarıcı, tümör nekroz, insülin benzeri büyüme ve nöron büyüme faktörü (Gürbilek ve ark., 2004 ), IL-2 benzeri maddelerin ortamda azalma göstermesi, radyasyon, çeşitli antijenler, glukokortikoidler ve ilaçlar önemli bir yer almaktadırlar. Otoimmün hastalık gelişmesinde görev alan Fas/FasL (Bender ve ark., 2005), virüsler de (influenza virüsü TNF reseptörü üzerinden HIV gp120 proteini ve adenovirüs hücrenin gen yapısını bozarak), sFas proteinleri apoptozise hücreyi sürüklemektedir (Erdoğan, 2003). Apoptozisi uyarıp ve engel olan birçok gen bulunmaktadır ve Tablo 1’de gösterilmiştir (Öktem ve ark., 2001).

**Tablo 1.** Apoptozis ve genler (Öktem ve ark.,2001).

Apoptozisi baskılayan genler	Apoptozisi indükleyen genler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bcl-2 grubundan; BHRL-1, , bcl-w, bcl-xl, bfl-1, brag-1, A1, mcl-1,</li><li>• c-abl geni</li><li>• p35</li><li>• çözünebilir fas</li><li>• ras onkogeni</li><li>• A20</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bcl-2 grubundan; Bax, Bad, Bak, Bcl-xS, bik, bid, Hrk1</li><li>• c-myc</li><li>• p21, p53</li><li>• fas (CD95/APO1) FADD/MORT, FAST, RIP</li><li>• interlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler (İCE)</li><li>• LOH (MTS1/CDK41)</li></ul>

Apoptozisi etkileyen faktörler: Tümör nekroz faktör, DNA hasarı sebebiyle p53'ün aktive olması, hücre içinde bulunan kalsiyum seviyesindeki artış, sitokinler viral bakteriyel enfeksiyonlar, onkojenler ve glukokortikoidler yer almaktadır. Aynı zamanda hipoksi gibi nekroz oluşturabilen etkenler, radyasyon, sitotoksik antikanser ilaçları ve hipertermi düşük dozlarda apoptoze sebep olurlar. Apoptoz doğrudan çevreye rahatsızlık vermeden gelişmiş olsada apoptozis bazen dolaylı yoldan doku çevresinde nekroz oluşumunu yol açabilir veya tam tersi olarak nekroz apoptozis gelişmesini başlatabilir (Öktem ve ark., 2001).

Apoptozis süreci; genlerin DNA hasarına yanıtı, ölüm sinyallerinin hücre zarı tarafından alınması (Fas ligandı), doğrudan hücreye proteolitik enzim girişi (granzim) olarak üç değişik şekilde işleyebilir (Roshal ve ark., 2001). Üç anahtar bileşen apoptoz sürecinde yer alır. Bunlar; kaspazlar, Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor-1) proteini ve Bcl-2 ailesi proteinleri olmak üzere. Bu bileşenlerin biyokimyasal olan aktivasyonu, kromatin yoğunlaşması, DNA fragmentasyonu, apoptozda gözlenen mitokondriyal hasar, apoptotik cisimlerin şekillenmesi ve çekirdek zarı kırılması gibi morfolojik değişikliklerden sorumludur (Staley ve ark., 1997).

Apoptozisin tanımlanmasında kullanılan metodlar;

- Moleküler biyoloji metodu
- Biyokimyasal metot

- İmmunohistokimyasal metot
- İmmunolojik metot
- Morfolojik görüntüleme metodu şeklinde sıralanabilir (Akşit ve Bildik, 2008).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın analizleri, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Işık Mikroskobu Laboratuvarında, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Enzimoloji Laboratuvarı, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, Erzurum Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Laboratuvarında yapılmıştır. Deneyler Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya, Van Yüzüncü Yıl Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 25.05.2017 tarih ve 2017/05 no'lu kararıyla (Proje No: 6344) başlandı. Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 g arasında dişi Wistar türü albino sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi tarafından temin edilmiştir. Sıçanlar, her kafeste yedi hayvan olacak şekilde altı gruba ayrılmıştır. Sıçanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık olacak şekilde muhafaza edildikleri oda hazırlanmıştır. Standart yem, musluk suyu ve ad libitum olarak beslenmeleri sağlandı. Çalışmamız aşağıdaki şekilde gruplandırıldı;

**1. Kontrol grubu:** Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir işlem yapılmadı.

**2. UVA ve UVB grubu:** Bu gruptaki sıçanlar 30 gün boyunca, günde iki saat boyunca 30 cm uzaklıktan UVA ve UVB'ye maruz bırakıldılar.

**3. ALA grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 100 mg/kg ALA 30 gün boyunca her gün gavaj yoluyla verildi.

**4. CUR grubu:** Grupta bulunan sıçanlara 30 gün boyunca her gün gavaj yoluyla 100 mg/kg CUR verildi.

**5. UVA+UVB+ALA grubu:** Bu gruptaki hayvanlar 30 gün, günde iki saat süresince 30 cm uzaklıktan UVA ve UVB'ye maruz edildi. Ancak, hayvanlara UVA ve UVB uygulamasından önce 100 mg/kg ALA gavaj yoluya verildi.

**6. UVA+UVB+CUR grubu:** Bu gruptaki hayvanlar 30 gün boyunca, günde iki saat süreyle 30 cm uzaklıktan UVA ve UVB'ye maruz bırakıldı. Buna ilaveten söz konusu hayvanlara UVA ve UVB uygulamasından önce 100 mg/kg CUR gavaj yoluyla verildi.

### 3.2. Deney Hayvanlarının Traşlanması

Deneyde yer alan bütün hayvanlar traş makinası ile sırt bölgelerinden yaklaşık 15 cm<sup>2</sup> alanı kapsayacak şekilde traş edildi. Hayvanların tüyleri alınarak radyasyondan daha çok etkilenmeleri sağlandı. Tıraşlama işlemi çalışmanın başlamasından bir gün önce yapıldı ve bunu takiben çalışmanın devam ettiği 30 gün içerisinde beş günde bir hayvanlar traşlandı. Uygulama gruplarının yanında kontrol grubu sıçanları da olası sapmaları önlemek için aynı muameleye maruz bırakılarak traşlandı.

### 3.3. ALA ve CUR'un Verilişi

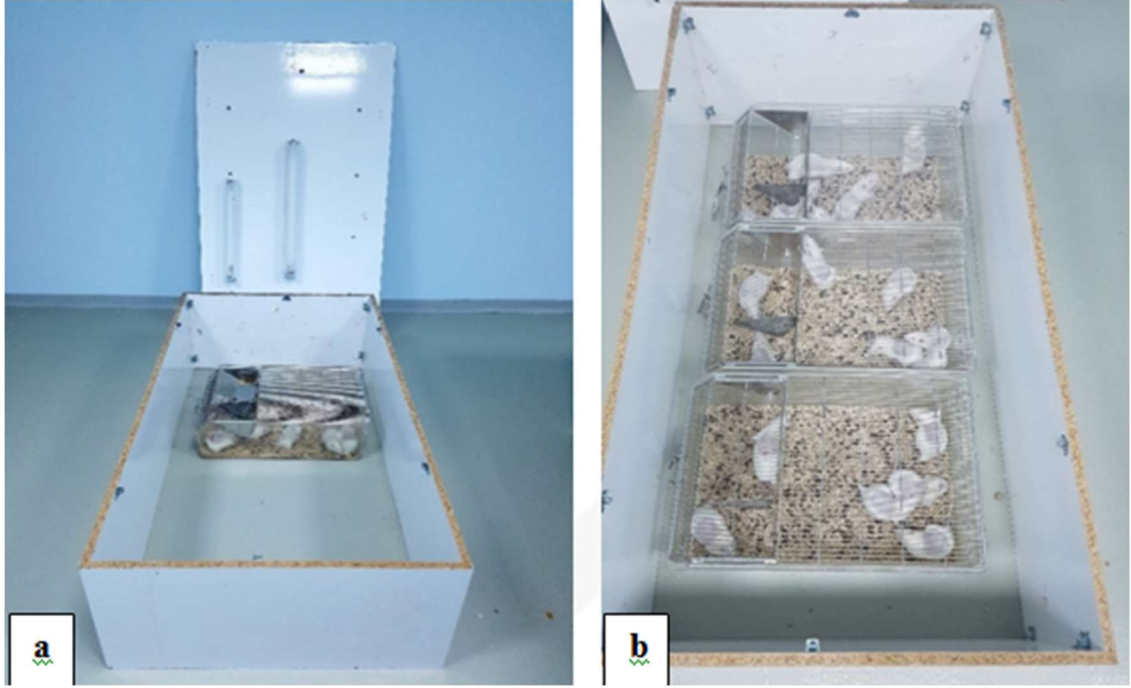
Çalışmada UVAB uygulamasından 30 dk önce; UVAB+ALA ve ALA gruplarındaki hayvanlara 100 mg/kg ALA gavaj yoluyla UVAB+CUR ve CUR gruplarındaki hayvanlara ise 100 mg/kg CUR gavaj yoluyla verildi (Şekil 5).



**Şekil 5.** Sıçanlara gavajla kimyasal verilmesi

### 3.4. UVA ve UVB'nin Uygulanması

Sıçanların içinde bulunduğu standart kafeslerin rahatlıkla sığdırılabileceği (Şekil a), 126 cm boy, 30 cm yükseklik ve 65 cm eninde büyük bir ahşap kafes ayarlandı. Bu ahşap kafesin üst kısmına UVA ( $1.25 \text{ mW/cm}^2$ ) ve UVB ( $0.22 \text{ j/cm}^2$ ) lambası monte edildi. Şekil (b) de ise kafese tamamı yerleştirilmiştir. 30 gün boyunca, günde iki saat süreyle 30 cm uzaklıktan UVAB'ye kombine olarak maruz bırakılacak ratlara uygulandı. Gerekli koruyucu önlemler alınarak deney süresince ratların genel durumları kontrol edildi (Şekil 6).



**Şekil 6.** Deney hayvanlarına UVAB ışınının uygulanması şekil a ve b ile gösterimi

### 3.5. Deney Hayvanlarına Anestezik Maddenin Verilmesi

Bütün gruplardaki hayvanlara 30. günün sonunda ALA, CUR ve UVAB uygulaması yapıldıktan 24 saat sonra her sıçan için 100 mg/kg ketamin dozu i.p olarak enjekte edilerek anestezi uygulandı (Şekil 7).



**Şekil 7.** Sıçanlara anestezi maddenin verilmesi

### **3.6. Doku Örneklerinin Alınması**

Kan dokusu örnekleri genel anestezi altında kalbin sol ventrikülünden enjektör ile (Şekil 8) alınarak EDTA'lı tüplere aktarıldı. Toplanan deri dokusunun (Şekil 9) bir kısmı çalışma alanına göre % 0.9'luk fizyolojik suda yıkama işleminden geçirilerek TAS ve TOS analizleri için laboratuvarında -80 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilirken bir kısmı ise stereolojik ve apoptotik çalışma için %10'luk tamponlu formaldehitte bekletildi. TAS ve TOS spektrofotometrik yöntemle daha sonra elde edilen doku süpernatantlarında ölçüldü.



**Şekil 8.** Deney havanlarından kan alma işlemi



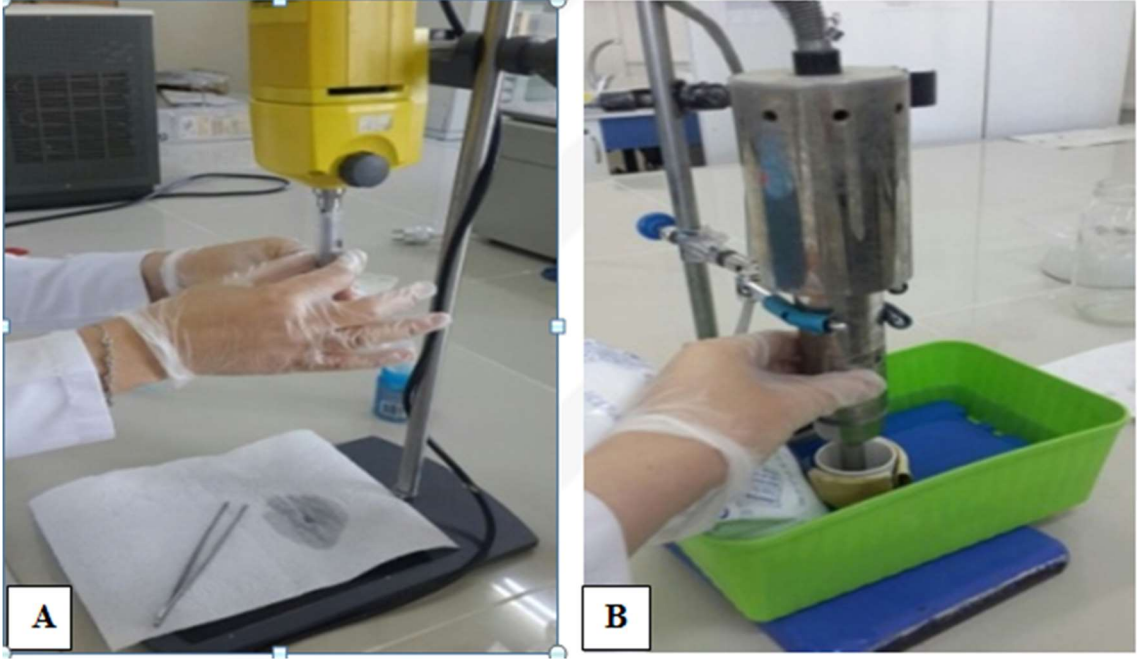
**Şekil 9.** Sıçan derisinin alınması

### **3.7. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Takibi**

Bir hafta boyunca %10 tamponlu formaldehit içerisinde kalan sıçanlara dorsal bölgeden yapılan kesi ile 5x5 mm ölçülerinde deri çıkarıldı. Alınan deri dokusu plastik kasetlere alındı ve 24 saat akan suyun altında bekletildi. Daha sonra otomatik doku takip cihazına alınarak dokuların takibi sağlandı. Bu işlemlerden sonra dokular parafin içerisine gömülerek ışık mikroskobu için kesit alınacak hale getirildi.

### **3.8. Doku Homejenatının Hazırlanması**

Derin dondurucuda bekletilen deri dokusu örneklerinden yaklaşık 0.5 mg/0.1 gr doku alınarak üzerine 1900 µl soğuk fosfat tamponu (PBS) ilave edildi. Elde edilen karışım soğuk tutulmak kaydıyla yaklaşık 1 dakika mekanik Şekil (A) daha sonra 30 saniye ultrasonik homojenizatörde Şekil (B) homojenize edildi (Şekil 10). Elde edilen homojenatlar uygun deney tüpleri içerisinde soğutmalı santrifüjde 6000 rpm'de +4°C sıcaklıkta 30 dk santrifüj edildi. Daha sonra elde edilen süpernatantlar spektrofotometrik analizler için kullanıldı.



