



**T.C.**

**AKSARAY ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM  
DALI**

**AKUT SÜRELERDE VE FARKLI DOZLARDA SODYUM  
PİRİTİON UYGULANAN SIÇANLARDA KAN SERUMU  
İNERLÖKİN-1BETA (IL-1 $\beta$ ) VE İNERLÖKİN-6 (IL-6)  
DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Fatma YAZICI**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Hüseyin POLAT**

**AKSARAY, 2022**

Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 202330301 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi, "Fatma YAZICI", tarafından hazırlanan "**AKUT SÜRELERDE VE FARKLI DOZLARDA SODYUM PİRİOTİN UYGULANAN SIÇANLARDA KAN SERUMU İNTERLÖKİN-1BETA (IL-1 $\beta$ ) VE İNTERLÖKİN-6 (IL-6) DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman: Prof. Dr. Hüseyin POLAT**  
Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. ....

**Üye: Prof. Dr. Teoman KANKILIÇ**  
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. ....

**Üye: Dr. Öğretim Üyesi Tuğçe KARADUMAN**  
Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. ....

Tez Savunma Tarihi: 31/01/2022

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Mehmet Ali HİNİS  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinallliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

**Fatma YAZICI**

## TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmak fırsatını vererek beni onurlandıran, karşılaştığım zorluklar karşısında yardım ve anlayışını esirgemeyen, bana her şeyden önce umudu yitirmemek gerektiğini öğreten, kıymetli deneyimlerini benim ile paylaşan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Hüseyin POLAT' a en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yaşadığım tatsızlıklarda neşem, kazandıklarımda heyecanım olan; sevgileri sayesinde hayata şanslı başladığım aileme ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşime her şey için çok teşekkür ederim.

Desteklerinden dolayı Aksaray Üniversitesi Yönetimine, bu çalışmanın etik kurul iznini veren ve hayvan deneylerinin yapıldığı Kırıkkale Üniversitesine, laboratuvar çalışmalarının yürütüldüğü ASÜBTAM yönetimi ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Fatma YAZICI  
AKSARAY, 2022

## İÇİNDEKİLER

|                                                     |     |
|-----------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                      | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                   | ii  |
| ÖZET.....                                           | iii |
| ABSTRACT .....                                      | iv  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                               | v   |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                             | vi  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                       | vii |
| 1. GİRİŞ .....                                      | 1   |
| 2. KAYNAK ÖZETLERİ .....                            | 3   |
| 2.1 Sodyum Piritionun Genel Özellikleri .....       | 3   |
| 2.1.1 İnsanlar üzerine etkileri .....               | 6   |
| 2.1.2 Hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalar ..... | 7   |
| 2.2 Farklı Piritionlarla Yapılan Çalışmalar .....   | 7   |
| 2.3 Nekroz Gelişimi .....                           | 9   |
| 2.4 İnflamasyon .....                               | 11  |
| 2.4.1 İnflamasyonun sistemik etkileri .....         | 12  |
| 2.4.2 Steril (non-enfeksiyöz) inflamasyon .....     | 13  |
| 2.5 İnterlokın-1 Beta (IL-1 $\beta$ ) .....         | 14  |
| 2.6 İnterlokın-6 (IL-6) .....                       | 14  |
| 3. MALZEME VE YÖNTEM .....                          | 16  |
| 3.1 Deney Hayvanları ve Deney Grupları .....        | 16  |
| 3.2 Kan Örneklerinin Alınması .....                 | 16  |
| 3.3 IL-1 $\beta$ ve IL-6 Analizleri .....           | 17  |
| 3.4 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve İlaçlar .....   | 18  |
| 3.5 Deney Protokolü .....                           | 18  |
| 3.6 İstatistiksel Analizler .....                   | 18  |
| 4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....                        | 19  |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR .....                       | 21  |
| KAYNAKLAR .....                                     | 28  |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                      | 34  |

## YÜKSEK LİSANS TEZİ

### AKUT SÜRELERDE VE FARKLI DOZLARDA SODYUM PİRİTİON UYGULANAN SIÇANLARDA KAN SERUMU İNTERLÖKİN-1BETA (IL-1 $\beta$ ) VE İNTERLÖKİN-6 (IL-6) DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM

Fatma YAZICI

Aksaray Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin POLAT

#### ÖZET

Bu çalışmada farklı sürelerde (24 ve 96 saatlik) sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) ve tuzlu su (salin) (% 0.09 NaCl 0.5 ml/kg, ip) uygulanan Wistar albino sıçanlarda interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri belirlenmiştir. Araştırma sonucunda, 24 ve 96 saatlik uygulama sonucunda her iki doz grubunda (35 ve 70 mg/kg, ip) kontrol grubuna göre artış istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) olduğu belirlenmiştir. Dozlar arasındaki IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki değişimin istatistiksel olarak önemsiz olduğu tespit edilmiştir. Yine araştırma sonucunda 35 ve 70 mg/kg, ip uygulanan sıçanlarda IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinde zamana (24 ve 96 saat) bağlı olarak azalmanın istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) olduğu belirlenmiştir.

Uygulanan NaPT dozlarının sitotoksik etkisi ile doku hasarı oluşturarak nekroz geliştirmiş ve sonuçta noninfeksiyöz inflamasyona sebep olabileceğini ve uygulama yapılan hayvanlar tarafından immünolojik tepkiler verildiği düşündürdü. Aynı zaman dilimlerindeki dozlar arasındaki IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki değişimin ise önemsiz olduğu tespit edilmiştir. Her iki NaPT dozunun toksik olup aynı tepkilerin aynı etkiye sahip olduğu görülmüştür.

IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki 96 saat sonra azalmanın intraperitonel NaPT tek doz uygulama sonucunda ilk 24 saatlik dilimde vücuttan atılımı kaynaklı toksisitesinin azalması sonucu olduğunu ve kontrol grubuna göre ölçülen IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin yüksek olmasının devam eden noninfeksiyöz inflamasyondan kaynaklanmış olabileceğini düşündürdü.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Süre, Sodyum Pirition, İnterlökin-1 Beta, İnterlökin- 6, Sıçan.

Ocak, 2022; 34 sayfa

## **M.Sc. THESIS**

# **CHANGE IN BLOOD SERUM INTERLEKIN-1BETA(IL-1B) AND INTERLEKIN-6 (IL-6) LEVELS IN RATS APPLIED WITH SODIUM PYRITHIONE IN ACUTE DURATION AND DIFFERENT DOSES**

**Fatma YAZICI**

**Aksaray University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biotechnology and Molecular Biology**

**Supervisor: Prof. Dr. Hüseyin POLAT**

## **ABSTRACT**

In this study, interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) levels were determined in Wistar albino rats treated with sodium pyrithione (35 and 70 mg/kg, ip) and saline (0.09% NaCl 0.5 ml/kg, ip) for different times (24 and 96 hours). As a result of the research, it was determined that the increase in both dose groups (35 and 70 mg/kg, ip) was statistically significant ( $p<0.05$ ) after 24 and 96 hours of administration compared to the control group. The change in IL-1 $\beta$  and IL-6 levels between doses was found to be statistically insignificant. As a result of the research, it was determined that the decrease in IL-1 $\beta$  and IL-6 levels depending on time (24 and 96 hours) in rats administered 35 and 70 mg/kg, ip was statistically significant ( $p<0.05$ ).

With the cytotoxic effect of the administered doses of NaPT, tissue damage caused necrosis and it was thought that it could eventually cause noninfectious inflammation and immunological responses were given by the treated animals. It was determined that the change in IL-1 $\beta$  and IL-6 levels between doses in the same time periods was insignificant. Both doses of NaPT were toxic and the same responses were found to have the same effect.

It was thought that the decrease in IL-1 $\beta$  and IL-6 levels after 96 hours was the result of the decrease in toxicity caused by its excretion from the body in the first 24 hours as a result of intraperitoneal NaPT single dose administration, and that the higher IL-1 $\beta$  and IL-6 levels measured compared to the control group might be due to ongoing noninfectious inflammation.

**Keywords:** Acute Duration, Sodium Pyrithione, Interleukin-1 Beta, Interleukin-6, Rat.

**January, 2022; 34 pages**

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Sodyum piritonun yapısal gösterimi. ....                                                                                                                       | 3  |
| Şekil 3.1. Sıçanlara NaPT'nin intraperitoneal uygulanması. ....                                                                                                           | 17 |
| Şekil 3.2. IL-1 $\beta$ ve IL-6 düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA okuyucu<br>(üst) ve ELISA yıkayıcı (alt) cihazları .....                                          | 17 |
| Şekil 5.1. Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 24<br>saatlik IL-1 $\beta$ düzeylerinin grafiksel gösterimi. ....                                     | 23 |
| Şekil 5.2. Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 96<br>saatlik IL-1 $\beta$ düzeylerinin grafiksel gösterimi. ....                                     | 24 |
| Şekil 5.3. Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda<br>zamana (24 ve 96 saatlik) bağlı IL-1 $\beta$ düzeylerindeki değişimin<br>grafiksel gösterimi. .... | 24 |
| Şekil 5.4. Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 24<br>saatlik IL-6 düzeylerinin grafiksel gösterimi. ....                                             | 25 |
| Şekil 5.5. Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 96<br>saatlik IL-6 düzeylerinin grafiksel gösterimi. ....                                             | 25 |
| Şekil 5.6. Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda<br>zamana (24 ve 96 saatlik) bağlı IL-6 düzeylerindeki değişimin<br>grafiksel gösterimi. ....         | 26 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan hayvan grupları ve ağırlık bulguları. ....                                      | 16 |
| Çizelge 4.1. Farklı dozlarda NaPT uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik IL-1 $\beta$ düzeylerindeki değişim. ....  | 19 |
| Çizelge 4.2. Farklı dozlarda NaPT uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik IL-1 $\beta$ düzeylerindeki değişim.. .... | 20 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                |                                         |
|--------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>ATP</b>                     | Adenozin trifosfat                      |
| <b>Ca<sup>2+</sup></b>         | Kalsiyum                                |
| <b>CuPT</b>                    | Bakır piriton                           |
| <b>DNA</b>                     | Deoksiribo nükleik asit                 |
| <b>ELISA</b>                   | Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay      |
| <b>IL-1</b>                    | İnterlökin-1                            |
| <b>IL-1<math>\alpha</math></b> | İnterlökin-1 alfa                       |
| <b>IL-1R</b>                   | İnterlökin-1 reseptörü                  |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>  | İnterlökin-1 Beta                       |
| <b>IL-6</b>                    | İnterlökin-6                            |
| <b>IL-33</b>                   | İnterlökin-33                           |
| <b>ip</b>                      | İntraperitoneal                         |
| <b>kDa</b>                     | Kilodalton                              |
| <b>Lc50</b>                    | Öldürücü doz değeri                     |
| <b>mg/kg</b>                   | Miligram/kilogram                       |
| <b>ml/kg</b>                   | Mililitre/kilogram                      |
| <b>ml</b>                      | Mililitre                               |
| <b>Na</b>                      | Sodyum                                  |
| <b>NaCl</b>                    | Sodyum klorür                           |
| <b>NaPT</b>                    | Sodyum piriton                          |
| <b>pg</b>                      | Pikogram                                |
| <b>SPSS</b>                    | Statistical Package for the Social Scie |
| <b>TNF</b>                     | Tümör nekroz faktör                     |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör nekroz faktör alfa                |
| <b>Zn</b>                      | Çinko                                   |
| <b>ZnPT</b>                    | Çinko Piriton                           |
| <b>°C</b>                      | Derece Santigrat                        |
| <b><math>\mu</math>L</b>       | Mikrolitre                              |

## 1. GİRİŞ

Artan endüstriyel gelişme birçok sorunu da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlardan en önemlisi toksikolojik çevre kirleticileridir. Araştırmalar sonucunda, çevresel kirleticilerin çevre ve halk sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin önemli düzeyde olduğu gösterilmiştir. Çevre kirleticileri fosil yakıtlar, tarım ilaçları, endüstriyel, kentsel ve tarımsal atıklar olarak alt başlıklarda toplanabilir.

İnsanlar, oral, inhalasyon ve deri yoluyla birçok çevresel kirletickiye maruz kalmaktadır. Sonuç olarak toksik maddelerin etkisi ile birçok fizyolojik değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. Etkiler nörolojik, endokrinolojik, immünolojik ve metabolik bozuklukları içerir. Çevresel kirleticilerin endokrin sistemi, fizyolojik büyümeyi, strese yanıtı, cinsiyet özelliklerinin gelişimini ve üreme yeteneğini ve metabolizma hızını etkilediği bilinmektedir (Stoker vd., 2000; Çetinkaya, 2009; Durmaz ve Giray, 2013). Son yıllarda hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda çevresel kirleticilerin tiroid hormon inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Göktekin ve Barlas, 2008).

Sodyum pirition (NaPT) önemli biyositlerden biridir ve madencilik, kozmetik ve yakıt endüstrilerinde antimikrobiyal ve antifungal ajan olarak kullanılmaktadır (Dinning vd., 1998). Substrat taşınmasını engelleyerek mantarları ve bakterileri etkilediği bildirilmektedir (Chandler ve Segel, 1978). Sıçanlarda uygulama sonucunda radyoaktif işaretli NaPT'nin farklı organlarda biriktiği gösterilmiştir (Ziller, 1977).

NaPT sitotoksik doğası nedeniyle fare, sıçan ve tavşanlarda arka bacaklarda geri dönüşümlü felçlere neden olduğu ve geri dönüşü olmayan bir tapetum lucidum ile hayvanlarda göz hasarı gözlemlendiği bildirilmiştir (Gibson vd., 1982). Oral uygulamanın, sıçanların omuriliklerindeki motor nöronlarda  $Ca^{+2}$ 'ı arttırdığı, böylece enerji üretimini başlattığı, hücre iskelet yapısında bozulmaya ve nihayetinde hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (Nicotera ve Orrenius, 1998; Knox vd., 2008). Yine fizyolojik stres tepkisine neden olarak enerji tüketimini arttırdığı (Lamore vd., 2010), DNA hasarına, erken hücre yaşlanmaya ve ölüme neden olabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Rudolf ve Cervinka, 2011). NaPT bakteri ve mantarları etkilemediği gibi hayvanlar ve ekolojik açıdan da olumsuz etkilere sahiptir. Pirition'un

midyelerde DNA hasarına, fizyolojik strese ve hücre ölümüne (Marcheselli vd., 2011) ve özellikle balık larvalarında gelişimsel bozulmalara (teratojenik) neden olduğu (Goka, 1999) gösterilmiştir. Deniz araçlarında kullanılan zehirli boyalarda bulunan pirition, midye ve algler için yapışma önleyici olarak tercih edilmekte ve diğer deniz canlıları üzerinde yapılan çalışmalarda bakır ile kullanıldığında sinerjik toksik etkisi gösterilmiştir (Bao vd., 2008).

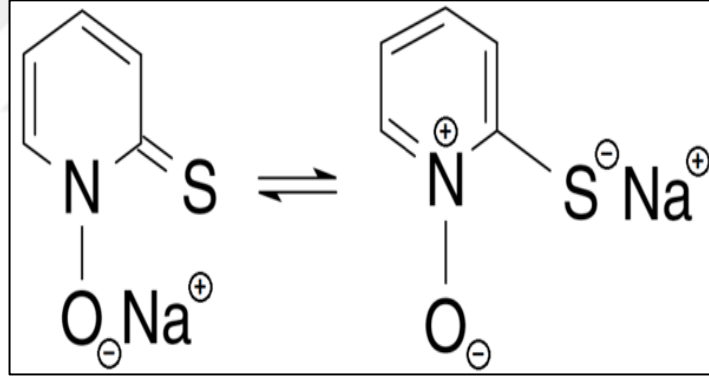
Geniş bir uygulama alanına sahip olmasına ve bu nedenle etki alanı hafife alınmamasına rağmen, NaPT ile ilgili araştırmalar hala çok sınırlıdır. Bu tez çalışmasında, sığanlarda NaPT'nin interlökin-1 beta ve interlökin-6 düzeyleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçların fizyolojik araştırmalara temel oluşturması ve hem insan sağlığının hem de çevre ve diğer canlıların sağlığının korunmasında kullanılabileceği düşünülmektedir.

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1 Sodyum Piritonun Genel Özellikleri

Yeni dezenfeksiyon yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, aspergilik asidin bir türevi olan piriton da yaygın olarak kullanılan bir antimikrobiyal haline gelmiştir. Antimikrobiyal olarak yaygın olarak kullanılan bu maddenin istenmeyen etkilerinin olduğu da gözlemlenmiştir. Piriton virüslere karşı etki göstermez ve bakterileri öldürmek yerine bakterilerin büyümesini ve gelişmesini durdurur (Bromberger vd., 2020). Sodyum piriton, çinko piriton ve bakır piriton, piriton tuzlarıdır (Bromberger vd., 2020).

Piriton tuz serilerinden biri olan NaPT, hafif bir kokuya sahip beyaz, soluk sarı kristal yapıya sahiptir. NaPT genellikle çözünürdür ancak oksijen veya ışık varlığında kararsızdır. NaPT için ticari ve yaygın olarak kullanılan isim Omadin'dir. NaPT'nin yapısal formülü aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Sodyum piritonun yapısal gösterimi.

Genel kullanım amacı metal işleme sıvılarının korunmasıdır. NaPT genel olarak mantar, küf, maya içeren mikroorganizmaları kontrol altına alan ya da bu mikroorganizmaları öldürücü etkiye sahiptir (Tenenbaum ve Opdyke, 1969). NaPT makul derecede toksisiteye sahiptir. Kozmetikte kullanımı sınırlıdır, bunun nedeni göz üzerine zararlı etkilerinden kaynaklanmaktadır. NaPT, kozmetik alanında şampuanlarda (Gök, 2020) kullanılır. Genellikle kozmetik endüstrisinde koruyucu olarak kullanılan NaPT ve çinko piriton (ZnPT), metal şelatlama özelliği sayesinde madencilik endüstrisinde sıklıkla kullanılır (Edrissi vd., 1971).

Piritionların mantarlar üzerinde genel olarak membran taşıma sistemleri üzerinde inhibitör etkisi vardır. Pirition yoğunluğu azaldıkça mantarların bu inhibitörü detoksifiye edebilme kapasitesine sahip olduğu bildirilmektedir (Chandler ve Segel, 1978). Bakteriler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) üzerinde NaPT ve ZnPT'nin, hücre içi ATP üretimini engelleyerek düzeylerini azalttığı, gram-negatif bakterilerin membranları üzerindeki NaPT ve ZnPT etkisi neticesinde meydana geldiği düşünülmektedir (Dinning vd., 1998).

Farelere oral yoldan NaPT metallerle (nikel, kadmiyum, çinko gibi) verildiğinde birçok dokuda bu metallerin birikerek arttığı ve bu metallerin lipofilik birliktelik oluşturarak metallerin hücre zarlarında yerleşmesi sonucu olarak farklı dokularda birikmesine sebep olduğu gösterilmiştir (Jasim ve Tjaelve 1986).

Köpek ve maymunlar üzerinde yapılan araştırmada, 50 mg/kg intravenöz olarak NaPT uygulanan doz sonucu hayvanlarda kusma ve geçici fotofobi olduğu gösterilmiştir. Tavşanlarda uygulanan 200 ve 300 mg/kg NaPT dozları sonucu arka bacaklarda felç geliştiği bildirilmektedir (Winek ve Buehler, 1966). Yine domuzlara uygulanan 50 mg/kg dozlar kolinerjik etkiler ortaya çıkarması sonucu ataksi ve kas güçsüzlüğü gösterilmiştir (Adams vd., 1976). Farklı hayvan türlerinde (sıçan, tavşan ve maymun) oral uygulamadan sonra, NaPT emiliminin hızla gastrointestinal sistemden yapıldığı belirlenmiştir (Ziller, 1977).

Moe vd. (1960) tapetum lucidum'a sahip köpekler üzerinde yapılan çalışmada geri dönüşümsüz göz hasarı ve körlük meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Yine benzer çalışmada, iki hafta boyunca 25 mg/kg doz NaPT uygulamasının, köpeklerde uygulamanın ikinci günden itibaren retina kanaması, tapetum nekrozu, ödem ve bazı vakalarda oküler sinir atrofisine sebep olduğu bildirilmiştir (Delahunt vd., 1962).

Kemirgenlerde oral NaPT uygulaması sonucu arka bacak felcine yol açtığı, bunun toksikolojik hassasiyetin sonucu oluşan, motor nöronların hücre içi  $Ca^{+2}$  yükselmesi sonucu artan duyarlılıktan kaynaklandığı bildirilmektedir (Knox vd., 2008).

Bu kalsiyum artışının enerji üretimini bozarak, hücre iskeleti üzerine etki ederek başlattığı ve bunun sonucu olarak hücre ölümünün gerçekleştiği bilinmektedir. Kalsiyumun sitotoksitenin, kronik olarak nörodejeneratif hastalıklara ve akut olarak

nöron kayıplarına bunun sonuç olarak nöropatolojik birçok hastalıkta önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Nicotera ve Orrenius, 1998).

Toksikokinetik, vücuda giren yabancı bir maddeyi ne ölçüde etkilediğinin tanımıdır. Vücuda alınan bu toksik maddenin toksikokinetik profili 4 aşama (absorbsiyon, dağılım, metabolizma, atılım) tarafından belirlenir.