**Şekil 10.** Doku homojenizasyonu (A: Mekanik Homojenizatör B: Ultrasonik Homojenizatör)

### 3.9. Stereolojik Çalışmalar

Stereolojik işlemlerin tümü Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanlarından alınan deri dokusu örnekleri %10'luk tamponlu formalinde tespit edildikten sonra rutin histolojik takip aşamalarından geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklar haline getirilen deri dokusundan mikrotomla 5µm'lik kesitler alındı. İlk kesit rastgele diğer kesitler ise her 100 adımda bir sistematik örnekleme yapılarak alındı. Böylece her doku bloğundan 10-15 kesit alındı. Alınan kesitler 80°C'ye ayarlı etüvün içerisinde 40 dk bekletilerek deparafinize edildi. Daha sonra aşağıdaki işlemlerden geçirildikten sonra ışık mikroskobunda incelendi.

1. Üç ksilen serisinden 15'er dakika
2. Üç alkol serisinden 10'ar dakika
3. Hematoksilen boyasından 20 saniye bekletildi
4. Boya geçene kadar musluk suyunun altında bekletildi
5. Eozin boyasında 10 saniye bekletilerek dokunun boyanması sağlandı.



6. Suda bekletilerek dokunun boyadan temizlenmesi sağlandı. Kesitler kurutulduktan sonra entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı.

Cavalieri metodu uygulanarak deri tabakalarının hacimleri ayrı ayrı hesaplandı. Burada noktalı alan ölçüm cetveli uygulandı. Alanlara denk gelen noktalar sayıldı. Bir noktanın kapladığı alan, toplam nokta sayısı ve kesit kalınlığı ile çarpılarak hacim hesaplandı.

$$V = \sum P \times t$$

V: Hacim,  $\sum P$ ; Toplam nokta sayısı, t: Kesit kalınlığı

### 3.10. TAS, TOS ve OSİ Analizi

TAS ve TOS ölçümü için TAS ölçüm kiti (Rel Assay Diagnostics LOT:AS17078A, Gaziantep/ Türkiye), TOS ölçüm kiti (Rel Assay Diagnostics LOT:RL0024, Gaziantep/ Türkiye) kullanılmıştır.

TAS, spektrofotometre cihazında 660 nm'de ölçüm yapılmıştır. Standart yöntem olan Trolox ile reaksiyon hızı kalibre edilmektedir. Birimi Trolox Equivalent/L'dir (Erel, 2004). Çalışmamızdaki TAS analizi bu şekilde yapılmıştır.

TOS, (Erel, 2005) yaptığı çalışmadaki gibi spektrofotometre cihazında 530 nm'de ölçüm yapılmıştır ve birimi  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L'dir.

OSİ, TOS'un TAS'a oranı olarak değerlendirildi. OSİ birimi AU (Arbitrary Unit) olarak belirtildi (Kösecik ve ark., 2005).

### 3.11. Apoptozis

Deneyde her hayvana ait 5  $\mu\text{m}$  kalınlığında TUNEL boyama için deri dokusu örneklerinden birer kesit alındı. Alınan parafin kesitler benmariye yani 35–40 °C sıcaklıktaki su banyosuna kıvrılmayacak şekilde bırakıldı. Ardından doku kesitleri su banyosunda lisenli lam yardımıyla alındı. Bu doku kesitleri 60 dk 58°C'lik etüvde bekletildi. Sonrasında dokulardan parafini tamamen uzaklaştırmak amacıyla ksilen ve alkol serilerden geçirilerek rehidrasyon işlemi yapıldı ve ardından prosedür uygulandı.

### 3.11.1. TUNEL boyama protokolü

TUNEL için In Situ Cell Death Detection Kit Roche Diagnostics kiti kullanıldı. Terminal deoksinükleotidil transferase (TdT) enzimini, biyotinlenmiş nükleotid kullanarak DNA'nın 3'-OH ucuna bağlanır. Sonra bu biyotinlenmiş nükleotidlere işaretlenmiş streptavidin bağlanır. Fragmente nükleuslar bu prosedüre göre koyu kahverengi boyanır. Bu yöntem terminal uçtan DNA kırığının antikor ile işaret konulması esasına dayanır. Uygulanan protokolde preparatlara rehidrasyon işlemi uygulandıktan sonra;

- 2x3 dk PBS'de yıkama yapılır
- Oda sıcaklığında %0,1'lik Proteinaz K (Roche) damlatıldıktan sonra 30 dk inkübasyon
- Tekrar 2x5 dk PBS'de yıkama
- %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' da 15 dk oda ısısında bekletilir
- PBS'de yıkama 2x5 dk
- Terminal Deoksi Transferaz (TdT) reaksiyon karışımı oda sıcaklığında damlatılarak 60 dk bekletilir
- Negatif kontrollerde ise TdT enzim içermeyen solüsyondan damlatma
- PBS'de 2x5 dk yıkama
- Florason mikroskopta isteğe bağlı ön değerlendirme yapılabilir.
- Her preparata 37 °C'de 30 dk bekleyecek şekilde converter-POD solüsyonu ekleme
- PBS'de yıkama 2x5 dk
- Kromojeni aminoethyl carbasole (AEC) damlatılır renk reaksiyonu için 5 dk bekletilir
- Preparatlar yıkanır 3x3 dk PBS'de
- Lamların üzerine Light Green boyası damlatılır zemin boyaması yapılması için 5-10 dk bekletilir.
- PBS' den 3x3 dk son yıkama yapılır.
- Su bazlı yapıştırıcı (Aqueous Mount- Scytek Laboratories, LOT:33474) ile kapatma işlemi yapılır ve ışık mikroskopunda incelenir.

Çalışmamızdaki sürekli ölçümler için tanımlayıcı istatistikler; medyan, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak ifade edilmiştir. Ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi hesaplanmış ve ardından anlamlı bulunan farklı grupları belirlemede, Post Hoc (çoklu karşılaştırma) olarak Bonferroni testi kullanılmıştır. TAS, TOS ve OSİ için Anova one-way testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (a ve b) 0.05 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.



## 4. BULGULAR

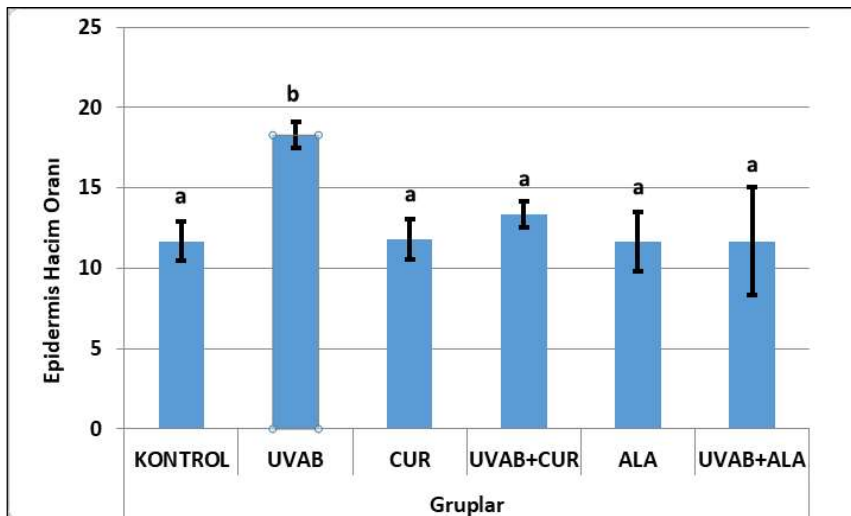
### 4.1. Stereolojik Bulgular

Dorsal sıçan sırt derilerine ait deri örnekleri tabakalarının toplam hacim oranları Cavalieri metodu uygulanarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu (Şekil 13) ile kıyaslandığında UVAB grubuna (Şekil 14) ait sıçanların epidermis tabakasında hücre proliferasyonuna bağlı olarak hacimde anlamlı bir artış gözlenirken ( $p<0,05$ ) diğer gruplarda (Şekil 15, Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18) anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplara ait deri epidermis hacim oranları (%)

	Gruplar	Median	Mean	St. Dev.	Min.	Max.	*p
Epidermis Hacmi (%)	KONTROL	11,3	11,66a	1,21	10,26	13,47	.001
	UVAB	18,33	18,29b	0,84	17,07	19,53	
	CUR	12,12	11,80a	1,24	9,38	12,95	
	UVAB+CUR	13,21	13,33a	0,81	12,47	14,80	
	ALA	11,33	11,66a	1,84	9,73	14,61	
	UVAB+ALA	10,34	11,68a	3,38	9,44	17,64	

\*Kruskal-Wallis Test a,b: Farklı grupları gösterir (Duncan Post Hoc Tests. Epidermisin dermise göre yüzdelik oranı şeklinde hesaplanmıştır.



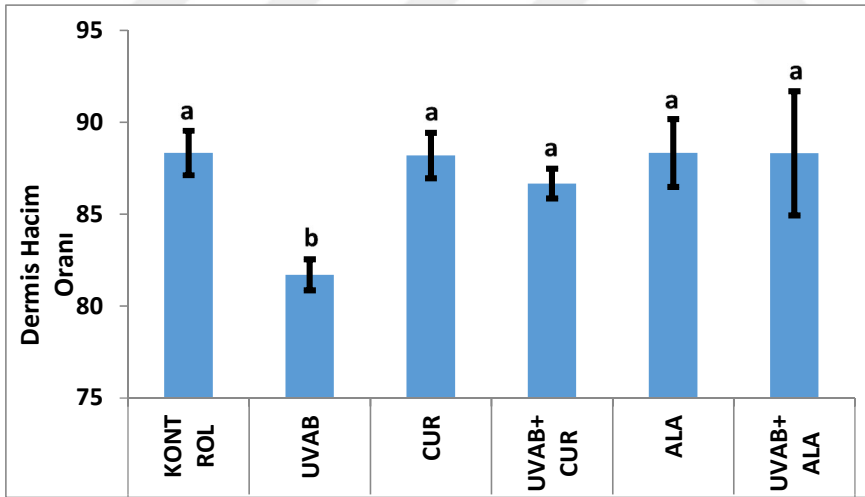
**Şekil 11.** Deri dokusunun epidermis hacim oranı grafiği

UVAB grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deri dermis tabakasının hacmi anlamlı derecede azalırken diğer gruplarda anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Gruplara ait deri dermis hacim oranları (%)

	Gruplar	Median	Mean	St. Dev.	Min.	Max.	*p
Dermis Hacmi (%)	KONTROL	88,11	88,33a	1,21	86,53	89,74	.001
	UVAB	81,67	81,70b	0,84	80,47	82,93	
	CUR	87,88	88,19a	1,24	87,05	90,67	
	UVAB+CUR	86,78	86,66a	0,81	85,20	87,53	
	ALA	88,68	88,33a	1,85	85,39	90,27	
	UVAB+ALA	89,66	88,31a	3,38	82,36	96,56	

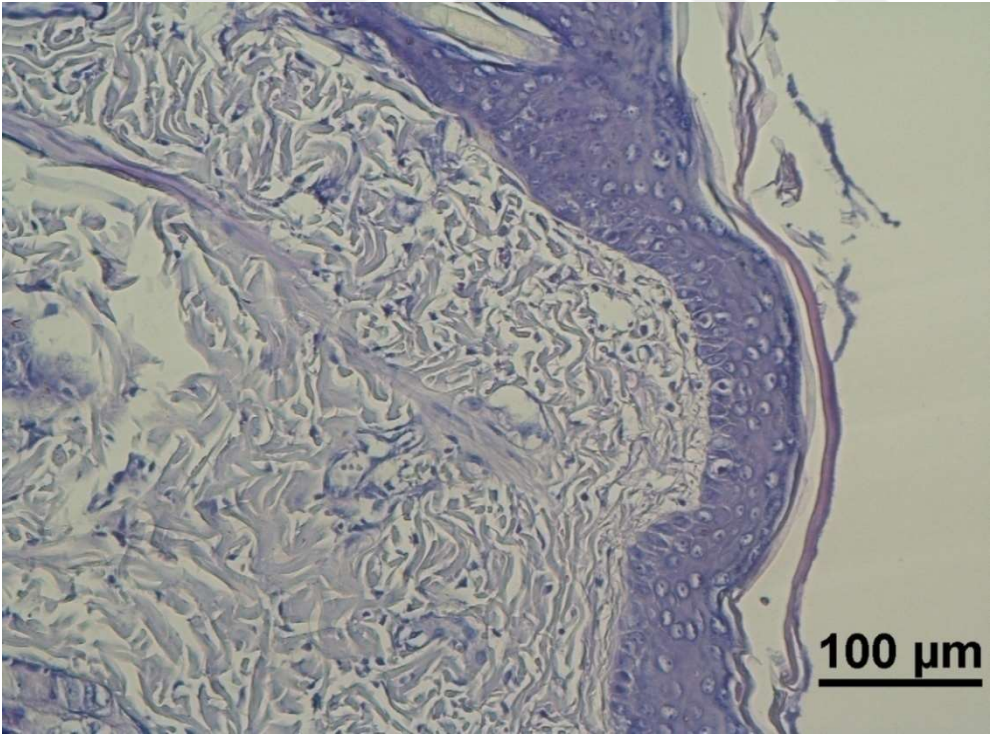
\*Kruskal-Wallis Test a,b: Farklı grupları gösterir (Duncan Post Hoc Tests) Epidermisin dermise göre yüzdelik oranı şeklinde hesaplanmıştır.



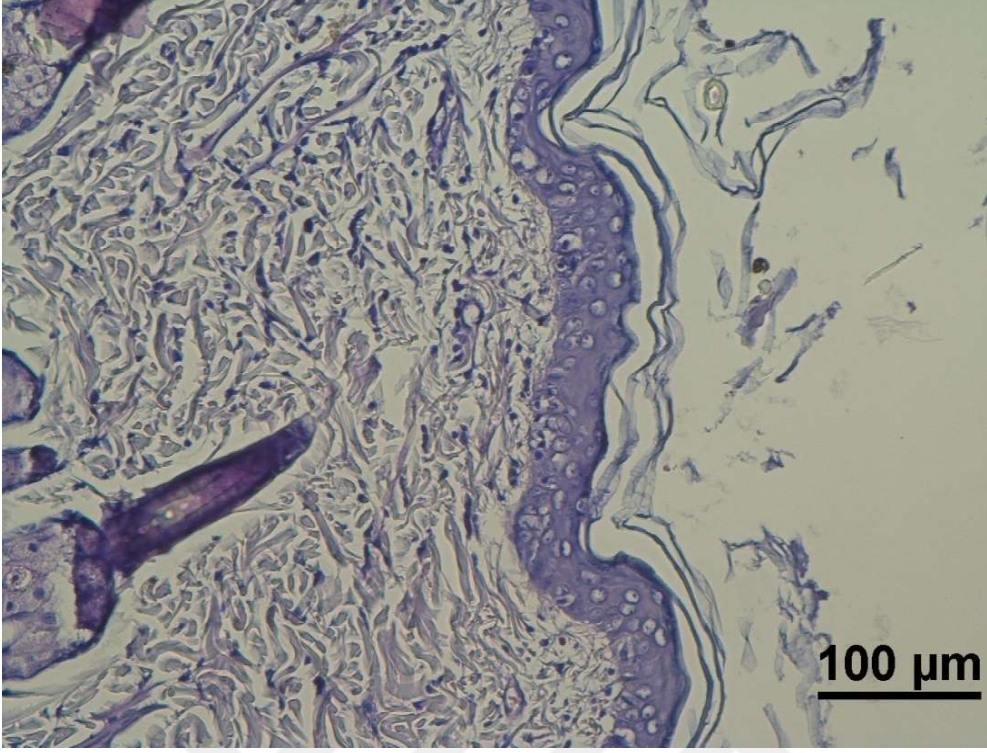
**Şekil 12.** Deri dokusunun dermis hacim oranı grafiği