Gastrointestinal sistem ve ciltten doğrudan emilimi gerçekleşen NaPT, idrar metabolitleri şeklinde üriner sistemden kolayca atılır (Ziller,1977). Sıçanlara ve tavşanlara dermal yolla uygulanmış ve üreme toksisitesi gözlemlenmemiştir (Ziller,1977). Emriyotoksosite ise tavşanlarda gelişmiş fakat sıçanlarda gelişmemiştir. Aynı zamanda NaPT dermal yolla farelere uygulanmıştır ve herhangi bir kanserojen etki gözlemlenmemiştir.

Sıçanlara oral yolla uygulanan NaPT'un emiliminin %88 ile %100 oranında gerçekleştiği görülmüştür. NaPT dermal yolla uygulandıktan sonra absorpsiyon oranının kullanılan çözücüye göre değiştiği gözlemlenmiştir. Aseton ile uygulanan NaPT'un 7 gün sonunda idrarla atılımı gerçekleşmiş ve absorpsiyon sonrası radyoaktivite oranı % 5.5 olarak gözlemlenmiştir. Sodyum piriton su bazlı bir krem ile uygulanması sonrasında ise idrarla NaPT'un %38.8'i atılmıştır (Mayer vd., 1992). Maymunlara, sıçanlara ve tavşanlara oral yolla uygulama gerçekleştirildikten sonra NaPT'un emilimi hızlı bir şekilde gastrointestinal sistemde gerçekleşir (Ziller,1977). NaPT'un Rheus maymunlarının ayak tırnaklarına uygulanmasından sonra %10'dan daha az dozun sistemik olarak emildiği gösterilmiştir (Mayer vd., 1992). NaPT solüsyonunun tavşanlara dermal uygulamasından sonra (110 mg/kg, 4 saat) uygulanan radyoaktivitenin %1.2'si tavşanların kan serumunda tespit edilmiştir (Howlett ve Van Abbe 1975). Radyoaktif olarak işaretlenmiş olan NaPT intraperitoneal veya oral olarak uygulandıktan sonra uygulanan radyoaktivitenin toplam %0.4 ile %0.8'i organlardan, %0.15 ile %0.6 karaciğerden geri elde edilmiştir (Ziller, 1977). Sıçanlara dermal yoldan NaPT uygulamasından sonra uygulama bölgesine yakın kaslarda ve karaciğerde radyoaktivite tespit edilmiştir (Parekh et al. 1970). Cilt tahrişini tedavi etmek amacıyla kullanılan NaPT krem dermal yolla domuzlara uygulanmış ve sonrasında uygulanan bölgede NaPT %3, uygulama bölgesine yakın diğer bölgelerde ise %0.5 oranında gözlemlenmiştir (Wedig vd., 1974). Tavşanlara dermal yolla

uygulanmış %0.3'lük NaPT sonrasında karaciğerde radyoaktivite gözlemlenmiştir (Howlett and Van Abbe 1975).

Biyotransformasyon; vücutta bir takım reaksiyonlar aracılığıyla toksik maddelerin oluşumunu engelleyen, bu maddelerin vücuttan atılmalarına yönelik dönüşümlerini sağlayan ve toksik maddeye karşı koruyan olaya denir (Ateş, 2019). NaPT enjeksiyonundan sonra sıçan plazmasında ana metabolit olarak 2-metilsülfonil piridin saptanmıştır (Mitoma vd., 1983). NaPT uygulamasından sonra köpeklerde, sıçanlarda, maymunlarda ve tavşanlarda sadece 2-metilsülfonil piridin değil, aynı zamanda hayvanların plazmada 2-metiltiopiridin-N-oksit, 2-metiltiopiridin ve 2-metilsülfonilpiridin-N oksit gözlemlenmiştir (Gibson vd., 1982). Kimya endüstrisinde NaPT üretiminde çalışan 9 işçinin kan plazmasında mililitre başına  $3.1 \pm 2.0$  ng 2-metilsülfonil piridin tespit edilmiştir (Wedig vd., 1984).

#### **2.1.1 Sodyum piritionun insanlar üzerine etkileri**

NaPT'a doğrudan maruz kalan insanlarda sodyum pirition maddesine ait herhangi bir toksik etkiye rastlandığına dair bir rapor yoktur. 2-13 yıl arasında sodyum pirition üretimi yapılan fabrikada çalışan işçilerde sodyum piritiona ait toksik etki gözlemlenmemiştir (Wedig vd., 1984).

Ancak NaPT (pH 9.4) içeriği %1.2, %1.4 ve %2 olan sulu çözeltinin 50 kişide boyun, yanak ve elin arkasına uygulanmasından sonra, uygulama yapılan 50 kişiden 30'unda deride yanma hissi gözlemlenmiştir. Sodyum pirition çözeltisi 5 kişinin derisinde alerjik reaksiyona sebep olmuştur. Uygulama sonrası deride kızarıklık oluşan kişilerin %4 ile %32 arasında tedavi uygulanması ile kızarıklık %1'den daha fazla oranda ertesi gün gerilemiştir. Ayaklarında mantar enfeksiyonu olan 25 hastaya 4-6 hafta boyunca uygulanan %1'lik NaPT çözeltisi uygulamadan sonra dermatit veya herhangi bir tahriş gözlemlenmemiştir. (Smith vd., 1978).

Metal işleme sıvılarıyla çalışan, ellerinde ve kollarının ön kısımlarında egzama bulunan 230 işçiye %1'lik NaPT sulu çözeltisi 48 saatlik bir süre ile uygulanmış ve uygulama sonrasında kaydedilen sonuçlar göstermiştir ki bu 230 işçide hiçbir alerjik reaksiyon oluşmamıştır (Alomar vd., 1985). Başka bir çalışmada ise 24 kişilik bir gruba kepek karşıtı ZnPT içeren şampuan kullanılmıştır ve uygulama sonrasında

pozitif sonuçlar elde edilmiştir (De Boer vd., 1989). Önceki 10 sene boyunca metal sanayisinde çalışan ve metal işleme sıvılarına maruz kalan ve son bir aydır ellerinde egzama oluşumu gözlenen bir kadın işçiler %50 zeytin yağı içeren NaPT çözeltisi ile yama testi 48 ve 72 saat süre ile uygulanmıştır ve testin bitiminde pozitif sonuçlar gözlemlenmiştir. Daha sonra ise 10 katılımcının yer aldığı %3'lük NaPT içeren metal işleme sıvılarıyla 48, 72 ve 96 saat süre ile yapılan bir yama testinin negatif sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (Tosti vd., 1990).

### **2.1.2 Hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalar**

Fareler, tavşanlar ve sıçanlara NaPT uygulanmasından sonra, uygulama yolundan bağımsız olarak kaslarda kasılma ve arka ekstremitelerde felç oluşumu gözlemlenmiştir. Domuzlara vücut ağırlığına göre 50 mg/kg NaPT uygulanmış ve uygulama sonrasında hayvanlarda kaslarda zayıflık, kolinerjik etki, ataksi tanımlanmıştır (Adams vd., 1976). Köpekler ve maymunlara ağırlıklarına göre 50 mg/kg NaPT damar yoluyla uygulanmış ve uygulama sonrasında hayvanlarda kusma ve geçici ışık duyarlılığı meydana geldiği gözlemlenmiştir (Winek ve Buehler, 1966). Köpeklere vücut ağırlıklarına göre 5,10 ve 20 mg/kg dozlarında damar içine uygulanan NaPT hayvanlarda kusma reaksiyonuna yol açmıştır. Köpeklere intravenöz yolla uygulama yapılması sonrasında kusmaya ek olarak göz bebeklerinde büyüme, konjunktivada geçici olarak kızarıklık, hayvanlarda kas kaybı, pupiller refleks gözlemlenmiştir (Moe vd., 1960).

### **2.2 Farklı Piritionlarla Yapılan Çalışmalar**

ZnPT 50 yılı aşkın süredir seboreik dermatit ve kepek tedavisinde kullanılan bir maddedir. ZnPT çok yüksek derecede gram pozitif, gram negatif bakteriler ve mantarlar da dahil antimikrobiyal aktivite gösterir (Schwartz, 2016). ZnPT balıklar üzerinde embriyotoksik etkisi incelenmek amacıyla Japon pirinç balıkları ve zebra balıklarına, ZnPT içeren ve ZnPT içermeyen şampuanların erken toksisite testleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan test sonucunda ZnPT hem Japon pirinç balığı hem de zebra balığının larvaları üzerinde teratojenik etkilere yol açtığı gözlemlenmiştir (Goka, 1999).

Saçlarında kepek bulunan 32 katılımcının bulunduğu bir çalışmada, katılımcıların kafasının yarısı ZnPT içeren şampuanla, diğer yarısı ZnPT içermeyen şampuanla yıkanmıştır (Marks vd., 1985). Her grupta 8 kişi bulunacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruptaki kişiler bir, üç, altı veya dokuz kez şampuanlanmıştır. Şampuanlanmanın bitmesinden 4 gün sonra teste katılan kişilerin kafasının her iki tarafından da kafa derisi biyopsisi yapılmıştır. Yapılan biyopsi sonrasında kafanın ZnPT içeren şampuanla yıkanan tarafında kepekte belirgin şekilde azalma gözlemlenmiştir (Marks vd., 1985).

Japon pirinç balığı üzerinde yapılan bir çalışmada, bakır piritionun (CuPT) akut toksisitesi araştırılmıştır ve balığın stres düzeyi incelenmiştir (Mohamat-Yusuff vd., 2018). 96 saat boyunca CuPT'a maruz bırakılan Japon pirinç balığında, bakır pirition lethal konsantrasyona sebep olmuştur. 96 saatin sonunda Lc50 seviyesi 16.58 mg/L olarak tespit edilmiştir. CuPT'un düşük dozunun bile Japon pirinç balıklarında mortalite gözlemlenmemiştir ancak balıklarda CuPT'un strese sebep olduğu gözlemlenmiştir (Mohamat-Yusuff vd., 2018).

Mikroorganizmaların büyümesi üzerine piritionun etkisinin incelenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada pirition *Klebsiella pneumoniae* ve *Bacillus licheniformis*'in büyümesine etki ettiği gözlemlenmiştir. Pirition aynı zamanda gram negatif bakterilerin büyümesini de etkilemiştir (Khattar vd., 1988).

*In vitro* olarak ZnPT'un insan cilt hücrelerine karşı akut toksisitesi incelenmiştir. Epitel hücrelerinin ve normal insan derisi fibroblastlarının kültürlerine eklenen çinko pirition, çok düşük dozlarda eklenmesine rağmen oldukça hızlı bir sitotoksik etkiye neden olmuştur (Priestley ve Brown, 1980).

Farklı canlıların (yosun, midye ve balçık) tekne gövdelerine yapışmasını önlemek için tercih edilen antifouling boyalarda piritionun bakır ile birlikte sıklıkla kullanıldığı bildirilmektedir (Luepke ve Preusser, 1978; Bao vd., 2008; Lamore vd., 2010). Deniz taşıtlarında kullanılan antifouling boyalarda bulunan pirition midye ve yosunların yapışmasını önleyici olarak tercih edilmekte ve farklı deniz canlıları üzerinde yapılan çalışmada bakır ile birlikte kullanıldığında sinerjik toksik etkiler gözlenmiştir (Bao vd., 2008). Piritionun akuatik yaşam ve ekolojik etkilerini belirlemek çevre ve diğer canlıların sağlığı açısından önemlidir.

Turley vd. (2000) tarafından ZnPT'nin su bitkileri ve hayvanları üzerinde toksik olduğu gösterilmiş, ZnPT'nin kolayca parçalandığı için az toksik bileşiklere ve çevresel olarak nötr olduğu düşünülmektedir. Bellas (2005), ZnPT toksisitesi doğrudan güneş ışığına maruz kalma sonucu azaldığını ve ortadan kalkmadığını göstermiştir. Elde edilen veriler ışığında akuatik ortamda piritionun kendiliğinden ve etkin olarak yok olmadığını söylenebilir.

İngiltere'de bir marinada yapılan çalışmada, denizlerde ZnPT varlığının yavaş yavaş arttığını ortaya koymuş ve konsantrasyonun tehlikeli değerlere yaklaştığı (Mackie vd., 2004), deniz kıyılarında bakır kontaminasyonu olduğu görülmüş ve ana bakır kaynaklarının *antifouling* kaplamalar olduğu bildirilmektedir (Srinivasan ve Swain, 2007).

### 2.3 Nekroz Gelişimi

Genelde tüm canlı organizmalarda yaşam, üreme, büyüme, yaşlanma ve ölüm gibi süreçleri geçirmektedir. Canlı organizmada bu süreçlerin devamı için hücrelerin sayısal dengesi önemlidir. Organizma dengenin korunmasını, nekroz ve apoptozis gibi çeşitli hücre ölüm tipleriyle sağlar. Apoptoz, canlı organizmanın homeostatik koruyan programlı ve genlerle düzenlenen bir enerjiye gereksinim duyan olaydır. Nekroz, organizmada hücre ölümü ve hücre dejenerasyonu olup, geri dönüşümsüz düzeye geldiğinde meydana gelmektedir. Nekrotik oluşum genellikle organ ve dokularda farklı sebeplere bağlı olarak (mantar, bakteri, zehirli insekt ve yılan zehirlenmelerinde, toksik ajanlar vb.) yaygın görülebilir. Nekrozun sebebine bağlı olarak patolojik olarak geliştiği dokuya ve nekrozun yaygınlığına göre değişen makroskopik ve mikroskopik farklı özellikleri gösterir (Kumar vd., 2003). Canlılarda doku nekrozu oluşturacak etkenler ve etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir.

1. Kimyasal Etkenler (Toksik maddelerin yüksek Konsantrasyonları): Çeşitli ekzojen ve endojen ajanlar (asit ve alkaliler) nekroz gelişimine sebep olabilmektedir. Genel olarak asitli kimyasallar koagulasyon nekrozu ve alkali kimyasallar likefoksiyon nekrozu meydana getirebilmektedir (Kumar vd., 2003). Toksikolojik maddeler (zehir olarak bilinen), hatta tedavi için bazı ilaçlar immünolojik hassasiyeti olan kişilerde, doz aşımı ve aşırı kullanım sonucunda hücrelerde dejenerasyon (zedelenme) oluşturabilmektedir. Yine kimyasal maruziyetler hücrelerde yaşamsal fonksiyonları

kaybına, membran geçirgenliğini (permeabilitesini), hücre içi osmotik dengeyi ve enzimsel işleyişler bozarak önemli düzeyde hücre dejenerasyonuna neden olarak hatta organizmanın ölümüne sebep olmaktadır. Temelde canlı için gerekli olan zararsız bazı kimyasalların (glikoz, tuzlar, mineraller, su vb.) yüksek konsantrasyonları hücrenin osmotik çevresini bozarak, hücre ölümüne neden olmaktadır. Toksikolojik (kimyasal) maddeler iki farklı mekanizma ile hücrelerin dejenere olmasına sebep olmaktadır (Kumar vd., 2003). Birincisi, bazı toksikolojik ajanlar, moleküler yapılara (komponentlerle) ve hücrelerin organelleri ile birleşimi sonucunda direkt etki ederek sitotoksik olarak hücre hasarları meydana getirmektedir. İkinci olarak, bazı toksikolojik ajanlar tek başına biyolojik aktif değildir. Ancak bu toksikolojik ajanlar metabolitlere dönüşür ve aktif olur bunun sonucunda hedef hücrelerde indirekt etkilerini gösterebilir. Genelde bu değişimler çoğunlukla karaciğer hücrelerinde gelişmektedir (Kumar vd., 2003).

2. Beslenmeye bağlı yetersizlikler: Hücrelerin beslenmesi için dolaşım sistemi (kan yolu) aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu nedenle bu dolaşım sisteminin akışını bozan patolojik oluşumlar (tromboz, emboli, damar üzerine basınç yapan tümör ve apseler) meydana geldiğinde hücre beslenemez duruma gelir buna bağlı olarak hücre ve dokularda nekroz gelişir (Kumar vd., 2003).

3. Sinir sistemine bağlı nedenler: Çevresel (periferik) sinir sisteminde meydana gelen basılar sonucunda bu sinirlerde yıkımlar oluşabilmektedir. Bunun sonucunda dejenere olmuş sinirlerin uyardığı (innerve) bölgeler üzerinde nekroz geliştiği bildirilmektedir (Kumar vd., 2003).

4. Mekaniksel ve fiziksel etkenler: Vücudun herhangi bölgesinde uzun süreli şiddetli bir basınç oluşturma bu bölgelerde nekroz gelişmesine neden olduğu bilinmektedir. Deri, farklı yumuşak dokular ve damarlar üzerinde meydana gelebilecek basınçlar neticesinde damarlarda tıkanma oluşturarak yaralar (dekübitisler) oluşur ve bu bölgelerde nekroz gelişimi gözlemlenmektedir (Kumar vd., 2003). Yine radyoaktif maddeler, yüksek sıcaklıklar (45°C üzeri), donma noktaları, X (röntgen) ve ultraviyole ışınları ve yüksek elektrik akımları lokalize nekrozlar meydana getirmektedir (Kumar vd., 2003).

5. Enfeksiyöz oluşturan etkenler: Bakteriye, viral, mikotik (mantar) ve parazitler lokal ya da sistemik olarak nekroz oluşumuna neden olduğu belirlenmiştir (Kumar vd., 2003).

6. Şiddetli oksidatif stress: Vücudumuz ihtiyaç duyduğu oksijenin alınarak kullanımı ve metabolizması sonucunda serbest radikaller meydana gelmektedir (Kumar vd., 2003). Normalde organizma oluşan radikalleri kontrol altında tutarak dengeler. Ancak bu dengenin bozulduğu durumda çok fazla sayıda radikaller oluşur ve bu sonucunda organizma üzerinde oksidatif strese neden olur. Bu durumda, oluşan serbest radikaller normal ve sağlıklı hücreleri hedef alarak okside ederek bozar ve bunun sonucunda nekrozlar oluşur (Kumar vd., 2003).

7. İmmünolojik etkenler: Organizma kendi yapısından farklı biyolojik etkenlerle karşılaştığı durumda vücudu korumak üzere immün sistem reaksiyonlarını devreye sokar. Ancak bazı durumlarda immünolojik reaksiyonların aşırı tepkileri hücre ve doku dejenerasyonuna sebep olabilmektedir. Yine endojen antijenlere bağılı olarak vücutta immünolojik reaksiyonlar meydana getirerek otoimmün hastalıkların oluşumuna sebep olmaktadır (Kumar vd., 2003).

## **2.4 İnflamasyon**

İnflamasyon organizmanın canlı dokuları üzerinde farklı sebeplere bağılı olarak meydana gelen zedelenmeler sonucu gösterdiği reaksiyon olarak tarif edilir. İnflamasyonun temel amacı bu oluşan hasarlara karşı koruyucu bir cevaptır. Amaç organizmada meydana gelen bu hücre zedelenmelerine neden olan etkenlere (mikroplar, toksinlerden, vb.) karşı korumak ve aynı zamanda zedelenme sonucu oluşan nekrotik hücre ve doku artıklarını ortadan kaldırmaktır. Canlı organizma eğer koruyucu cevaplar oluşmazsa, zedelenmeler devam eder ve ölümle sonuçlanan seviyeye ulaşır. İnflamasyon başlangıcındaki uyaranlar (stimulus), kan plazmasından ve hücreleri tarafından birçok kimyasal aracı (medyatörler) maddelerin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Meydana gelen medyatörlerle birlikte ve sırayla vasküler ve hücresel cevapların ortaya çıkmasını sağlar. İnflamasyon yanıtın başlamasına medyatörlerin oluşumuna bakteriler, virüs, mantarlar, nekrotik hücre ve dokular sebep olmaktadır. İnflamasyon aynı zamanda hasarlanmış dokuyu onarmak üzere bir dizi olayları başlatır. Bu onarım esnasında zedelenen dokularda parankimal hücre yenilenir

(rejenerasyonu) veya fibroblastik skar dokusu oluşturularak boşalmış alanları dolduracak gelişmeleri ortaya koymaktadır (Punçhard vd., 2004). İnflamasyon cevap, kan plazmasını, hücrelerini, damarlarını, bağ dokusu ve bunun sellüler ve ekstrasellüler elemanlarının hepsini içeren süreçtir. İnflamasyonun iki farkı tipi bilinir. Birincisi akut inflamasyon, kısa sürelidir (birkaç dakikadan- birkaç güne). Akut inflamasyonun özelliği damarlarda plazma protein ve sıvısının sızmasını (eksüdasyonu) ve lökositlerin damar dışına (emigrasyon) çıkmasıdır. İkincisi kronik inflamasyon, daha uzun sürelidir (günlerce ve hatta yıllarca). Histolojik olarak dokularda mononükleer hücrelerin bulunmasını, yeni kan damarı oluşturacak hücre çoğalması (proliferasyonu) ve yeni bağ dokusunun varlığını (fibrozis) içermektedir. İnflamasyonda onarım (reperasyon) ve reparatif cevaplar organizmanın yararına olup yaşamın devamı için mutlaka gereklidir.

#### **2.4.1 İnflamasyonun sistemik etkileri**

İnflamasyonda ateş, iştah kaybı ve halsizlik gibi sistemik sonuçları olmaktadır. İmmünolojik olarak inflamasyon esnasında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör (TNF) proinflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinler akut faz reaksiyonlarını düzenleyen önemli medyatörler olarak görev yaparlar. Aynı zamanda bu mediyatörler infalamasyon sırasında oluşan immünolojik ve toksikolojik zedelenmelere karşı oluşan yanıtları başlatır. Bu sitokinler lökositler ve makrofajlarca salgılanmaktadır.