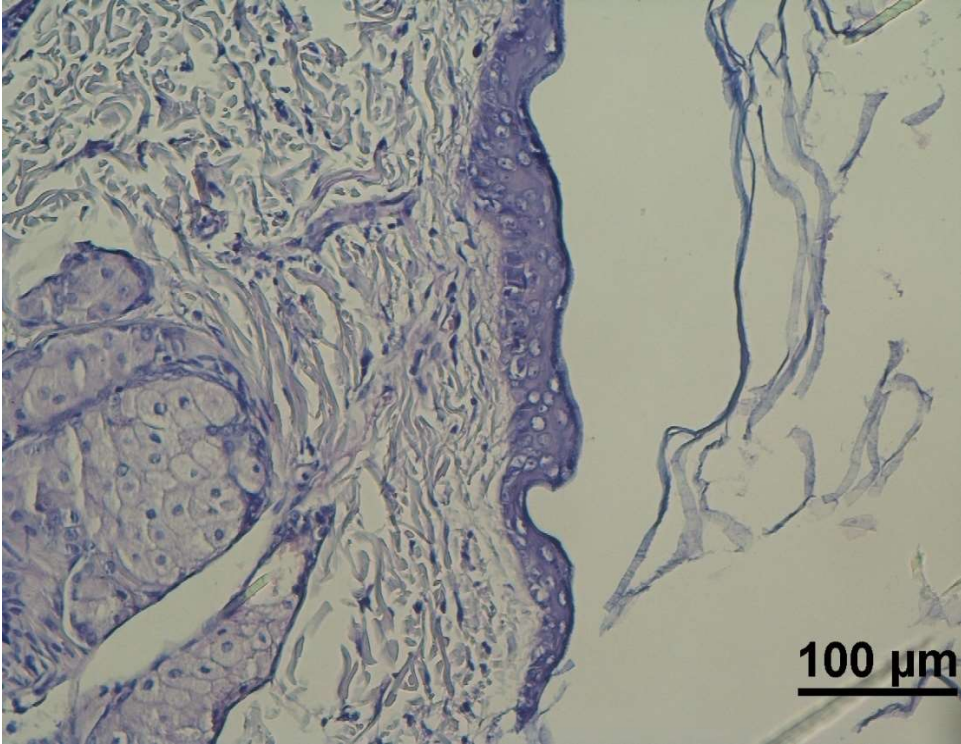
**Şekil 13.** Kontrol grubu deri dermis ve epidermis histolojik görünümü (H&E).



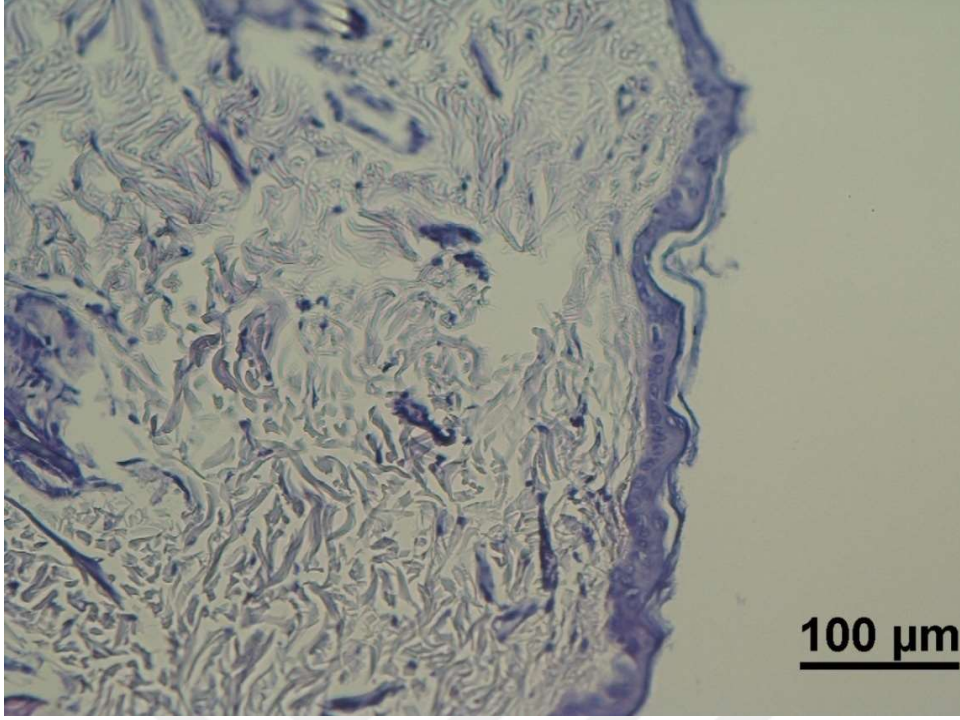
**Şekil 14.** UVAB grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü (H&E).



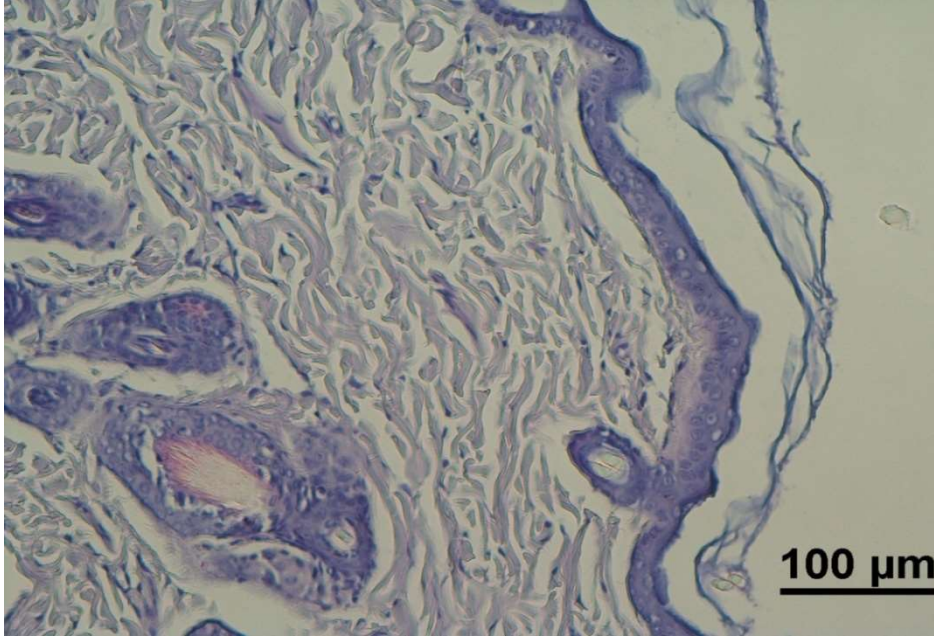
**Şekil 15.** UVAB+ALA grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü (H&E).



**Şekil 16.** UVAB+CUR grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü (H&E).



**Şekil 17.** ALA grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü (H&E).



**Şekil 18.** CUR grubu deri epidermis ve dermisin histolojik görünümü (H&E.)

Cavalieri metodu kullanılarak çalışmamızda fiziksel disektör yöntemiyle toplam dermal mast hücre sayısal yoğunluğu hesaplandı. Kontrol grubuna kıyasla (Şekil 20) UVAB uygulanan sıçanların deri dokusunda mast hücre sayısal yoğunluğunun anlamlı

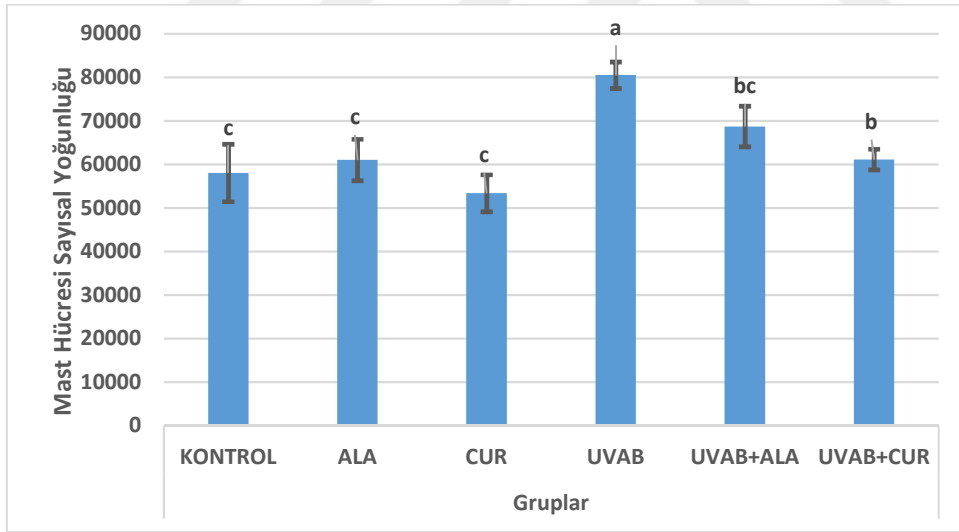


olarak arttığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Şekil 21). Tedavi gruplarında UVAB grubu ile kıyaslandığında mast hücre sayısal yoğunluğunun anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi (Şekil 22 ve Şekil 23). ALA (Şekil 24) ve CUR (Şekil 25) gruplarında mast hücre sayısal yoğunluğunun kontrol grubu ile benzerlik göstermektedir.

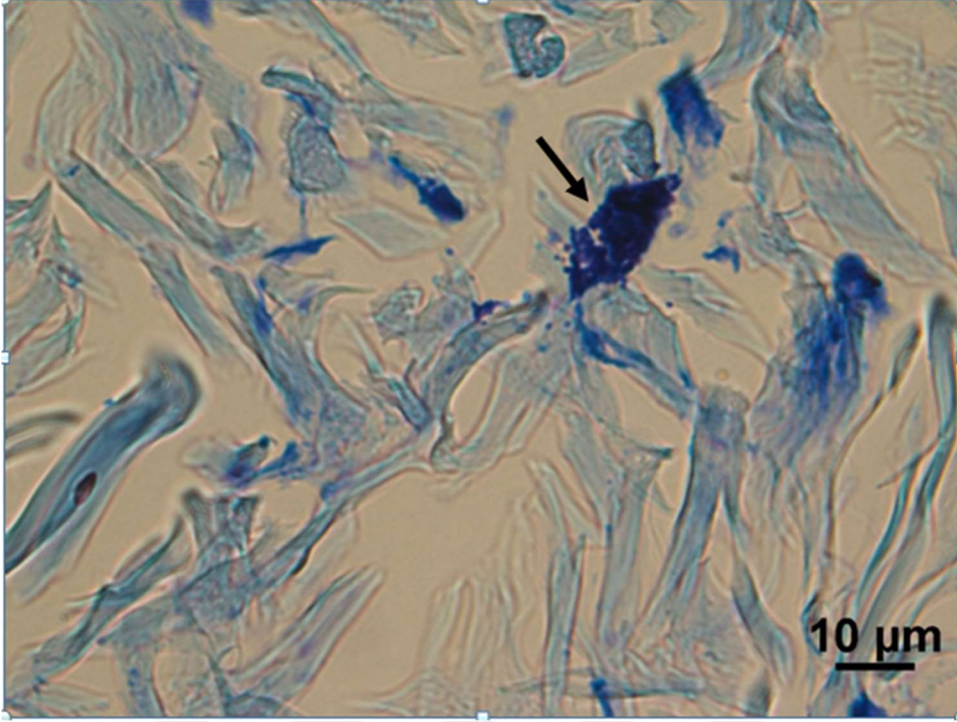
**Tablo 4.** Gruplara ait dermal mast hücreleri sayısal yoğunluk sonuçları

	Gruplar	Median	Mean	St. Dev.	Min.	Max.	*p
Mast Hücresi Sayısal Yoğunluğu (sayı/mm <sup>3</sup> )	<b>KONTROL</b>	524,50	526,67c	38,23	82,00	90,00	.001
	<b>ALA</b>	518,00	527,43c	67,23	21,00	12,00	
	<b>CUR</b>	503,50	487,50c	47,61	11,00	41,00	
	<b>UVAB</b>	1291,00	1295,43a	87,82	174,00	412,00	
	<b>UVAB+ALA</b>	583,50	575,00bc	104,29	07,00	18,00	
	<b>UVAB+CUR</b>	624,00	628,80b	55,10	77,00	15,00	

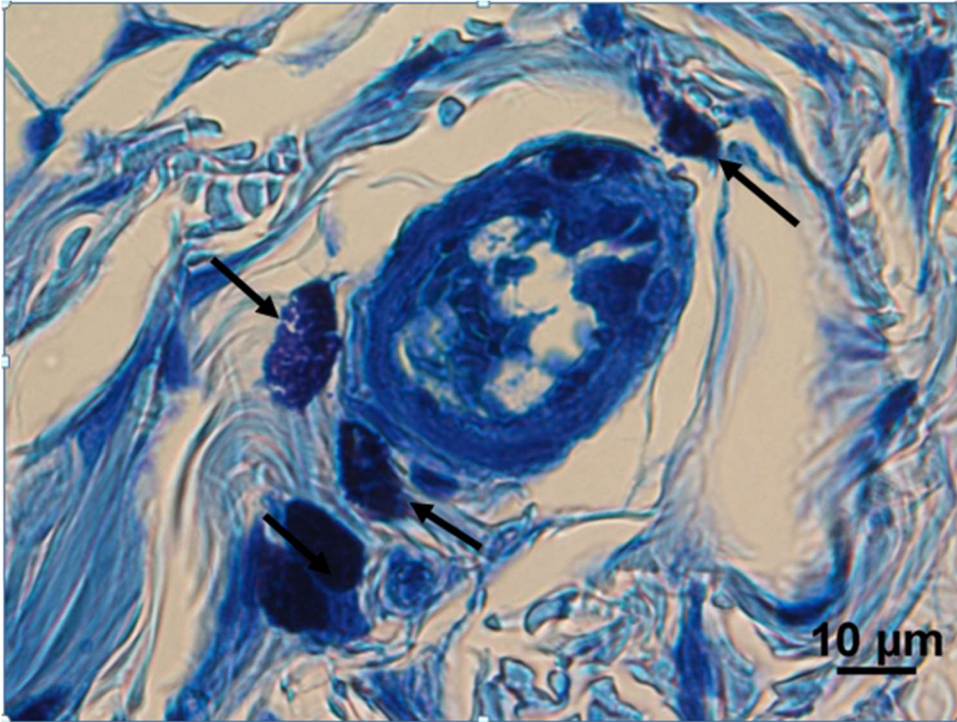
\*Kruskal-Wallis Test a,b,c: Farklı grupları gösterir.