Hem doğal hem de adaptif immünite mekanizmaların birlikte kullanıldığı bir immün reaksiyon inflamasyon olup patojenlere karşı savunmada büyük önem taşımaktadır (Kesikli ve Güç, 2011). İnflamasyon zararlı (invazif) patojene cevap olarak inflamatuvar hücrelerin (nötrofil ve makrofaj) birikimini artırır ve bunun sonucunda patojelerin fagositozu gerçekleştirilir (Kesikli ve Güç, 2011). Aynı zamanda sitokin ve kemokinleri salgılamaktadır (Kesikli ve Güç, 2011). Bu moleküller lenfositleri aktifleştirerek adaptif immün cevabın başlatmasını sağlamaktadır (Kesikli ve Güç, 2011). Patojenin ortadan kaldırılması ve kaldırılamadığı durumlarda, kronik inflamatuvar cevapların başlatılmasıyla sonuçlanır (Kesikli ve Güç, 2011).

Canlı organizmalarda, bir mikroorganizma olmaksızın iskemi-reperfüzyon hasarı, kimyasal doku hasarı ve travma sonucunda inflamasyon gelişebilir ve bu inflamasyona

steril inflamasyon ya da non-infeksiyöz adı verilir (Cruz vd., 2007). Non-enfeksiyöz inflamatuvar cevaplarda, tıpkı mikrobiyal inflamasyonlarda olduğu gibi nötrofil ve makrofajların artışı TNF-a ve IL-1 $\beta$  ve kemokinlerin salgılanması görülür (Beutler, 2007). Non-enfeksiyöz hücre ölümü veya hasarına karşı gelişen inflamatuvar cevaplar benzer olduğundan, aracılık eden reseptörleri, non-enfeksiyöz inflamasyonun aktivasyonunda da yer almaktadır (Rock ve Kono, 2008).

Non-enfeksiyöz hücre hasarı sonucunda IL-1 ve IL-33 salgılanmasının non-infeksiyöz inflamasyonu başlattığı gösterilmiştir (Kesikli ve Güç, 2011). Nekrotik hücrelerden salındığında IL-1 reseptörüne (IL-1R) bağlanarak hızlı biçimde inflamatuvar hücrelerin artışı sağlar (Kesikli ve Güç, 2011). Nekrotik hücre ölümü sonucu IL-1 $\alpha$ 'nın başlarda nötrofil artışına katkıda bulunduğu, ancak non-enfeksiyöz inflamasyonun yerleşmesi için doku makrofajlarından salgılanan IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin gerektiği gösterilmiştir (Chen vd., 2007; Kono vd., 2010). Bölgesel olarak salınan bu sitokinlerin, nötrofil birikimine ve yara iyileşmesine aracılık ettiği bildirilmektedir (Kesikli ve Güç, 2011).

#### **2.4.2 Steril (Non enfeksiyöz) inflamasyon**

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin, IL-1R üzerinden etki eden non-infeksiyöz inflamasyonun başlıca sitokinleridir (Weber vd., 2010). IL-1 $\beta$ 'nin, makrofajlarca sentezlenerek nötrofil ve monosit artışında gerekli olan endotel hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve farklı proinflamatuvar araçların üretiminde artışı sağlamaktadır (Kesikli ve Güç, 2011). İnflamatuvar hücrelerce IL-1 $\beta$  üretimi, inflamazom denilen ve temel görevi kaspaz-1'in aktivasyonu olan bir multiprotein kompleksi tarafından düzenlenir (Kesikli ve Güç, 2011). İnflamazom kompleksi, sıklıkla bir adaptör protein olan ASC (apoptosisrelated speck like protein containing), CARD (caspase activation and recruitment domain) ve kaspaz-1'in aktif formundan meydana gelir (Schroder ve Tschopp, 2010).

Tedavi amaçlı yaklaşımlar, IL-1'in non-infeksiyöz inflamasyondaki rolüne bakıldığında, IL-1 reseptörünün blokajı insan non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklarında terapötik bir hedef olarak araştırmalar yapılmıştır (Kesikli ve Güç, 2011). Yeni aşı adjuvanları geliştirilmesinde farklı inflamazom uyaranlarının

kullanılması, etkin adaptif immün cevapların geliştirilmesinde önemli bir alternatif olduğu düşünülmektedir (Kesikli ve Güç, 2011).

## **2.5 İnterlökin 1-Beta (IL-1 $\beta$ )**

İlk olarak 1980'lerde kodlanan interlökin iki ayrı gen tarafından kodlanan IL-1 $\beta$  ve IL-1 $\alpha$  olarak iki alt gruba ayrılır. İnterlökin inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde oldukça büyük bir öneme sahiptir (Gabay vd., 2010). IL-1 $\beta$  birçok hücre tipi tarafından üretilir ve salınır. Ancak bağışıklık sisteminde önemli görevleri olan makrofaj ve monosit hücreleri tarafından üretimi IL-1 $\beta$  ile ilgili birçok çalışmaya konu olmuştur.

İnflamatuvar yanıtta ve bağışıklıkta önemli işlevi olan IL-1 $\beta$  17.4 kDa'lık bir proteindir. (Clore vd., 1991). IL-1 $\beta$  karmaşık bir hidrojen bağı ağları oluşturan ve 12 beta zincirinden oluşan bir yapıya sahiptir (Clore vd., 1991). Çekirdeği ise kenarlarından her biri iki antiparalel bir tetrahedron olarak tanımlanır. Bu yapının içi hidrofobik yan zincirlerle doludur (Priestle vd., 1988). IL-1'in bir alt basamağında yer alan bu sitokin grubu herhangi bir enfeksiyon oluşumu durumunda lenfositlerin enfeksiyonlu bölgelere geçmesine yardımcı olur ve lenfositlerin enfeksiyonla savaşında oldukça önemli görev üstlenir (Lopez-Castejon ve Brough, 2011).

## **2.6 İnterlökin-6 (IL-6)**

IL-6 ilk olarak 1986 yılında klonlanan fakat son yıllarda yapılan araştırmalarda önemi giderek anlaşılan bir sitokin olmuştur (Dalkılıç vd., 2012). Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkisi ve sistemik etkileri bakımından inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sonucunda dikkat çeken bir tedavi ajanı konumuna gelmiştir (Dalkılıç vd., 2012). IL-6, 20 kDa'lık molekül ağırlığında, dörtlü alfa heliks yapıya sahip küçük bir polipeptit olup stabilizasyonu moleküller arası disülfid bağlarıyla sağlanmaktadır. IL-6, hücre zarına bağlı IL-6R ve çözünür haldeki IL-6R'e bağlanarak etki göstermektedir. IL-6 molekülü reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletiminde membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) molekülü önemli bir rol oynar (Heinrich vd., 2003; Dalkılıç vd., 2012). Dört sistein kalıntısı ve iki potansiyel N-glikolizasyon bölgesi olan IL-6 184 amino asitten oluşur. En fazla T hücreleri tarafından üretilen ve multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6 tek zincirli bir proteindir. Hücre içi sinyalizasyonu, gen aktivasyonu ve geniş biyolojik

aktivitenin gerçekleşmesinden sorumludur (Dalkılıç vd., 2012). IL- 6 birden çok işlevi olan bir sitokindir (Kishimoto, 1989). IL-6 doku hasarı olduğu durumlarda ve enfeksiyon olduğunda işlevini gösterir. (Tanaka vd., 2014). T ve B hücreleri, makrofajlar, dentrik hücreler, keratinosit adı verilen epidermal hücre de dahil birçok hücrede bu sitokin türünün üretimi gerçekleşir (Mauer vd., 2015).

Pleiotropik bir etkiye sahip olan ve birçok hücre tarafından üretilen IL-6, konak savunmasında görev alır. Belirli kanser türlerinde antitümör bir etkiye sahip olan IL-6 aynı zamanda kemoterapi ve radyasyon tedavisi gören kanser hastalarında meydana gelen miyelosüpresyon tedavisinde umut vericidir. IL-6 hedef hücrelere bağlı olarak büyüme indükleyici, büyüme inhibisyon ve farklılaşma indükleyici aktiviteler uygulayabilir (Akira vd., T 1993). Hücrelere IL-6 tarafından sinyaller IL-6R yoluyla ya da reseptöre bağlı sinyalleşme ve doğrudan transsinyalleşme yoluyla iletilir (Cronstein, 2007). Birçok inflamatuvar, fizyolojik ve immünolojik süreçte çokça etkisi vardır. IL-6 hedef hücreler üzerindeki etkisini iki bileşene sahip IL-6 bağlama zinciri olan 80 kDa IL-6R  $\alpha$  zinciri ve sinyal iletiminde görev alan IL-6R  $\beta$  zinciri aracılığıyla gösterir (Moulton, 2016).

Bağıışıklık sisteminde önemli rol oynayan sitokinler diğer düzenleyici maddelerin varlığına bağlı olarak ve sitokinin miktarına bağlı olarak meme kanserinde tümör büyümesini engelleyebilir ve aynı zamanda tümör büyümesinde teşvik edici olabilir. Pleiotropik bir sitokin olan IL-6 da tümör teşvik edici etkisi olabilir ve aynı zamanda tümörün oluşumunu engelleyici etkiye sahip olabileceği gözlemlenmiştir (Knupfer ve Preiss, 2007). Yapılan bir çalışmada ise IL-6 bazı tümörlerin proliferasyonunu uyardığı ortaya çıkarılmıştır, bu nedenle IL-6'nın inhibe edilmesi bazı tümörlerin oluşumunu azaltabilir (Keller ve Ershler, 1995).

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1 Deney Hayvanları ve Deney Grupları

Sıçanlar standart kafeslerde serbest beslenme ile sıçanlar özel standart yem ve su verilmiştir. Oda sıcaklığı 21-25 °C tutulmuş ve 12:12 saat aydınlık-karanlık periyodu uygulanmıştır. Erişkin erkek Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Vücut ağırlığı 238-287 gram arasında değişen hayvanlar kullanılmıştır (Çizelge 3.1). Tüm zaman aralığı ve dozlarında farklı sıçan grupları oluşturulmuştur.