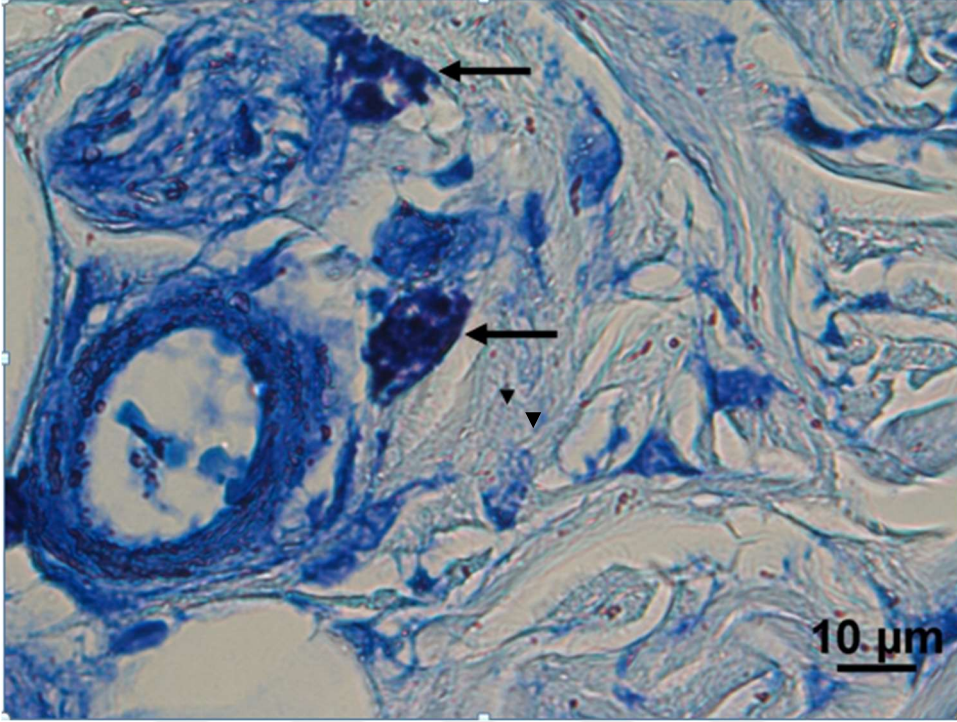
**Şekil 19.** Deri dokusu mast hücreleri sayısal yoğunluk sonuç grafiği



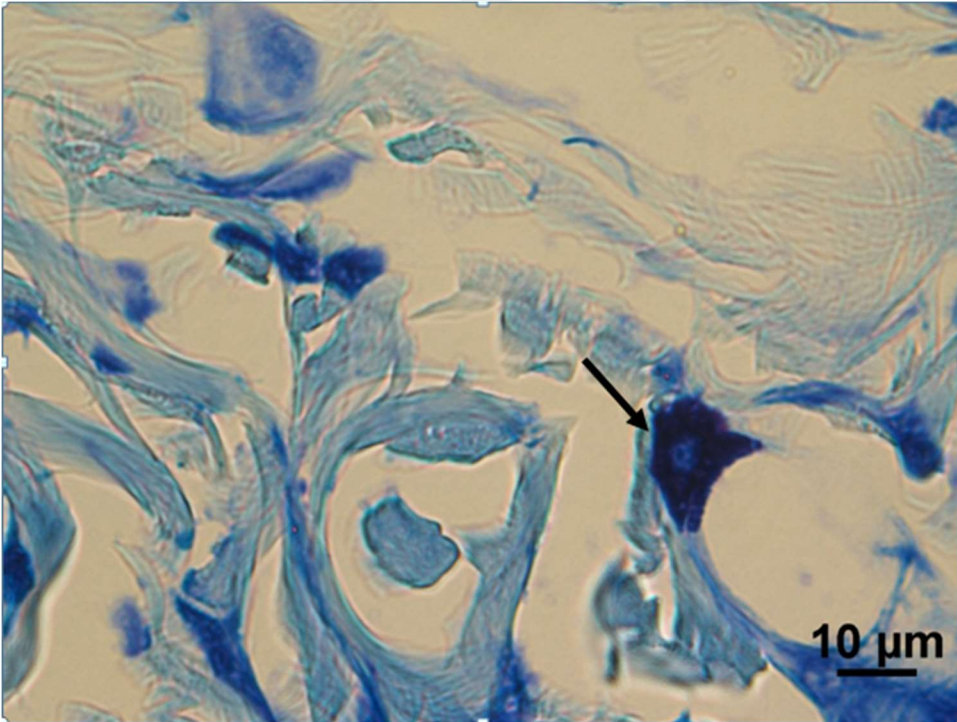
Şekil 20. Kontrol grubu sıçan derisindeki mast hücresi, ok (Toluidin mavisi)



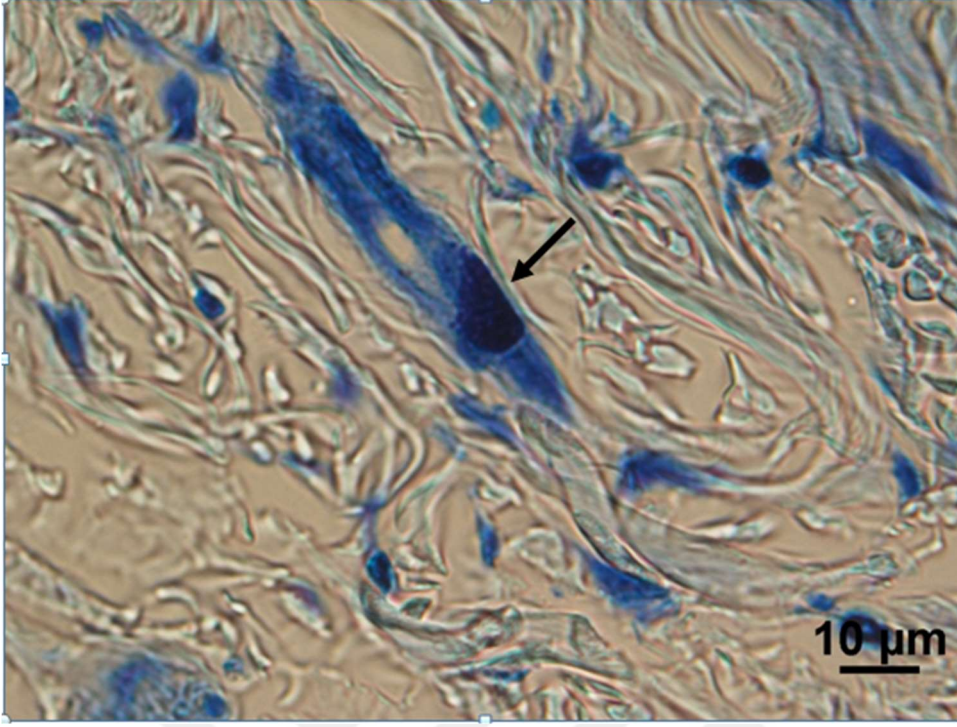
Şekil 21. Ultraviyole AB grubu sıçan derisindeki mast hücreleri, oklar (Toluidin mavisi)



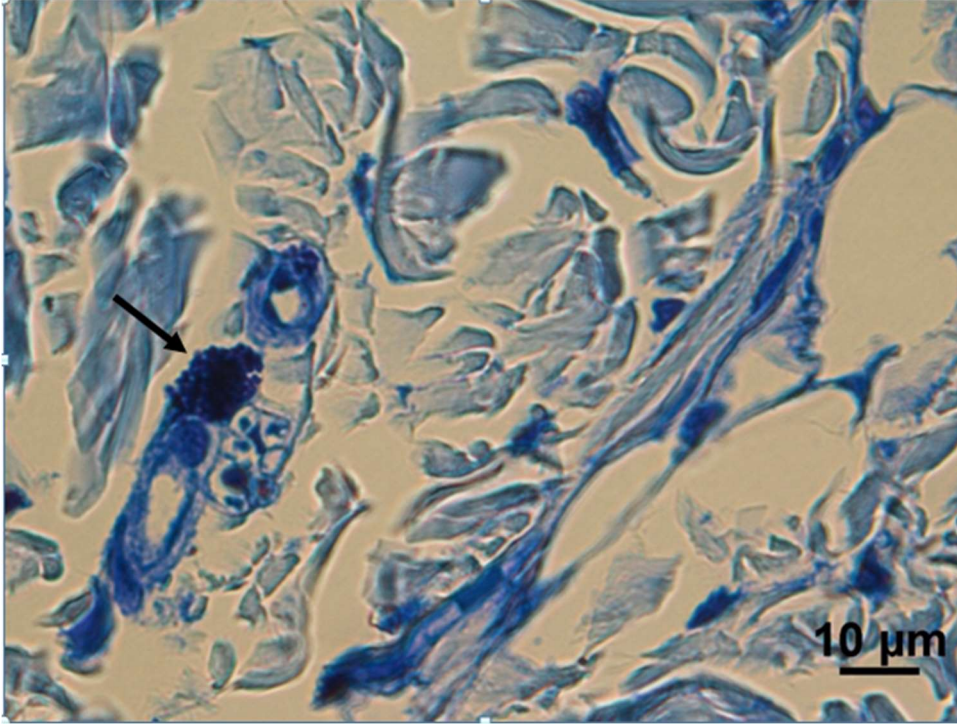
Şekil 22. UVAB+ALA grubu sıçan derisindeki mast hücreleri, oklar (Toluidin mavisi)



Şekil 23. UVAB+CUR grubu sıçan derisindeki mast hücresi, ok (Toluidin mavisi)



Şekil 24. ALA grubu sıçan derisindeki mast hücresi, ok (Toluidin mavisi)



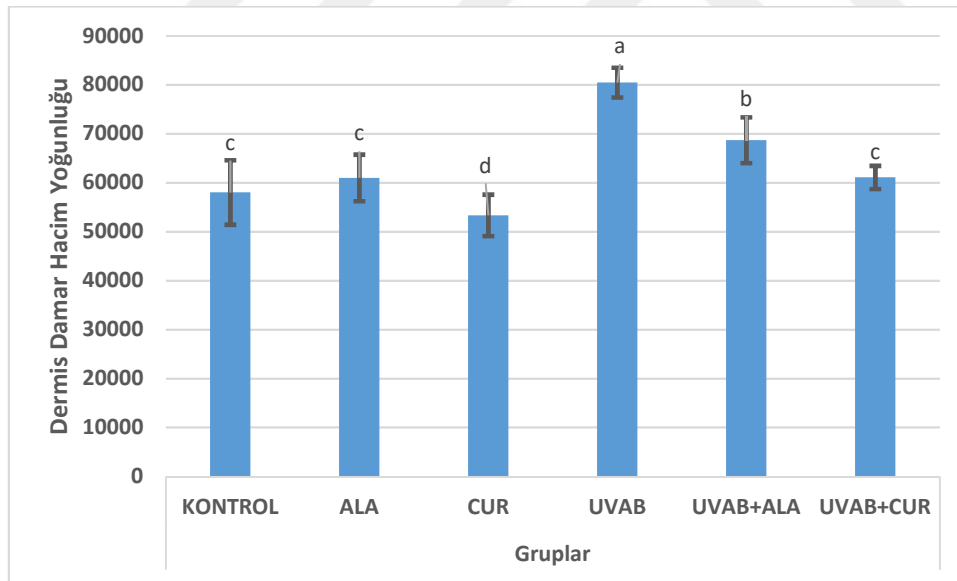
Şekil 25. CUR grubu sıçan derisindeki mast hücresi, ok (Toluidin mavisi)

Stereolojik yöntemler uygulanarak deri dermal damar hacim yoğunluğu hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında UVAB grubunda dermal damar yoğunluğunun anlamlı derecede arttığı, UVAB+CUR ve UVAB+ALA grupları UVAB ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 26, Tablo 5).

**Tablo 5.** Dermal damar yoğunluk sonuçları

	Grup	Mean	Medyan	SS	Min.	Max.	*p
Dermis Damar. Hac.Yoğ. ( $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ )	Kontrol	58016,5c	56833,5	6591,8	49587	67125	0,001
	ALA	60999,5c	60593	4761,6	55325	68157	
	CUR	53359,3d	53012	4236,5	47998	60241	
	UVAB	80475,7a	80124	3036	76217	84254	
	UVAB+ALA	68699,4b	70025	4669,6	61025	73269	
	UVAB+CUR	61104,7c	60735	2369,9	58301	64014	

\*Kruskal-Wallis Test a,b,c: Farklı grupları gösterir.



**Şekil 26.** Dermal damar yoğunluğu sonuç grafiği

#### 4.2. Apoptotik Bulgular (TUNEL)

Apoptotik hücrelerde DNA zincir kırıklarını tespit edip görüntülemek için TUNEL (TdT-mediated UTP nickendla beling) tekniği kullanılır. Oluşan DNA zincir

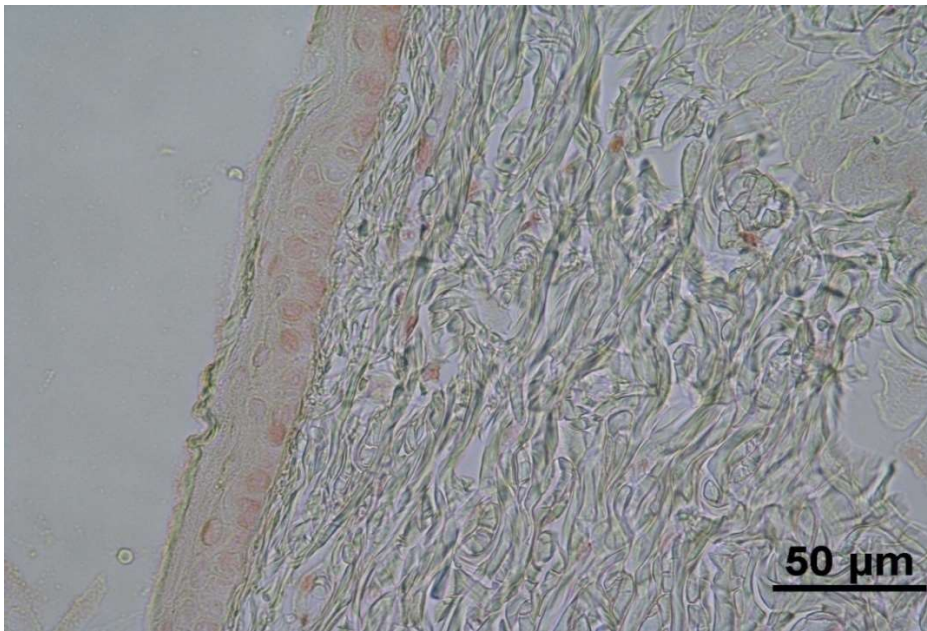
kırıkları, serbest 3'-OH terminallerinin modifiye edilmiş nükleotidlerle enzimatik olarak işaretlenmesi ile belirlenir (Walker ve Quirke, 2001).