**Çizelge 3.1.** Deneylerde kullanılan hayvan grupları ve ağırlık bulguları.

| Gruplar                                         | Ortalama $\pm$ Standart Hata (Gram) | Minimum Ağırlık (Gram) | Maksimum Ağırlık (Gram) |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Kontrol grubu (24. Saat, n:10)                  | 265,2 $\pm$ 12,2                    | 242                    | 283                     |
| Kontrol grubu (96. Saat, n:10)                  | 256,2 $\pm$ 16,4                    | 238                    | 282                     |
| 35 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (24. Saat, n:10) | 261,9 $\pm$ 16,4                    | 245                    | 286                     |
| 35 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (96. Saat, n:10) | 258,7 $\pm$ 13,8                    | 241                    | 287                     |
| 70 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (24. Saat, n:10) | 256,7 $\pm$ 14,3                    | 246                    | 284                     |
| 70 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (96. Saat, n:10) | 265,8 $\pm$ 15,0                    | 247                    | 281                     |

#### 3.2 Kan Örneklerinin Alınması

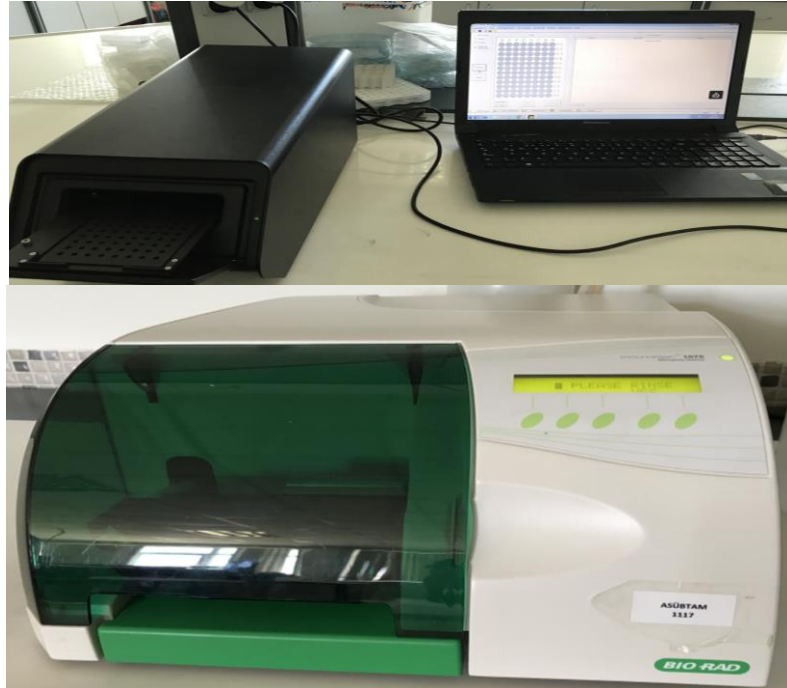
Sıçanlara NaPT (35 ve 70 mg/kg, ip) ve salin (%0.09 NaCl 0.5 ml/kg, ip) uygulanması sonucunda tüm gruplardan intrakardiyak yolla (dietileter altında) 2-2.5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra santrifüj edildi ve serumlar ependorf tüplere 300  $\mu$ L alikotlar oluşturularak -40 °C derin dondurucuda saklanarak muhafaza altında tutuldu.



**Şekil 3.1** Sıçanlara NaPT'nin intraperitoneal uygulanması.

### 3.3 IL-1 $\beta$ ve IL-6 Analizleri

Derin dondurucuda saklanan serumlarda IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerini belirlemek için ELISA yöntemli ticari kitler (Fine, Çin) kullanılarak yapılmıştır. Çalışmalar Aksaray Üniversitesi Merkezi Laboratuvarlarında (ASUBTAM) ELISA okuyucu ve yıkayıcı aletler kullanılmıştır (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA okuyucu (üst) ve ELISA yıkayıcı (alt) cihazları.

### **3.4 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve İlaçlar**

Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip), Salin (%0.09 NaCl 0.5 ml/kg, ip), Dietileter (İnhalasyon).

### **3.5 Deney Protokolü**

Deneyler esnasında laboratuvar sıcaklığı 21-25 °C arasında tutuldu. NaPT (35 ve 70 mg/kg, ip) ve tuzlu su (%0.09 NaCl 0.5 ml/kg, ip) uygulamaları saat 09:00'da başlanıştır ve takip eden 24 ile 96 saat sonra kan örnekler alınmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış deney protokolü doğrultusunda ve deneyler aynı üniversitenin Hayvan Deneyleri Merkezinde uygulamalar gerçekleştirilmiştir.

### **3.6 İstatistiksel Analizler**

IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerine ait elde edilen gözlem değerleri arasında, kontrol, süre ve doz bakımından farklılık olup olmadığını belirlemek için; “Kontrol Grubu x Doz Süresi” ile “Doz 1 ve Doz 2” olmak üzere iki faktörlü (faktöriyel) varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizi sonuçlarına göre farklı doz veya süre ortalamalarını belirlemek amacıyla, Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. IL-1 $\beta$  ve IL-6 değerleri analiz edildikten sonra her bir grubu oluşturan verilerin dağılım özelliklerine bakıldı ve ANOVA ile kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıkların analizi yapıldı. Bu analizlerde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı.

#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Yapılan bu araştırmada NaPT (35 ve 70 mg/kg, ip) ve salin (%0.09 NaCl 0.5 ml/kg, ip) uygulanan sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Kan serumunda IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerine akut sürelerde (24 ve 96 saat) etkileri tespit edilmiştir.

Akut sürelerde (24 ve 96 saat) ve dozlarda (35 ve 70 mg/kg, ip) NaPT ve salin (% 0.09 NaCl 0.5 ml/kg, ip) uygulanan sıçanlarda IL-1 $\beta$  düzeyleri tespit edilmiştir (Çizelge 4.1). Çizelgeden de görülebileceği gibi, 24 ve 96 saatlik uygulamadan sonra her iki doz grubunda (35 ve 70 mg/kg, ip) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-1 $\beta$  düzeylerindeki artış anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Aynı zaman dilimlerindeki dozlar arasındaki IL-1 $\beta$  düzeylerindeki değişimin ise önemsiz olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.1'den görüleceği gibi 35 ve 70 mg/kg, ip uygulanan sıçanlarda aynı dozların farklı zaman dilimlerinde IL-1 $\beta$  düzeylerindeki azalmanın önemli ( $p<0.05$ ) olduğu belirlenmiştir.

**Çizelge 4.1.** Farklı dozlarda NaPT uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik IL-1 $\beta$  düzeylerindeki değişim.

| Gruplar                        | 24 Saat                    | 94 Saat                  |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                                | IL-1 $\beta$ (pg/ml)       | IL-1 $\beta$ (pg/ml)     |
| Kontrol                        | 78,36 $\pm$ 1,27 b*<br>A** | 77,55 $\pm$ 1,85 b*<br>A |
| 35 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition | 97,52 $\pm$ 1,88 a<br>A    | 91,37 $\pm$ 1,75 a<br>B  |
| 70 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition | 95,69 $\pm$ 2,08 a<br>A    | 90,55 $\pm$ 0,89 a<br>B  |

\*: Aynı sütundaki küçük harfler arasındaki fark anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

\*\* : Aynı satırdaki büyük harfler arasındaki fark anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Farklı sürelerde (24 ve 96 saat) ve dozlarda (35 ve 70 mg/kg, ip) NaPT ve salin (% 0.09 NaCl 0.5 ml/kg, ip) uygulanan sıçanlarda IL-1 $\beta$  düzeyleri tespit edilmiştir (Çizelge 4.1). Aynı çizelgeden de görülebileceği gibi, 24 ve 96 saatlik uygulamadan sonra her iki doz grubunda (35 ve 70 mg/kg, ip) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-1 $\beta$  düzeylerindeki artış anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Aynı zaman dilimlerindeki dozlar arasındaki IL-1 $\beta$  düzeylerindeki değişimin ise önemsiz olduğu tespit edilmiştir.

Yine çizelge 4.1'den görüleceği gibi 35 ve 70 mg/kg, ip uygulanan sıçanlarda aynı dozların farklı zaman dilimlerinde IL-1 $\beta$  düzeylerindeki azalmanın önemli ( $p<0.05$ ) olduğu belirlenmiştir.

**Çizelge 4.2.** Farklı dozlarda NaPT uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik IL-1 $\beta$  düzeylerindeki değişim.

| Gruplar                               | 24 Saat                    | 94 Saat                  |
|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                                       | IL-6 (pg/ml)               | IL-6 (pg/ml)             |
| <i>Kontrol</i>                        | 38,22 $\pm$ 1,69 b*<br>A** | 37,86 $\pm$ 1,74 b*<br>A |
| <i>35 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition</i> | 67,33 $\pm$ 1,07 a<br>A    | 61,11 $\pm$ 0,92 a<br>B  |
| <i>70 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition</i> | 65,52 $\pm$ 1,92 a<br>A    | 60,13 $\pm$ 1,06 a<br>B  |

\*: Aynı sütundaki küçük harfler arasındaki fark anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

\*\* : Aynı satırdaki büyük harfler arasındaki fark anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Tuz formunda kullanılan piritonlar (sodyum, çinko ve bakır) daha çok kozmetik, anti-septik ürünlerde ve madencilikte sık olarak yaygın kullanımı bulunmaktadır. Piritonlar, mantar, yosun öldürücü ve antimikrobiyal olarak kullanılan kinyasal ajan arasındadır (Luepke ve Preusser, 1978; Bao vd., 2008; Lamore vd., 2010). Tıbbi olarak klinik uygulamaları bulunan (seboreik dermatit, tinea versikolor ve sedef hastalığında) kimyasaldır (Opdyke vd., 1967; Faergemann ve Fredriksson, 1980; Crutchfield vd., 1997). Piritonlar üzerinde yapılan araştırmalarda, canlı organizmalarda nörotoksik, sitotoksik, genotoksik, immünotoksik ve histopatolojik etkileri üzerinde durulmaktadır.

İntravenöz olarak 50 mg/kg NaPT uygulanan köpek ve maymunlarda, uygulama sonucu kusma ve geçici görme kaybı görüldüğü bildirilmektedir. Yine aynı araştırmada 200 ila 300 mg/kg NaPT uygulamaları sonucu tavşanlarda arka bacaklarda felç geliştiği bildirilmektedir (Winek ve Buehler, 1966). Köpeklere günlük 25 mg/kg dozda NaPT 2 hafta süreyle verilmesi neticesinde iki gün sonrası retina kanaması, tapetum nekrozu ödem ve bazı vakada oküler sinir kaybı bildirilmektedir (Delahunt vd., 1962). Domuzlara 50 mg/kg NaPT dozlarının uygulanması ataksiye, kolinerjik etki ve kas gücü kaybı gösterilmiştir (Adams vd., 1976).

Oral NaPT uygulaması, kemirgenlerde arka bacak felcine yol açtığı ve bunun toksikolojik etki sonucu, motor nöronların hücre içi  $Ca^{+2}$  yükselmesi sonucundan kaynaklandığına bildirilmektedir (Knox vd., 2008). Kalsiyum artışının enerji üretimini bozduğu, bu etkiyi hücre iskeleti üzerine de başlattığı ve bunun sonucunda hücre ölümünün gerçekleştiği bilinmektedir (Knox vd., 2008). Kronik olarak nörodejeneratif hastalıkların ve akut olarak nöron kayıplarının kalsiyumun sitotoksitenin sonucu olarak birçok nöropatolojik hastalıkta önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Nicotera ve Orrenius, 1998).