Gruplar; K, ALA, CUR, UVAB, UVAB+ALA ve UVAB+CUR olarak adlandırılmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6.** TUNEL bulguları tablosu

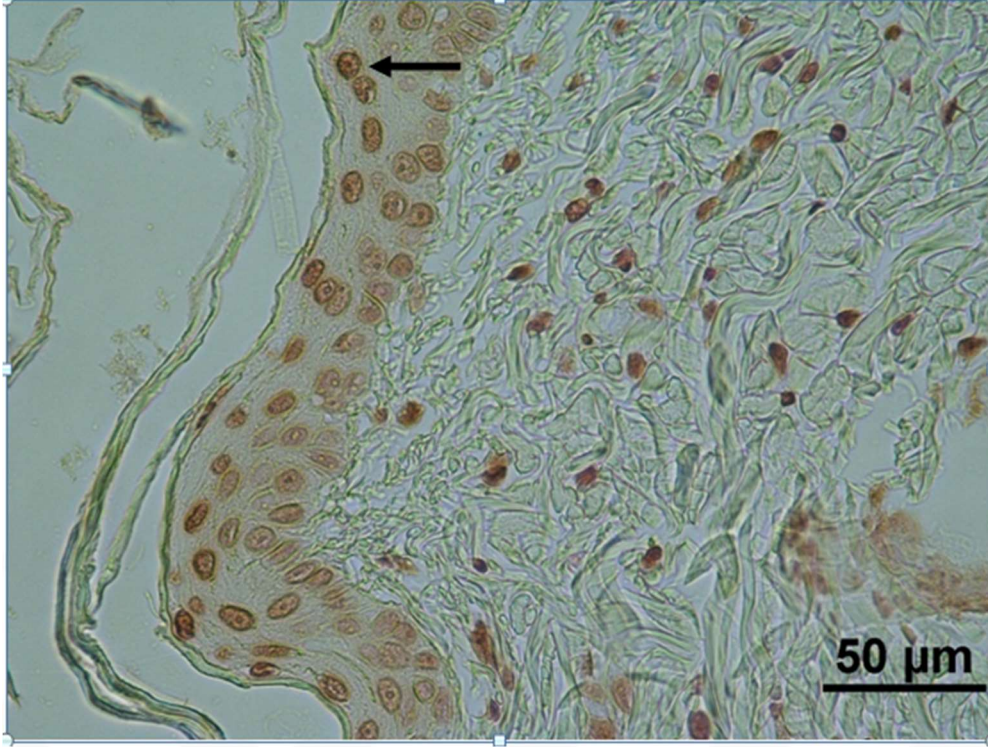
GRUPLAR	TUNEL POZİTİF HÜCRE YOĞUNLUĞU
Kontrol	–
ALA	–
CUR	–
UVAB	+++
UVAB+ALA	+
UVAB+CUR	+

Kontrol grubu: Genel olarak epidermiste TUNEL pozitif hücelere rastlanmamıştır (Şekil 27).

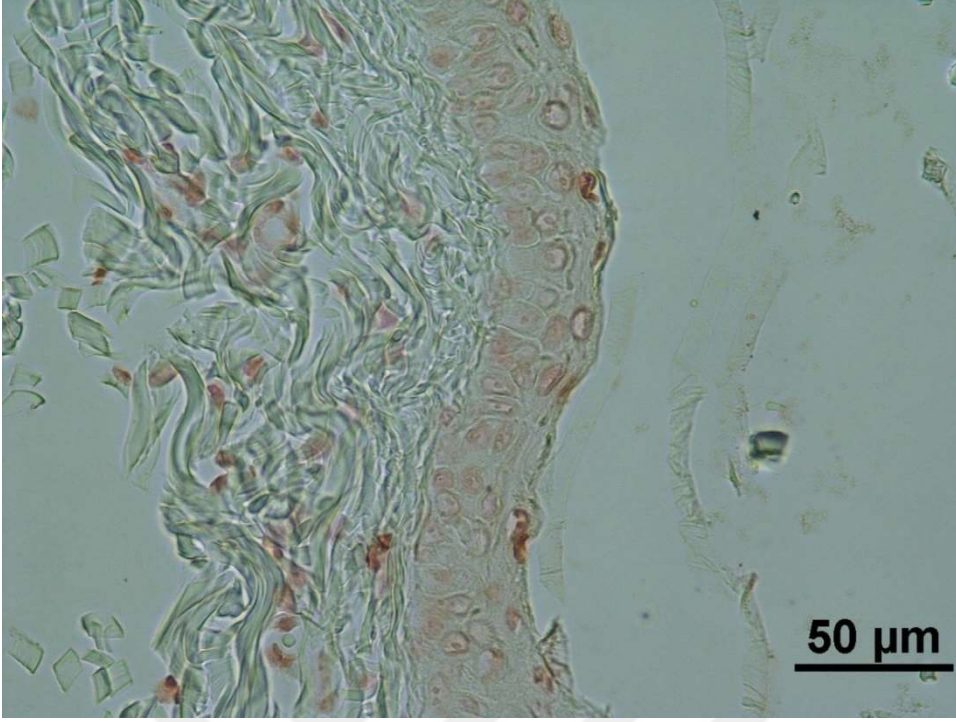


**Şekil 27.** Kontrol grubu deri TUNEL boyama

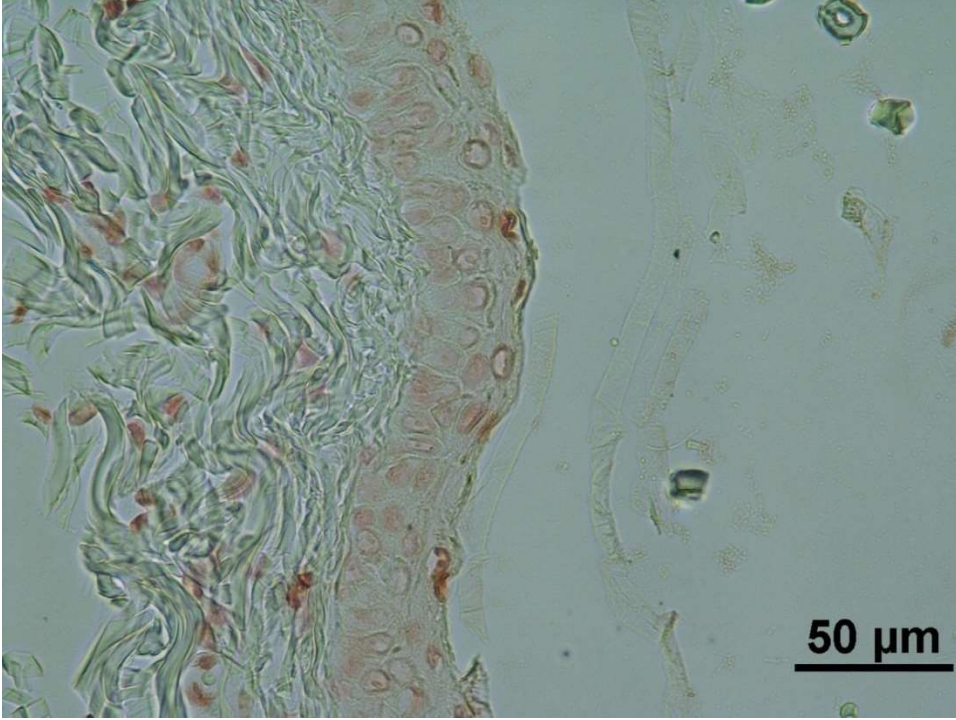
UVAB grubu: Epidermiste yüksek düzeyde TUNEL pozitiflikler görüldü. Aynı zamanda kıl folikül epitellerinde ve dermiste çok sayıda TUNEL pozitif hücreler gözlemlendi. UVAB, UVAB+ALA ve UVAB+CUR ile karşılaştırıldığında epidermisteki TUNEL pozitif hücre daha yoğun bulunmaktadır (Şekil 28).



**Şekil 28.** UVAB grubu deri TUNEL boyama, kahverengi boyanan apoptotik hücre, ok UVAB+ALA ve UVAB+CUR gruplarına ait epidermiste hafif düzeyde TUNEL pozitif reaksiyon veren hücreler gözlemlendi (Şekil 29, Şekil 30).



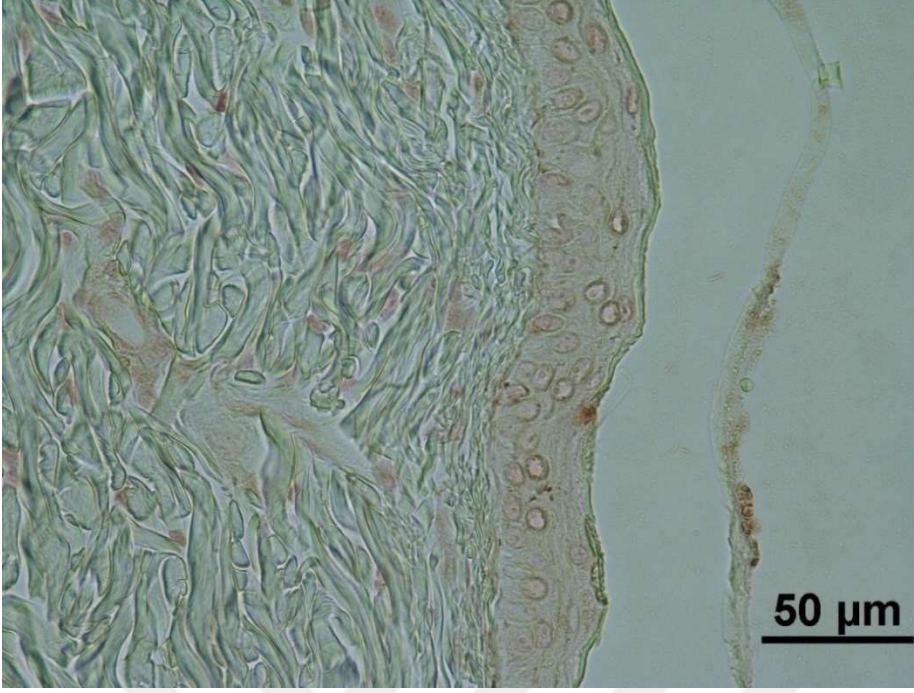
**Şekil 29.** UVAB+ALA grubu deri TUNEL boyama



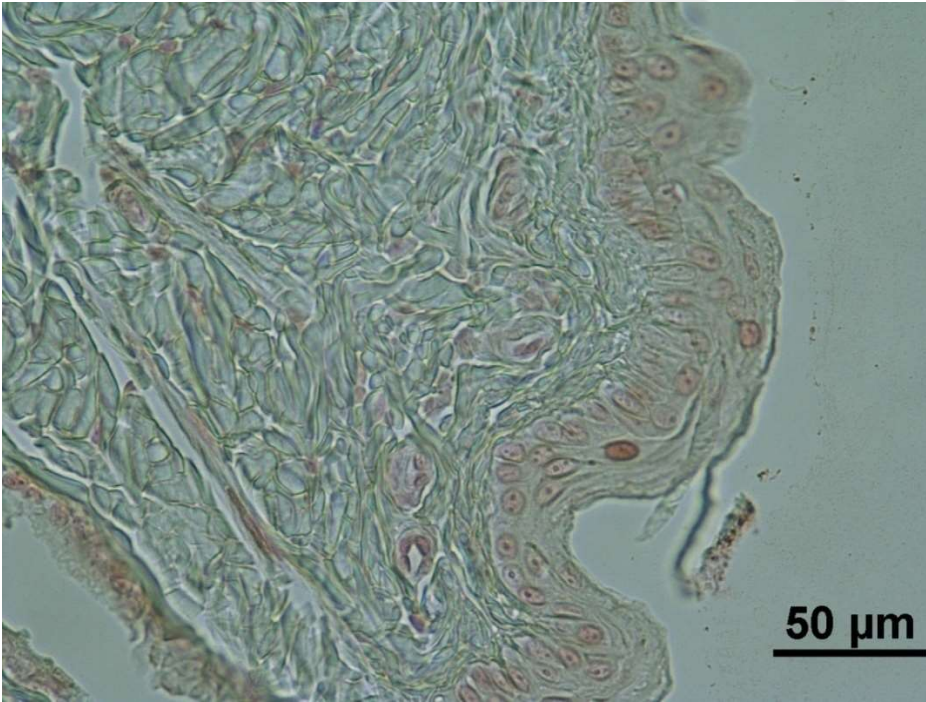
**Şekil 30.** UVAB+CUR grubu deri TUNEL boyama

ALA ve CUR gruplarının deri epidermis tabakasında kontrol grubuna yakın boyama özellikleri gözlemlendi (Şekil 31, Şekil 32 ).





Şekil 31. ALA grubu deri TUNEL boyama



Şekil 32. CUR grubu deri TUNEL boyama

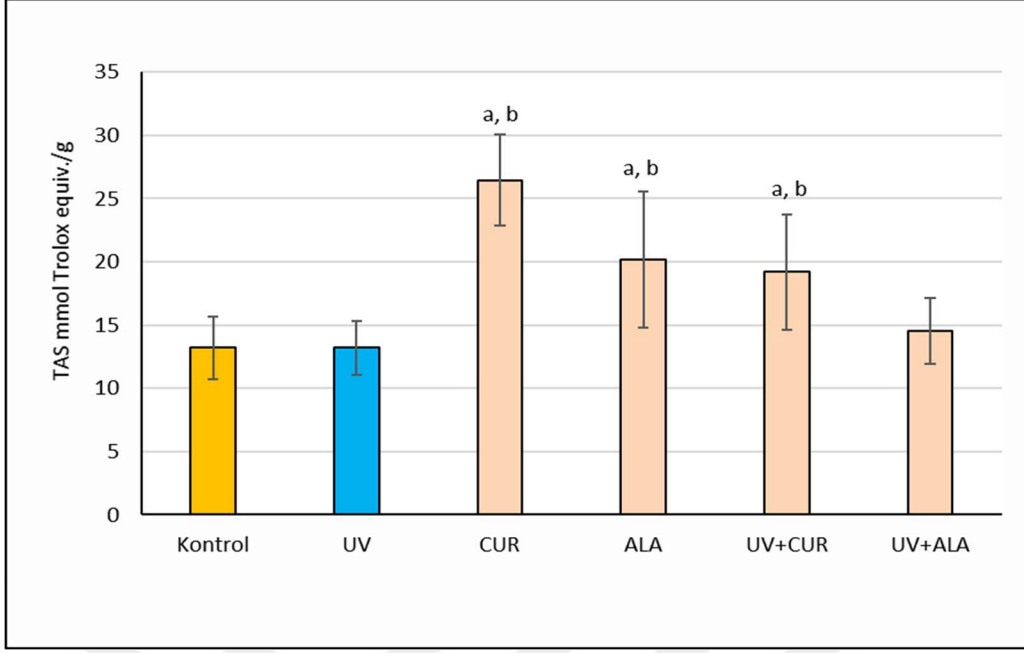
### 4.3. Oksidatif Bulgular

Deri dokusunda oksidatif parametreler *invivo* olarak çalışılmıştır. Kontrol grubu ile UVAB grubu karşılaştırıldığında derideki TAS değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, UVAB grubuna kıyasla CUR, ALA ve UVAB+CUR gruplarında TAS değerlerinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 33, Tablo 7). Kontrol grubu ile kıyasla UVAB grubunda derideki TOS değerinde anlamlı bir artış gözlemlendi. Buna karşın UVAB grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarında TOS değerinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 34, Tablo 8). Derideki OSİ değeri ise Kontrol grubu ile kıyasla UVAB grubunda OSİ değerinde anlamlı bir artış gözlenirken, UVAB grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarında OSİ değerinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 35, Tablo 9).

**Tablo 7.** Deri dokusunda ölçülen TAS sonuçlarının istatistiksel verileri ve gruplara göre dağılımı

Gruplar	Ort.	Std. Sapma	Min.	Max.	$p$ (a)	$p$ (b)
Kontrol	13,20	2,45	11,14	18,03	1,0000	0,9940
UVAB	13,19	2,09	10,25	15,86	0,9940	1,0000
CUR	26,44	3,59	24,06	33,38	0,0001	0,0001
ALA	20,13	5,38	14,20	27,34	0,0170	0,0090
UVAB+CUR	19,18	4,53	14,35	27,24	0,0018	0,0090
UVAB+ALA	14,55	2,61	10,76	17,50	0,4000	0,3390

$p<0,05$  olduğundan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.



**Şekil 33.** Deri dokusunun TAS bulguları grafiği

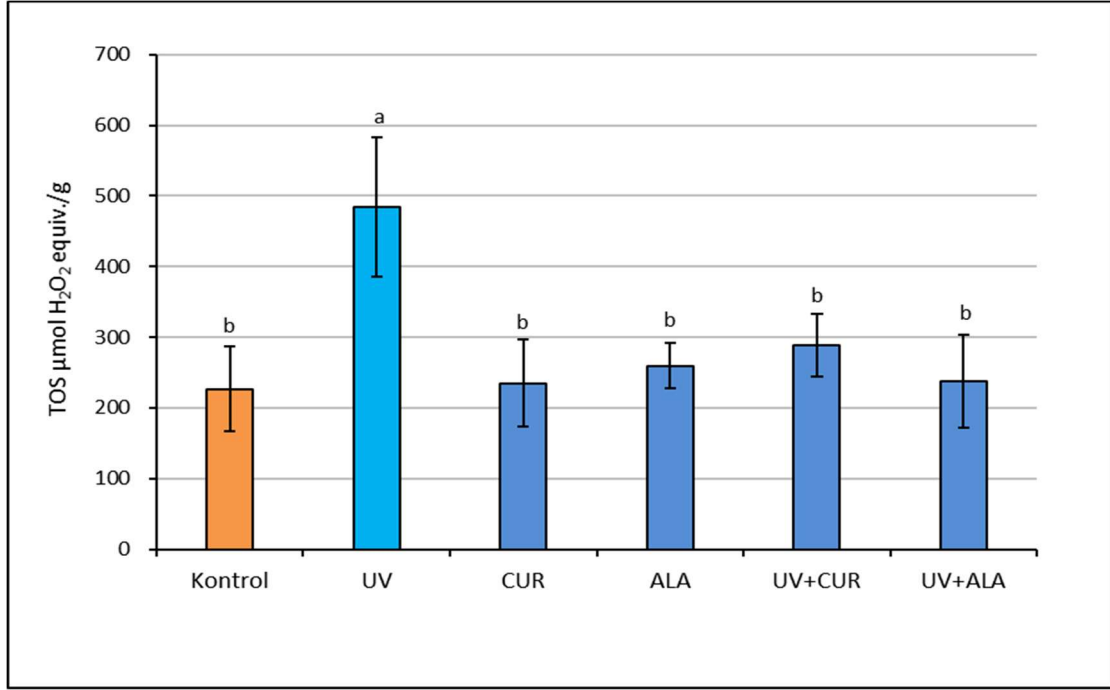
a: Kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0,05$ )

b: UV ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0,05$ )

**Tablo 8.** Deri dokusunda ölçülen TOS sonuçlarının istatistiksel verileri ve gruplara göre dağılımı

Gruplar	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Max.	$p$ (a)	$p$ (b)
<b>Kontrol</b>	226,95	59,65	140,00	294,00	1,0000	0,0001
<b>UVAB</b>	484,17	98,57	360,00	621,25	0,0001	1,0000
<b>CUR</b>	234,89	61,19	150,00	330,00	0,8240	0,0001
<b>ALA</b>	259,33	31,89	230,00	298,00	0,2680	0,0001
<b>UVAB+CUR</b>	288,29	44,65	208,06	330,00	0,0710	0,0001
<b>UVAB+ALA</b>	237,20	65,80	156,00	340,00	0,7920	0,0001

$p < 0.05$  olduğundan farklı harfi alan gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık vardır.



**Şekil 34.** Deri dokusunun TOS bulguları grafiği

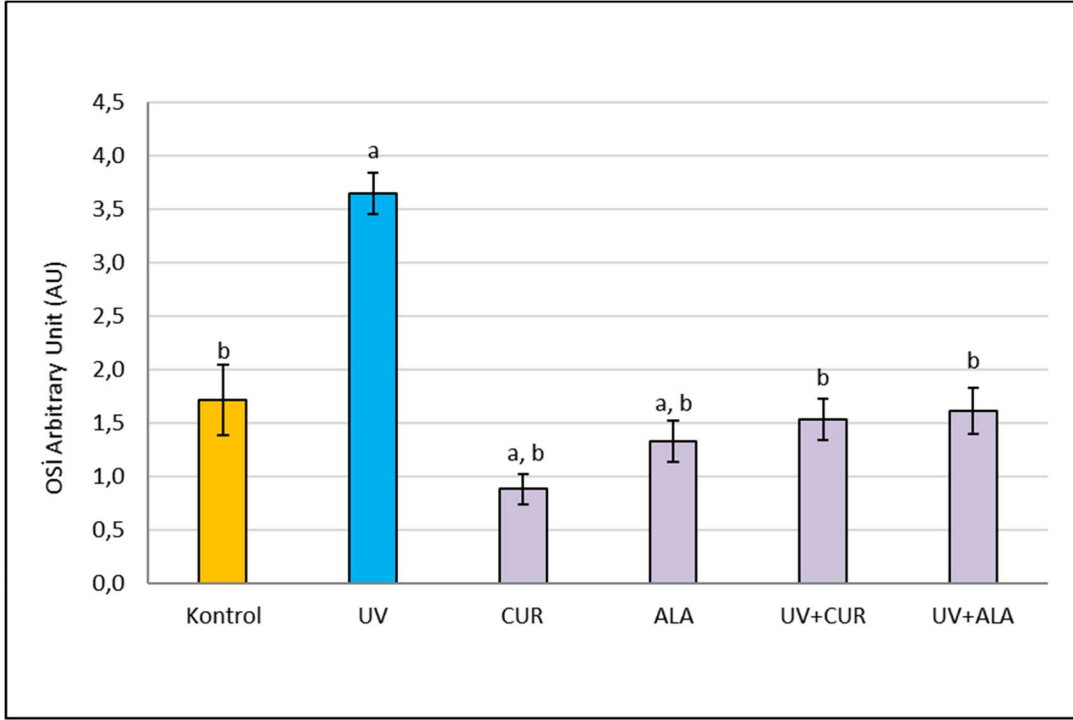
a: Kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0.05$ )

b: UV ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0.05$ )

**Tablo 9.** Deri dokusunda ölçülen OSİ sonuçlarının istatistiksel verileri ve gruplara göre dağılımı

Gruplar	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Max.	$p$ (a)	$p$ (b)
<b>Kontrol</b>	1,71	0,33	1,26	2,26	1,0000	0,0001
<b>UVAB</b>	3,65	0,19	3,38	3,92	0,0001	1,0000
<b>CUR</b>	0,88	0,14	0,62	1,00	0,0001	0,0001
<b>ALA</b>	1,33	0,19	1,09	1,62	0,0330	0,0001
<b>UVAB+CUR</b>	1,53	0,20	1,21	1,78	0,2600	0,0001
<b>UVAB+ALA</b>	1,61	0,21	1,41	1,94	0,5730	0,0001

$p < 0.05$  farklı harfi alan gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık vardır.



**Şekil 35.** Deri dokusunun OSİ bulguları gafiği

a: Kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0.05$ )

b: UV ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0.05$ )

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Güneş yaşamı sürdürmeyi sağlayan en önemli hayat kaynaklarından biridir. Aynı zamanda pozitif yönde psikolojik durumu etkilemek, melanin yapımını deride uyarmak, vitamin D sentezinde ve görme fonksiyonunda önemli rol almak, antiseptik özelliğe sahip olmak, ısıyı sağlamak gibi pek çok faydası mevcuttur. Buna rağmen fotoyaşlanma, deri kanserleri ve foto dermatozlar gibi bazı zararları da vardır (Slevin, 2014).

Son yıllarda ozon tabakasının incilmesiyle güneşten dünyaya ulaşan UV miktarı artmıştır. Teknoloji ile hayatımızın her alanına giren cihazların UV yayması ve yanlış güneşlenme alışkanlığı, bronzlaşma amacı ile uzun süre güneş teması insanların yoğun olarak UV'ye maruz kalmasına neden olmuş (Mutlu ve ark., 2003; Akkaya ve Erturan, 2004; Battie ve Verschoore, 2012).

Deri ise insan vücudunda, güneş ışığındaki UVA'ya maruz kalan ilk bölgedir. Diğer organlar da kan dolaşımı yoluyla etkilenmektedir. Sevin ve ark. (2007), son zamanlarda yapılan çalışmaların UVA'nın en az UVB kadar karsinojenik ve mutajenik olduğunu bildirmektedir. Tümör oluşumuna neden olan UVA, UVB'nin tümör indüksiyonunda gereksinim duyduğu enerjiden daha fazlasına ihtiyaç duyar. UVA'nın deri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarda UVA'nın güneş yanığını ve dermoepidermal aktiviteyi artırdığını göstermişlerdir (Sevin ve ark., 2007).

Güneş ışınlarının ve özellikle ultraviyole maruziyeti deri kanseri oluşumunda önemli etkiye sahiptir (Battie ve Verschoore, 2012). Kanser oluşumuna ise genlerde oluşturdukları mutasyonlar sebep olur (Mutlu ve ark., 2003; Akkaya ve Erturan, 2004). Fotoyaşlanmaya bağlı olarak histolojik, klinik ve biyokimyasal değişim nedeniyle oluşmaktadır (Berneburg ve ark., 2000). Böylece cildin güneş ışığına kronik olarak maruz kalması sonucu oluşan deri yaşlanması sebebiyle deride klinik olarak kuruluk, irregüler pigmentasyon (benekli pigmentasyon), kabalaşma, derin kırışıklık, elastoz, atrofi, benign ve malign neoplazi, likenoid keratoz gibi değişiklikler görülmektedir (Matsumura ve Ananthaswamy, 2004).

Bu durumda, insan derisi kendi yapısını ve fonksiyonlarını koruma mekanizmalarına rağmen, ilave güneş ışınlarına karşı koruma tedbirlerine ihtiyaç duyar (Boger ve ark., 1984).

ROS, UV radyasyonuna uzun süre maruz kalan deride oluşmaktadır. Bu da DNA'da, yağlar, proteinler ve karbohidratlarda oksidatif hasara yol açmaktadır. Bu hasarın sonucunda hücre morfolojisinde, metabolizmasında ve ultra yapısında zararlı değişimlere neden olmaktadır. UV'den kaynaklı oluşan serbest radikaller, hücre düzenlenme yoluyla interaksiyona girerek hücresel çoğalma, farklılaşma ve apoptoz mekanizmasını etkileyerek, deri kanseri oluşumunu tetiklemektedir (Svobodová ve ark., 2003).

Çalışmamızda deri hasarına sebep olduğu bilinen UVAB'nin zararlı etkisini ortadan kaldırmak amacıyla çeşitli antioksidan maddeleri kullanmak araştırmamızın temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda olası antioksidan etki göstermesi beklenen CUR ve ALA kullanıldı ve ALA ve CUR'un, UVAB'a maruz bırakılmış sıçanların sırt deri dokusu üzerindeki, koruyucu etkisine ait TAS, TOS ve OSİ değerleri biyokimyasal yöntemler kullanılarak belirlenmeye çalışılmıştır. Deriye ait dermis ve epidermis tabakalarına ait hacim değerleri stereolojik yöntemlerle, dermal dokuda ALA ve CUR'un antiapoptotik etkisi de TUNEL yöntemi ile incelenmiştir.

Bir çalışmada CUR, UVA'nın neden olduğu insan dermal fibroblast hasarını ve ROS artışını inhibe ettiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada UVA'nın neden olduğu fibroblastik apoptozise karşı dermal fibroblastları koruduğu gözlenmiştir. UVA'nın dermal kollajen liflerin yapısını bozduğu ve buna karşı CUR'un UVA'nın kollajen lifler üzerindeki bozucu etkisini inhibe etmiştir (Liu ve ark., 2018). Çalışmamızda uyguladığımız stereolojik yöntemlerde elde ettiğimiz bulgularda UVAB'ın deri dermis tabakasının hacmini anlamlı derecede azalttığı CUR ile tedavi edilen gruplarda ise bu etkinin inhibe edildiği gözlenmiştir. Çalışmamızın TUNEL bulgularına bakıldığında dermal fibroblastlarda yoğun apoptotik hücrelerin olduğu CUR ile tedavi edilen gruplarda ise bu hücrelerin oldukça azaldığı gözlenmiştir böylece CUR'un dermal fibroblastik apoptozisi inhibe ettiği ve UVAB'nin artırmış olduğu TOS seviyesi CUR tarafından anlamlı derece azaltılarak Liu ve ark. (2018) çalışması ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Derinin UV'ye maruz bırakılması sonucu epidermiste kalınlaşma olmaktadır (Ishii ve ark., 1997; Takema ve Imokawa, 1998; Winter ve ark., 2001; Gonzales, 2008; Jeon ve ark., 2009; Svobodová ve Vostalová, 2010). Çalışmamızda UVAB'ın zararlı etkilerine karşı epidermis tabakasının vermiş olduğu adaptasyon tepkisine karşı keratinositlerde görülen proliferasyonun CUR ve ALA uygulanan tedavi gruplarında azalması bu iki maddenin UVAB'ın zararlı etkilerini inhibe ettiğini göstermektedir.

Ayrıca CUR yaygın olarak cilt yara iyileşmesinde ve sindirim sistemi hastalıklarında kullanılmıştır. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan, antikarsinojenik, antimutojenik, antimetastatik, angiogenez artırıcı ve nöroprotektif pek çok özelliği bulunmaktadır. Doz aşımında toksik etki göstermeyen bir maddedir (Azuine ve ark., 1992; Brovet ve ark., 1995; Shukla ve ark., 1997; Negi ve ark., 1999; Zhang ve ark., 1999; Sharma, 2002; Aggarwal ve ark., 2005; Chen ve ark., 2005; Jagetia ve Rajanikant, 2005; Payton ve ark., 2007).

ALA'nın ise hem redükte hem de okside formu güçlü bir antioksidan işleve sahiptir (Golbidi ve ark., 2011). ALA hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit, singlet oksijen, hipokloröz asit, nitrik oksit ve peroksinitrit gibi oksidanları yok eder (Wollin ve Jones, 2003). ALA'nın fotohasardan korunmada oral ve topikal yolla uygulanmasının daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Podda ve ark., 1994, Podda ve ark., 2001). ALA'nın radyoprotektif etkisinin araştırıldığı bir çalışmada radyoaktif madde uygulanan farelerde artan oksidan seviyesinin ALA uygulanan tedavi gruplarında önemli ölçüde azaldığı, antioksidan seviyesinde ise artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum ALA'nın radyoaktif maddenin deride meydana getirdiği hasara karşı koruyucu bir madde olduğunu göstermektedir (Davis ve ark., 2009). Çalışmamızda UVAB uygulanan grupta artan TOS seviyesi ALA uygulanan tedavi grubunda önemli ölçüde azalmıştır. Bu durum ALA'nın, UVAB'ın deride meydana getirdiği oksidatif hasara karşı koruyucu bir madde olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda UVAB grubunun TAS sonuçları, kontrol grubunki ile karşılaştırıldığında TAS seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Tedavi gruplarında ise TAS seviyesi literatürle uyumlu bir artış göstermiştir ve CUR ve ALA'nın antioksidan etkisi görülmüştür ( $p<0,05$ ). TOS bulguları incelendiğinde ise UVAB grubu TOS değeri kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel verilere göre anlamlı derecede



artış gözlenirken ( $p<0,05$ ). Tedavi grupları UVAB grubuna kıyasla anlamlı düşüş gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). OSI, TOS'un TAS'a olan oranıdır (Kösecik ve ark., 2005). UVAB grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken, UVAB+ALA ve UVAB+CUR tedavi gruplarında ise UVAB grubuna göre anlamlı bir düşüş gözlenmektedir ( $p<0,05$ ). Bulunan OSI değerleri Kösecik ve ark. (2005)' na ait sonuçları ile uyum sağlamış olup TAS ve TOS değerlerini desteklemiştir.