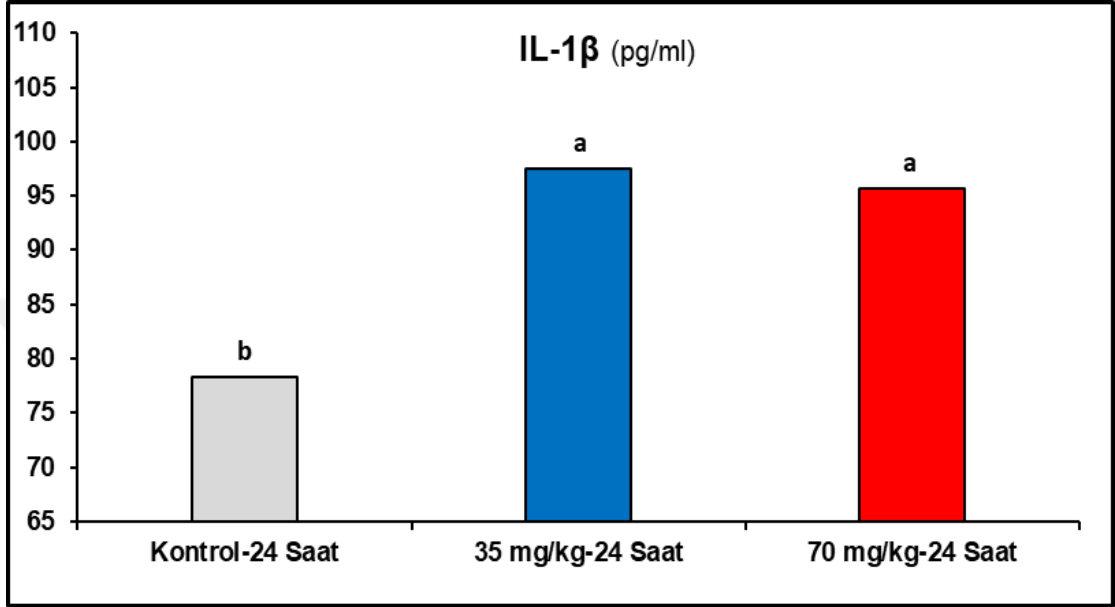
İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda piritonun farklı stres yolları ilişkisi sonucunda ATP seviyelerinde azalış, uygulanan doz düzeylerine bağlı oksidatif stres yarattığı bildirilmektedir (Lamore vd., 2010; Rudolf ve Cervinka, 2011). Yine aynı

araştırmada DNA hasarları neden olduğu, hücresel yaşlanması ve sonucunda hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (Lamore vd., 2010; Rudolf ve Cervinka, 2011).

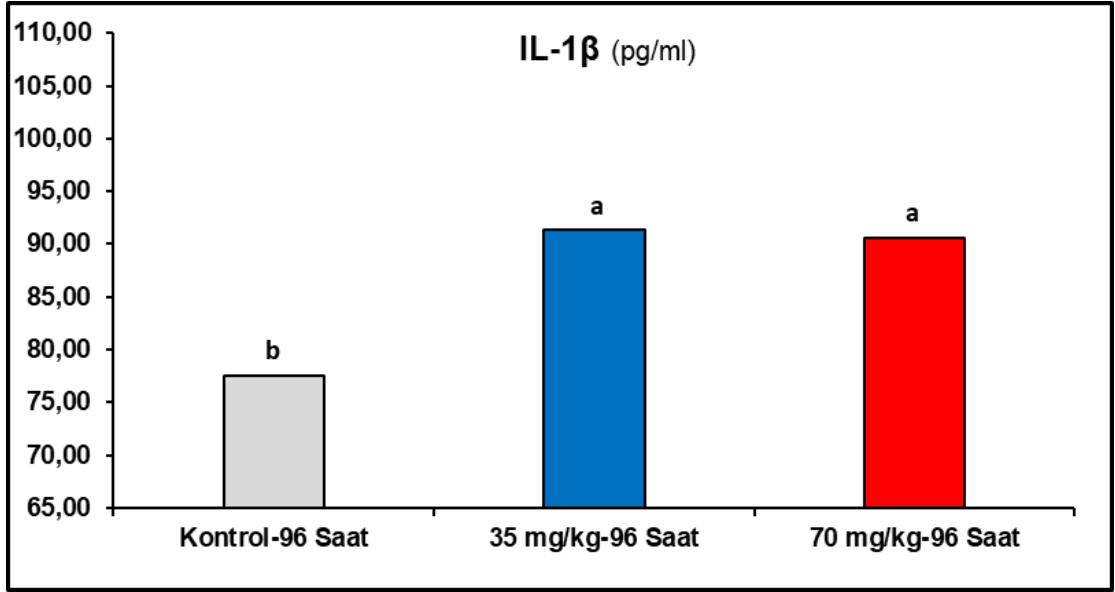
Nekroz, organizmada hücre ölümü ve dejenerasyonu olup, geri dönüşümsüz düzeye geldiğinde meydana gelir. Nekrotik oluşum genellikle organ ve dokularda farklı sebeplere bağlı olarak (mantar, bakteri, zehirli insektisitler ve yılan toksik ajanlar, oksidatif stres vb.) yaygın görülebilir (Kumar vd., 2003). Ekzojen ve endojen kimyasal ajanlar (asit ve alkaliler gibi) nekroz oluşturabilmektedir. Ayrıca zehir (toksik maddeler) olarak bilinen maddelerin aşırı uygulanmaları durumlarında, hücre zedelenmeleri meydana gelebilmektedir (Kumar vd., 2003). Özellikle hücrelerin membran permeabilitesini, osmotik homeostazı ve enzim entegrasyonunu (sistemi) bozarak, ciddi hücre zedelenmesine ve tüm organizmanın ölümüne neden olabilmektedir. Yine kimyasal maddeler iki mekanizma ile hücre zedelenmesine neden olur. Birincisi, moleküler komponentlerle veya hücresel organellerle direkt birleşerek etkisini göstermektedir. İkinci olarak, bazı kimyasal maddeler, biyolojik olarak aktif değilken, toksik metabolitlere dönüştükten sonra, aktif olur ve hedef hücrelerde etkilerini gösterir. Bu tip değişim genellikle karaciğer hücrelerinde oluşur (Kumar vd., 2003). Şiddetli oksidatif stress, vücudumuza alınan oksijenin kullanımı ve metabolizması sırasında oluşan agresif moleküller serbest radikallerdir. Normal olarak vücudumuz bu radikalleri kontrol altında tutar, ancak bazen denge bozulur ve çok sayıda radikallerin oluşum duruma oksidatif stres denir. Böyle bir durumda, serbest radikaller sağlıklı hücrelere saldırır, okside eder ve bozarlar (Kumar vd., 2003).

Nekroz sonucu canlı organizmada inflamasyon gelişmektedir. İnflamasyon, canlı dokuların çeşitli zedelenmelere karşı gösterdiği bir reaksiyondur. İnflamasyon, koruyucu bir yanıttır ve temel amacı, organizmayı hem hücre zedelenmesinin baş etkeni olan mikrop ve toksinlerden korumak ve hem de zedelenmenin sonuçları olarak ortaya çıkan nekrotik hücre ve doku artıklarından temizlemektir. Canlılar koruyucu yanıtları olmaksızın, zedelenmelere karşı korunamaz ve hayatîyetlerini devam ettiremezler. İmmünolojik olarak inflamasyonda IL-1 (interlökin-1), IL-6 ve TNF (tümör nekroz faktör) gibi, sitokinler akut faz reaksiyonlar için, çok önemli medyatörlerdir. Bunlar infalamasyonun yanı sıra immün ve toksik zedelenmelere karşı oluşan yanıtlarda da lökosit ve makrofajlarca salgılanır. IL-6, (hepatosit stimüle eden faktör) karaciğerde protein sentezini artırır.

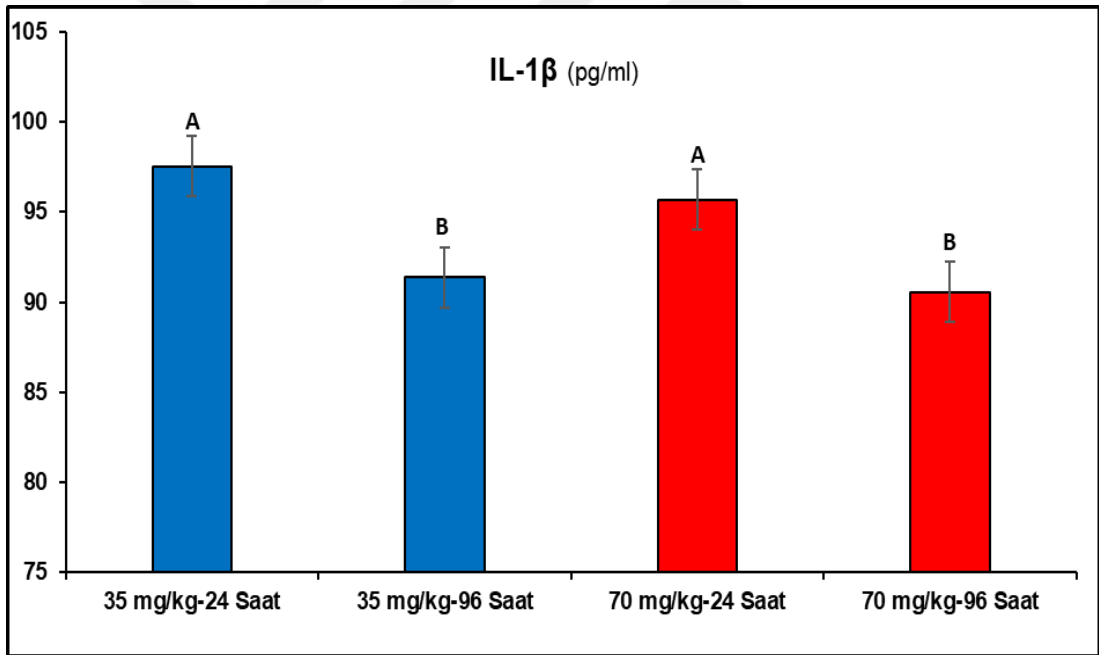
Bu çalışmada, immünolojik tepkiler sonucunda salınan IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. Sıçanlara uygulanan NaPT (35 ve 70 mg/kg, ip) nedeniyle 24. ve 96. saatlerde IL-1 $\beta$  düzeylerindeki artışın anlamlı ( $p<0.05$ ) olduğu belirlendi. (Şekil 5.1 ve 5.2). Yine şekil 5.3'ten görüleceği gibi 35 ve 70 mg/kg, ip uygulanan sıçanlarda IL-1 $\beta$  düzeylerinde zamana bağlı olarak azalmanın önemli ( $p<0.05$ ) olduğu tespit edilmiştir.



**Şekil 5.1.** Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 24 saatlik IL-1 $\beta$  düzeylerinin grafiksel gösterimi.