Apoptozis, birden fazla genle alakalı aktif bir sistemdir. Hücre ölümüne neden olan hücreSEL bir süreçtir (Rashed ve Ragab, 2004). Apoptoz aynı zamanda cilt tümörlerine karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Yani, cilt hücreleri aşırı mutasyon veya genetik hasar biriktirdiğinde, apoptotik yollar aktive olur ve hücre ölümüne neden olur (Hanahan ve Weinberg, 2000). Epidermis, apoptozu indükleyebilecek çeşitli faktörlere maruz kalır ve en önemli faktör güneş ultraviyole (UV) radyasyonudur. UV radyasyonu, DNA'yı indükleyerek birkaç apoptotik yolu aktive edebilir. Aynı zamanda UV ile indüklenen keratinositlerin apoptozisin, temizleyici bir mekanizmayı temsil ettiği, DNA hasarlı hücrelerden kurtulduğu ve böylece malign transformasyon riskini azalttığı yönündeki ortak bir anlaşma olduğu bu çalışmada belirtmiştir (Kulms ve Schwartz 2000). UV ışınlarının kanserojen etkisinin mekanizmaları da çoktur. Güneşin en onkogenik kısmı spektrum UVB ışınları kısmıdır (Tornaletti ve Pfeifer, 1996). Bu tür radyasyona maruz kalan sıçanların sırt derilerinde TUNEL metodu çalışılmıştır ve apoptotik nükleuslarda karakteristik özellikler gösterdiği görülmüştür (Kuroki ve ark., 2001). Bizim çalışmamızda UVAB grubunda kontrol grubuna kıyasla literatüre göre anlamlı şekilde artan TUNEL pozitif hücreleri tedavi gruplarında CUR ve ALA sayesinde anlamlı olarak azalış göstermiştir ( $p<0,05$ ). CUR ve ALA'nın antioksidan özelliklere sahip olmaları ve de ortamda bulunan serbest radikalleri nötralize edebilme özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

Deride ve birçok dokuda mast hücreleri bulunur, uyarıldıkları durumda salgıladıkları birçok mediyatör farklı klinik semptom ve bulgulara sebep olurlar (Bradding ve ark., 1993). İnsanlarda ve insan foto yaşlanma modeli HRS/SKH-1 farelerde dermal mast hücre sayısı, kronik UV ışınlamasına cevap olarak artmaktadır. Kısmende olsa, kronik olarak UV'ye maruz bırakılmış veya foto yaşlanmaya uğramış derideki hasarlardan, artmış mast hücrelerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Learn

ve Moloney, 1991; Gonzalez ve ark., 1999). Dermal mast hücreleri, UVB ışını sistemik kontakt hipersensitivite cevabının baskılanmasının başlatılması için gereklidir (Hart ve ark., 1998).

Çalışmamızda UVAB uygulanan grupta mast hücre sayısı önemli derece artarak literatür ile uyumluluk göstermektedir ( $p<0,05$ ). CUR ve ALA uygulanan tedavi gruplarında ise mast hücre sayısı azalarak kontrol grubuna yakın değerler gözlenmiştir. Bu durum CUR ve ALA'nın UVAB'ın zararlı etkisini inhibe ettiğini göstermektedir.

Anjiyogenezis çeşitli nedenlere bağlı olarak mevcut damarlardan yeni damar oluşması durumudur (Dvorak ve ark., 1995). Normal şartlarda derideki anjiyogenezis sınırlıdır. Ancak bazı patolojik durumlarda hızlı bir anjiyojenik tepki başlatılabilir (Detmar ve ark., 1995; Yano ve ark., 2001). Epidermal keratinositlerde salgılanan vasküler endothelial growth factor (VEGF) deride en önemli anjiyojenik faktörlerden biridir. Hiperplaziye uğramış epidermiste VEGF ekspresyonu artar. Bu da anjiogenezisi indükte eder (Detmar ve ark., 1995).

Yano ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, UVB'nin deride VEGF ekspresyonunu indükte ederek dermal vaskülogenezisi artırdığını gözlemlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada stereolojik yöntemler uygulanarak elde ettiğimiz bulgulara göre UVAB'nin dermal damar yoğunluğunu artırdığını böylece kaynak taramamızla uyumlu sonuçlara neden olduğunu gözlemledik. Buna karşın CUR ve ALA uygulanan tedavi gruplarında ise UVAB'nin neden olduğu damar yoğunluğunda önemli bir azalma görüldü.

#### Sonuç ve öneriler

- 1) Sıçanların sırt deri histolojisi incelendiğinde UVAB gruplarında epidermis bölgelerinde kalınlaşma ve dermal damar hacmini arttırdığı gözlemlendi.
- 2) UVAB radyosyonuna maruz kalan deride anlamlı değişimler görülmüştür. Histolojik olarak dermis ve epidermis hacminde artma, mast hücre sayısında artma, TUNEL pozitif hücre sayısında artma ve biyokimyasal olarak TAS, TOS seviyelerinde anlamlı değişimler gözlemlenmiştir. UVAB grubunda

TOS seviyesinde artma gözlemlendi. UVAB+ALA ve UVAB+CUR gruplarında ise TAS'da artma gözlenmiştir.

- 3) Tedavi amaçlı kullanılan CUR ve ALA'nın epidermal kalınlığı azaltabildiği gözlemlendi.
- 4) UVAB ile birlikte uygulanan ALA ve CUR grubunda mast hücre sayısı UVAB grubuna göre istatistiksel olarak azaldığı ve anlamlı fark gösterdiği belirlenmiştir.
- 5) UVAB ile birlikte uygulanan ALA ve CUR tedavi gruplarında TUNEL pozitif hücre sayısında, CUR ve ALA'nın antioksidan özelliklere sahip olmaları ve de ortamda bulunan serbest radikalleri nötralize edebilme özelliklerinden dolayı azalma gözlenmiştir.
- 6) UVAB deri dermal dokuda anjiogenezisi indükte ederek dermal damar hacim yoğunluğunu arttırmıştır. CUR ve ALA ise UVAB'ye göre azaltmıştır.
- 7) Stereolojik metodlarla ALA ve CUR'un UVAB radyasyonuna karşı deri dokusu üzerindeki koruyucu etkisi ilk kez sunulan bu çalışmada ortaya konulmuştur.
- 8) ALA ve CUR'un oral yolla farklı dozlarda verilmesi ve topikal uygulanması ayrıca yapılacak bu çalışmaların ileri düzeyde moleküler çalışmalarla desteklenmesini önerebiliriz.

## KAYNAKLAR

- Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafarlet K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp Biochem Physiol C*. 2003; 135: 331-6.
- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticide and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit*. 2004; 10: 141-7.
- Afaq F, Mukhtar H. A Effects of solar radiation on cutaneous detoxification pathways. *J Photochem Photobiol B*. 2001; 63: 61-9.
- Afaq F, Mukhtar H. Photochemoprevention by botanical antioxidants. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002; 15: 297-306.
- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*. 2003; 23: 363-98.
- Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA ve ark. Curcumin suppresses the paclitaxel induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer nude mice. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 7490-8.
- Akkaya VB, Erturan İ. Güneşten koruyucuların immün fonksiyonlar üzerine etkileri. *Türkiye Klin J Cosmet*. 2004; 5(4): 167-72.
- Akşit H, Bildik A. Apoptosis. *YYÜ Vet Fak Derg*. 2008; 19 (1): 55-63.
- Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of curcuma longa. *Planta Med*. 1991; 57, 1-7.
- Apisariyakul A, Vanittanakom N, Buddhasukh D. Antifungal activity of turmeric oil extracted from curcuma longa (Zingiberaceae). *Journal of Ethnopharmacology*. 15 December 1995; 49(3): 163-9.
- Azuine MA, Bhide SV. Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutrition and Cancer*. 1992; 17 (1), 77- 83.
- Battie C, Verschoore M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012; 78(1): 9-14.
- Bender LM, Morgan MJ, Thomas LR, Liu ZG, Thorburn A. The adaptor protein TRADD. activates distinct mechanisms of apoptosis from the nucleus and the cytoplasm. *Cell Death and Differentiation*. 2005; 12: 473- 81.
- Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 239-44.
- Boger J, Araujo OE, Flowers F. Sunscreens: Efficacy, use and misuse. *South Med J*. 1984; 77 11: 1421-7.
- Bölükbaş C, Bölükbaş FF, Horoz M, Aslan M, Çelik E, Erel Ö. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *Bio Med Infect Dis*. 2005; 31: 5-95.
- Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin PG, Heusser CH, Holgate ST ve ark. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic

subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J Immunol.* 1993; 151: 3853-65.

Brouet I, Ohshima H. Curcumin an antitumour promoter and antiinflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 206, 533–40.

Calabrese V, Butterfield DA, Stella AM. Nutritional antioxidants and the hemeoxy gen asepth way of stres tolerance: noveltar gets forneuro protection in Alzheimer's disease. *Ital J Biochem.* 2003; 52 (4): 177–81.

Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, ve ark. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. *T Klin J Med Sci.* 2002; 22 (S), 7-14.

Carlidge P. The epidermal barrier. *Sem Neonatol.* 2000; 5: 273–80.

Chen A, Xu J, Johnson AC. Curcumin inhibits human colon cancer cell growth by suppressing gene expression of epidermal growth factor receptor through reducing the activity of the ranscription factor Egr-1. *Oncogene.* 2006; 25: 278-87.

Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light inducedin jury: Immunological and inflammatory effests. *Immunol Cell Biol.* 2001; 79: 547–68.

Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Safety evaluation of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 46(1): 29-41.

Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL ve ark. Oxygene radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 526-45.

Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods forcell biology: a brief survey. *Am J Physiol.* 1990; 2: L148-L156.

Davis GDJ, Masilamoni JG, Arul V, Kumar MSM, Baraneedharan U, Solomon FDP ve ark. Radioprotective effect of DL- $\alpha$ -lipoic acid on mice skin fibroblasts. *Cell Biol Toxicol.* 2009; 25: 331-40.

Dawe RS. Ultraviolet A1 Phototherapy. *Br J Dermatol.* 2003; 148(4): 626-37.

De Gruijl FR. Photo carcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002; 15: 316–20.

Detmar M, Yeo KT, Nagy JA, Water LVD, Brown LF, Berse B ve ark. Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 44–50.

De Winter S, Vink AA, Roza L, Pavel S. Solar-simulated skin adaptation and its effect on subsequent UV induced epidermal DNA damage. *J Investig Dermatol.* 2001; 117: 678-82.

Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995; 146: 1029–39.

Eisenstark A. Bacterial genesin volved in response to near ultraviolet radiation. *Advan Genetics.* 1989; 26: 99-147.

- El Nakib GA, Mostafa TM, Abbas TM, El Shishtawy MM, Mabrouk MM, Sobh MA. Role of alpha lipoic acid in the management of anemia in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013; 6: 161-8.
- Erdoğan BB. Apoptozis mekanizmaları tümör gelişiminde fas-fasl bağımlı apoptozis. *Türkiye Klinik Arch Lung.* 2003; 4: 165-74.
- Erel Ö. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinic Biochem.* 2004; 37: 277-85.
- Erel Ö. A new auto mated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38, 1103-1111.
- Eşrefoğlu M. *Deri ve Ekleri. Özel Histoloji.* Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd.Şti; 2009.
- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. *Dermatology in general medicine,* Ed. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999.
- Garcea G, Berry DP, Jones DJL, Singh R, Dennison AR, Farmer PB ve ark. Consumption of the putative chemopreventive agent Curcumin by cancer patients: assessment of Curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidem Biomar Prevent.* 2005; 14: 120-5.
- Golbidi S, Badran M, Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid. *Front Pharmacol.* 2011; 2: 69.
- Gonzales Castaneda C, Gonzales GF. Hypocotyls of *Lepidium meyenii* (maca), a plant of the Peruvian high lands, prevent ultraviolet A, B and C induced skin damage in rats. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008; 24: 24-31.
- Gonzalez S, Moran M. and Kochevar IE. Chronic photodamage in skin of mast cell-deficient mice. *Photochem Photobiol.* 1999; 70: 246-53.
- Gonzalez VC, Beheregaray ACM, Peres BM, Sallis ESV, Varela Junior AS ve Trindade GS. Histopathological analysis of UVB and IR interaction in rat skin. *Photochem Photobiol.* 2015; 91 (4): 895-900.
- Goraca A, Huk- Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep.* 2011; 63: 849-858, 9p.
- Guerao Haurer C, Macfarlane D, Deleo VA. Photodamage, photoaging and photoprotection of the skin. *Am Famty Physician.* 1994; 50-2: 327-32.
- Gundersen HJ. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of William R. Thomson. *J Microsc.* 1986; 143: 3-45.
- Gundersen HJ, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc.* 1987; 147: 229-63.
- Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K ve ark. Some new, simple, and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS J Pathol and Microbiol and Immunol.* 1988; 96: 379-94.

- Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology reconsidered. *J Microsc.* 1999; 193: 199-211.
- Gültekin F, Delibas N, Yasar S, Kılınç İ. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos ethyl in rats. *Arch Toxicol.* 2001; 75: 88-96.
- Gürbilek M, Dağlar C, Aköz M, Topçu C. Diabetes mellituslu hastalarda hastalık süresinin eritrosit membranı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz enzim aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve DHEA (S), glukoz, lipid düzeyleri üzerine etkisi. *Turk J Biochem.* 2004; 29 (3): 237-42.
- Hallıwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford, Clarendon Pres. 1989 pp.177-178.
- Hallıwell B. Reactive Oxygen Species in Living System: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *The Am J Med.* 1991; 91: 145-215.
- Hanahan D, Weinberg Ra. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100(1): 57-70.
- Han S, Yang Y. Anti microbial activity of wool fabric treated with Curcumin. *Dyes and Pigments.* 2005; 64: 157-161.
- Hart PH, Grimbaldston MA, Swift GJ, Jaksic A, Noonan FP ve Finlay-Jones JJ. Dermal mast cells determine susceptibility to ultraviolet B induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses in mice. *J Exp Med.* 1998; 187: 2045-53.
- Hedrych Ozimina A, Behrendt K, Hao Z, Pofahl R, Ussath D, Knaup R ve ark. Enhanced contact allergen and UVB induced keratinocyte apoptosis in the absence of CD95/Fas/Apo-1. *Cell Death Differ.* 2011; 18: 155-63.
- Hıkım APS, Wang C, Leung AR, Swerdloff S. Involvement of apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology.* 1995; 136 (6): 2770-5.
- Hurst R, BAO Y, Jemth P, Mannervik B, Williamson G. Phospho lipid Hydro peroxide Glutathione Peroxidase Activity of Rat Class Theta Glutathione Transferase T2-2. *Biochem Soc Trans.* 1997; 25(4): 559.
- Ishii Y, Kimura T, Itagakil S, Doil K. The skin injury induced by high energy dose of ultraviolet in hairless descendants of Mexican hairless dogs. *Histol Histopathol.* 1997; 12: 383-9.
- Jagetia GC ve Rajanikant GK. Curcumin treatment enhances the repair and regeneration of wounds in mice exposed to hemibody-irradiation. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 115: 515-28.
- Janssen YMW, Houten BV, Borm PJA, Mossman BT. Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest.* 1993; 69: 261-74.
- Jeon HY, Kim JK, Kim WG, Lee SJ. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009; 22: 137-41.
- Junqueira LC, Carneiro J. Deri. Seyhun Solakoğlu, Yener Aytekin, editörler. *Temel Histoloji.* 14. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2009.

- Karaca EG ve Bayşu Sözbilir N. Diethylnitrozamin verilen ratlarda alfa lipoik asidin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergi.* 2007; 7: 11-17.
- Kane KS, Maytin EV. Ultraviolet B-induced apoptosis of keratinocytes in murine skin is reduced by mild local hyperthermia. *J Invest Dermatol.* 1995; 104: 62-7.
- Katiyar SK, Elmets CA. Greentea antioxidant sand skin photoprotection. *Int J Oncol.* 2001; 18, 1307–13.
- Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis; its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer.* 1994; 73 (8): 2013-26.
- Kösecik M, Erel Ö, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005; 100: 61-64.
- Kulms D, Schwartz T. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000; 16: 195-201.
- Kuroki K, Kimura T, Nakayama H, Doi K. Acute dorsal skin response to UV B irradiation in wistar-derived hypotrichotic wbn/ila-htrats. *Exp Toxicol Pathol.* 2001; 53: 1-6.
- Laethem AV, Claerhout S, Garmynb M, Agostinis P. The sunburn cell: regulation of death and survival of the keratinocyte. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37: 1547-53.
- Learn DB. and Moloney SJ. Numbers of murine dermal mast cells remain unchanged during chronic ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1991; 8: 195-9.
- Liang JF, Akaike T. Inhibition of nitric oxide synthesis in primary cultured Mouse hepatocytes by alpha-lipoic acid. *Chem Biol Interact.* 2000; 124: 53-60.
- Li CJ, Zhang LJ, Dezube BJ, Crumpacker CS, Pardee AB. Three inhibitors of type human immunodeficiency virus long terminal repeat directed gene expression and virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90: 1839–42.
- Liu X, Zhang R, Shi H, Li X, Li Y, Taha A ve ark. Protective effect of curcumin against ultraviolet A irradiation-induced photoaging in human dermal fibroblasts. *Molecular Medicine Reports.* 2018; 17 (5): 7227-37.
- Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta-1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors.* 2002; 16: 29-43.
- Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology.* 2000; 153: 83-104.
- Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195: 298-308.
- McPhie DL, Coopersmith R, Peralta AH, Chen Y, Ivins KJ, Manly SP ve ark. DNA synthesis and neuronal apoptosis caused by familial Alzheimer disease mutants of the amyloid precursor protein are mediated by the p21 activated kinase PAK3. *J Neurosci.* 2003; 23 (17): 6914–27.



- Mei XL, Liang S. Ultraviolet B light induced apoptosis in human keratinocytes riched with epidermal stem cell sand normal keratinocytes. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124: 591-8.
- Mescher AL. *Deri*. Seyhun Solakoğlu, editör. Junqueira's Temel Histoloji. 13. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti; 2015.
- Mohan R, Sivak J, Ashton P, Russo LA, Pham BQ, Kasahara N ve ark. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *J Biol Chem*. 2000; 275 (14), 10405-12.
- Moini H, Packer L, Saris NE. Antioxidant and prooxidant activites of alpha-lipoic acid and dhydro lipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002; 182 (1), 84-90.
- Mullaicharam AR, Maheswaran A. Pharmacological effects of Curcumin. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis*. 2012; 2: 92-9.
- Mutlu B, Toros H, Şen O (2003). Ultraviyole radyasyonunun insan sağlığı üzerine etkileri, *III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu*, 19-21 Mart, 2003, İTÜ, İstanbul.
- Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997; 88: 355-65.
- Negi PS, Jayaprakasha GK, Jagan Mohan Rao L, Sakariah KK. Antibacterial activity of turmeric oil: A by product from Curcumin manufacture. *J Agric Food Chem*. 1999; 47 (10): 4297-300.
- Oğuz O, Özdemir M. *Dermatoloji*. Tüzün Y, Gürer MA, Serdarođlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Fototerapi ve fotokemoterapi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008; 2251-58.
- Öktem S, Özhan M H, Özol D. Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi*. 2001; 2 (1): 91-5.
- Özdemir E, Kundakçı N. Dar bant UVB ve UVA1 fototerapileri. *T Klin J Dermatol*. 2002; 12(1): 44-51.
- Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin olusumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Ü Tıp Fak Derg*. 1994; 11: 63-71.
- Öztürk F. Apopitoz. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg*. 2002; 9 (2): 143-8.
- Payton F, Sandusky P, Alworth W. NMR study of the solution structure of Curcumin. *J Nat Prod*. 2007; 70: 143-6.
- Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M, Di Carlo A ve Ippolito F. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1994; 7: 110-5.
- Podda M, Tritschler HJ, Ulrich H, Packer L. Alpha-lipoic acid supplementation prevents symptoms of vitamin E deficiency. *Bioch Biophys Res Commun*. 1994; 204: 98-104.
- Podda M, Zollner TM, Grundmann-Kollmann M, Thiele JJ, Packer L, Kaufm NN. Activity of alpha lipoic acid in the protection against oxidative stress in skin. *Curr Probl Dermatol*. 2001; 29: 43-51.
- Rashed MM, Ragab NM. The pattern of expression of the apoptotic inducer fas and the apoptotic inhibitor bcl-2 oncogenes immunohistochemically in bone-marrow invaded by the non-hodgkin lymphomas. *Turk J Haematol*. 2004; 21 (3): 141-7.

- Reddy AC, Lokesh BR. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem.* 1992; 111 (1–2), 117–24.
- Reddy AC, Lokesh BR. Studies on the inhibitory effects of Curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Mol and Cell Biochem.* 1994; 137 (1), 1–8.
- Romay C, Pascual C, Lissi EA. Their action between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29, 175-83.
- Ronald WD. *Deri ve türevleri.* Tülay İrez, Melike Erkan, editörler. Embriyoloji. 6. Baskı. İstanbul. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti; 2016.
- Roshal M, Zhu Y, Planelles V. Apoptosis in AIDS. *Apoptosis.* 2001; 6: 103–16.
- Ross MH, Pawlina W. *Deri Sistemi.* Barış Baykal, editör. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2014.
- Royet JP. Stereology: a method for analysing images. *Prog Neurobiol.* 1991; 37: 433-74.
- Roy S, Packer L. Redox regulation of cell functions by alpha-lipoate: biochemical and molecular aspects. *Biofactors.* 1998; 8: 17-21.
- Sahin B, Aslan H, Unal B, Canan S, Bilgiç S, Kaplan S, et al. Brain volumes of the lamb rat and bird do not show hemispheric asymmetry: A stereological study. *Image Anal Stereol.* 2001; 20: 9-13.
- Salem SAM, Fakkar NZ, Abdallah M, Abdel Wahab M. Long term effects of PUVA versus NB-UVB on the skin: A comparative histopathological study. *J Egypt wom Dermatol Soc.* 2006; 3: 38-45.
- Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991; 97: 1081–85.
- Sevin A, Öztaş P, Senen D, Han Ü, Karaman Ç, Tarimci N ve ark. Effects of polyphenols on skin damage due to ultraviolet A rays: an experimental study on rats. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21, 5: 650-6.
- Sharma OP. Antioxidant activity of Curcumin and related compounds. *Biochem Pharmacol.* 1976; 25: 1811–2.
- Sharma RA. Translational medicine: targeting cyclo oxygenase isozymes to prevent cancer. *Quart J Med.* 2002; 95: 267–73.
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanism and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790 (10): 1149-60.
- Shukla A, Rasik AM, Patnaik GK. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defense enzymes in a healing cutaneous wound. *Free Radic Res.* 1997; 26: 93– 101.
- Sinclair AJ, Barnett AH, Junec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British J Hosp Med.* 1990; 43: 334-44.
- Slevin T. Sun, skin and health. Cancer Council. Western Australia. 2014; 95: 90-96.

- Sreejayan, Rao MN. Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *J Pharm Pharmacol.* 1994; 6 (12): 1013–16.
- Sreejayan, Rao MN. Nitricoxide scavenging by Curcuminoids. *J Pharm Pharmacol.* 1997; 49 (1): 105–7.
- Staley K, Blaschke A J, Chun J. Apoptotic DNA fragmentation is detected by a semiquantitative ligation-mediated PCR of blunt DNA ends. *Cell Death and Differentiation.* 1997; 4: 66 -75.
- Strickland PT. Photo carcinogenesis by near-ultraviolet (UVA) radiation in Sencar Mice *J Invest Dermatol.* 1986; 87: 272-5.
- Svobodová, A, Psotová J, Walterová D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage are view. *Biomed Papers.* 2003; 147(2), 137-45.
- Svobodová A, Vostálová J. Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options. *Int J Radiat Biol.* 2010; 86: 999–1030.
- Svobodová AR, Galandaková A, Sianská J, Doležal D, Ulrichová J, Vostálová J. Acute exposure to solar simulated ultraviolet radiation affects oxidative stress-related biomarkers in skin, liver and blood of hairless mice. *Biol Pharm Bull.* 2011; 34(4): 471-9.
- Swarnakar S, Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Maity P, Sharma AV. Curcumin regulates expression and activity of matrix metallo proteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer. *J Biol Chem.* 2005; 280 (10): 9409–15.
- Takema Y, Imokawa G. The effects of UVA and UVB irradiation on the visco elastic properties of hairless mouse skin in vivo. *Dermatology.* 1998; 196: 397-400.
- Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrest BA. Photoaging/photodamage and photo protection. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 1-15.
- Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of Curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci.* 2004; 74 (8), 969–85.
- Toklu HZ, Hakan T, Çelik H, Biber N, Erzik C, Ogunc AV ve ark. Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid in experimental spinal cord injury in rats. *J Spinal Cord Med.* 2010; 33(4): 401–9.
- Tornaletti S, Pfeifer Gp. UV damage and repair mechanisms in mammalian cells. *Bioessays.* 1996; 18(3): 221-8.
- Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 573–7.
- Walker JA, Quirke P. Viewing apoptosis through a ‘TUNEL’. *J Pathol.* 2001; 195: 275-6.
- Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW ve ark. Ultraviolet A and melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(5): 837-46.
- Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol.* 1969; 26: 235-302.

- Wollin SD, Jones PJ,  $\alpha$ -Lipoic acid and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2003; 133, 3327-30.
- Yagi K. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. D Armstrong, editor. Lipid peroxidase and related radicals in clinical medicine. New York: Plenum Press; 1994; 366: 17-27.
- Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS ve ark. Curcumin inhibits formation of amyloid  $\beta$  oligomers and fibrils, binds plaques and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem.* 2005; 280(7): 5892-901.
- Yano K, Brown LF, Detmar M: Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest.* 2001; 107(4): 409–17.
- Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Can M. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 683–6.
- Young AJ, Johnson S, Steffens DC, Doraiswamy PM. Coenzyme Q10: A review of its promise as a neuroprotectant. *CNS Spectr.* 2007; 12, 62-8.
- Zhang F, Altorki NK, Mestre JR, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Curcumin inhibits cyclooxygenase-2 transcription in bile acid and phorbol ester treated human gastrointestinal epithelial cells. *Carcinogenesis.* 1999; 20: 445–51.


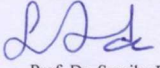
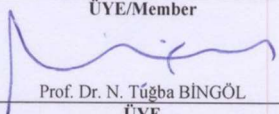
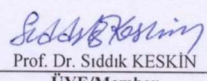
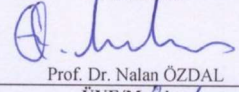
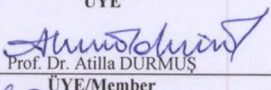
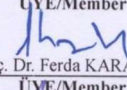
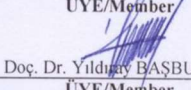

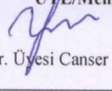
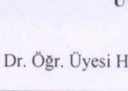
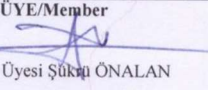
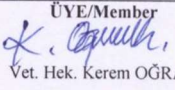
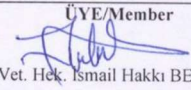
## ÖZGEÇMİŞ

Derya YILDIRIMVURAN 1993 yılında Van'da doğdu. Lise öğrenimini 2010 yılında Van Niyazi Türkmenoğlu Anadolu Lisesinde tamamladı. Lisans eğitimini Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümünde 2014 yılında tamamladı. 2015 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında başladığı Yüksek Lisans eğitimine halen devam etmektedir. Van İl Sağlık Müdürlüğünde Hemşire olarak çalışmaktadır.



## EKLER

### EK 1. Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

	<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu</b>	
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b> VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE		
<b>Araştırmanın Adı</b> <i>Research Title</i>	Sıçanlarda Ultraviyole A Ve B İle İndüklenmiş Deneysel Deri Hasarı Modelinde Curcumin Ve Alfa Lipoik Asitin Antiapoptotik, Antioksidan Ve Doku Koruyucu Etkilerinin, Moleküler, Sterolojik Ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi.  <i>The Evaluation Of Antiapoptotic, Antioxidant And Tissue Protective Effects Of Curcumin And Alpha Lipoic Acid By Molecular, Sterological And Biochemical Methods In A Model Of Experimental Leather Damage In Ultraviolet A And B In Rats.</i>	
<b>Araştırmacı(lar)</b> <i>Investigator(s)</i>	<b>Yürütücü / Chief investigator : Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ</b> <b>Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Prof. Dr. Yasin TULUCE Derya YILDIRIMVURAN</b>	
<b>Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date: 30.05.2017</b>		
<b>Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date: 01.10.2018</b>		
<b>Proje Süresi / Total Time of Project: 17 AY</b>		
<b>Proje No / Project Number: 6344</b>		
<b>Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available): BAP</b>		
<b>Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:</b>		
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30/05/2019 tarih ve 2019/05 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 30/05/2019 (decision number 2019/05)		
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. N. Tugba BINGOL	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Siddik KESKIN	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Nalan OZDAL
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Atilla DURMUS	<b>ÜYE/Member</b>  Doç. Dr. Ferda KARAKUS	<b>ÜYE/Member</b>  Doç. Dr. Yildirim BASBUGAN
<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR	<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT
<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Şükri ÖNALAN	<b>ÜYE/Member</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK	<b>ÜYE/Member</b>  Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
<b>ÜYE/Member</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

## EK 2. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

**Tarih: 27/05/2019**

Tez Başlığı / Konusu: Sıçanlarda Ultraviole A ve B Ite İndüklenmiş Deneysel Deri Hasarı Modelinde Curcumin ve Alfa Lipoik Asitin Antiapoptotik, Antioksidan ve Doku Koruyucu Etkilerinin, Moleküler, Stereolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi


Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 79 sayfalık kısmına ilişkin, 27/05/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turmitine intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 7 (yedi) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelmeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. 10.06.2019

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

  
Derya YILDIRIMVURAN

Öğrencinin Adı Soyadı	Derya YILDIRIMVURAN	
Anabilim Dalı	: Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD.	
Öğrenci No	149302045	
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora	
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Hacer Unvan, Adı Soyadı, İmza SAHİN	