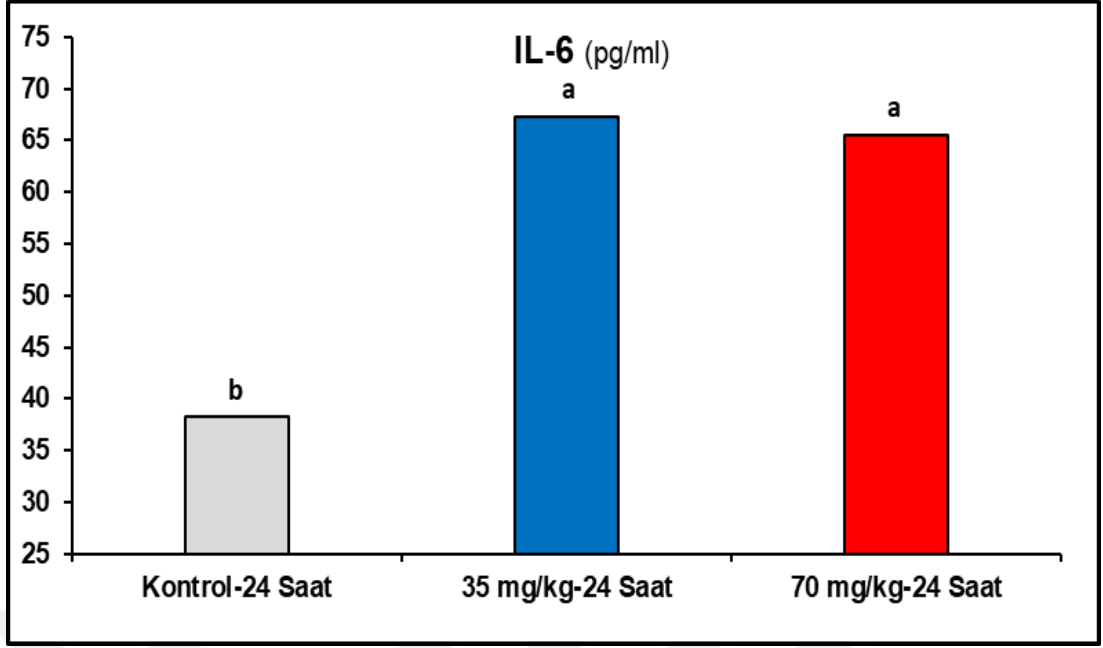


**Şekil 5.2.** Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 96 saatlik IL-1β düzeylerinin grafiksel gösterimi.

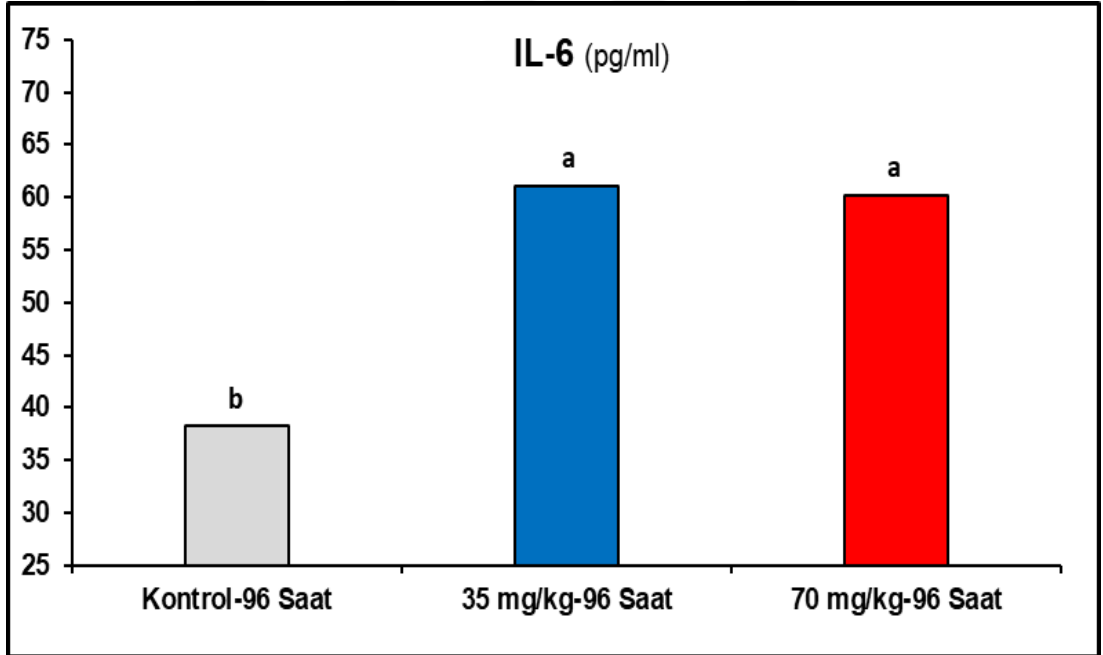


**Şekil 5.3.** Sodyum piriton (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda zamana (24 ve 96 saatlik) bağlı IL-1β düzeylerindeki değişimin grafiksel gösterimi.

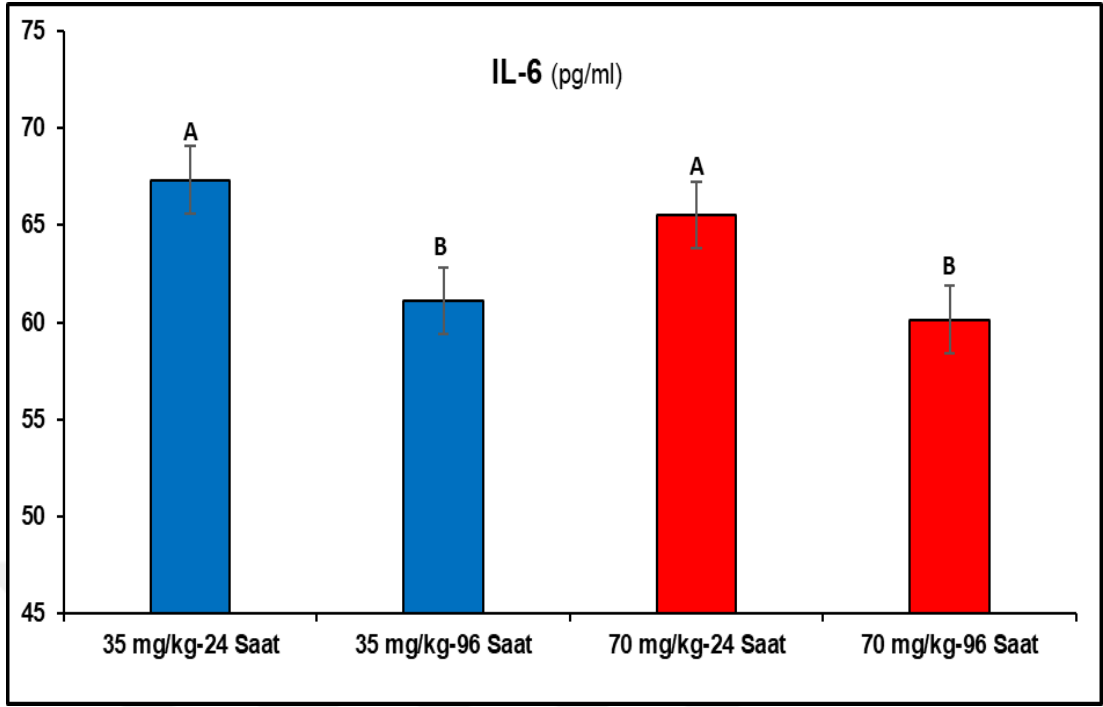
Şekil 5.4 ve 5.5'ten görüleceği gibi sıçanlara uygulanan NaPT (35 ve 70 mg/kg, ip) nedeniyle 24. ve 96. saatlerde IL-6 düzeylerindeki artışın anlamlı ( $p < 0.05$ ) olduğu belirlendi. Aynı dozlar arasında IL-6 düzeylerindeki azalmanın zamana bağlı olarak değişimin önemli ( $p < 0.05$ ) olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 5.4. Sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 24 saatlik IL-6 düzeylerinin grafiksel gösterimi.



Şekil 5.5. Sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda 96 saatlik IL-6 düzeylerinin grafiksel gösterimi.



**Şekil 5.6.** Sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) uygulanan sıçanlarda zamana (24 ve 96 saatlik) bağlı IL-6 düzeylerindeki değişimin grafiksel gösterimi.

Farklı dozlarda ve farklı hayvanlar üzerinde NaPT'nin etkisini belirlemeye yönelik yapılan araştırmalarında, sitotoksik, nörotoksik etki, doku hasarı, kas zayıflığı ve ataksi, ciltte tahrişlere, nekroz oluşumuna, DNA hasarına, oksidatif stres, hücre ölümlerine ve hücrelerde erken yaşlanma bulgularına rastlanılmıştır.

Hayvanlar üzerinde NaPT'nin etkileri ve verilen immünolojik tepkilere bakıldığında, yaptığımız bu araştırmada sıçanlara uygulan NaPT dozlarının (35 ve 70 mg/kg, ip) 24 ve 96 saatlik süreler içerisinde sitotoksik etki ile doku hasarı oluşturarak nekroz gelişimine ve sonuçta nonenfeksiyöz inflamasyona sebep olabileceğini düşündürdü. Gelişmiş olan bu durum sonucu, hayvanlar tarafından immünolojik tepkiler verildiği ve yaptığımız bu çalışmada IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinde anlamlı ( $p < 0.05$ ) artışına sebep olduğunu görülmüştür. (Şekil 5.1, 5.2, 5.4 ve 5.5). Aynı zaman dilimlerindeki dozlar arasındaki IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki değişimin ise önemsiz olduğu tespit edilmiştir. Her iki NaPT dozunun toksik olup aynı etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Yine bu araştırmada 24 saatlik süreye göre 96 saatlik süredeki IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki azalma anlamlı ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur (Şekil 5.3 ve 5.6). Radyoaktif olarak etiketlenmiş NaPT oral, intraperitoneal veya intravenöz enjeksiyon yolla verilen

sıçan, tavşan ve maymunlarda uygulamadan sonraki ilk 24 saat boyunca idrarda radyoaktivitenin % 50-80 olduğu bildirilmektedir (Ziller, 1977). Bu araştırmadaki IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki 96 saat sonra azalmanın, yapılan diğer araştırmalarda gösterildiği gibi intraperitoneal NaPT uygulama sonucunda vücuttan atılımının ilk 24 saatlik dilimde büyük çoğunluğun atılımının sonucu olabileceğini düşündürdü. Bu araştırmada NaPT'nin tek doz uygulamasının, 96 saat sonra vücuttan atılımı sonucu toksisitesinin azalmış olduğunu düşündürdü. Ancak kontrol grubuna göre IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin yüksek olmasının devam eden noninfeksiyöz inflamasyondan kaynaklanmış olabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak bu araştırmada, farklı sürelerde (24 ve 96 saat) ve dozlarda (35 ve 70 mg/kg, ip) NaPT uygulanan sıçanlarda IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinde anlamlı ( $p<0.05$ ) artış tespit edilmiştir. Uygulanan NaPT dozlarının sitotoksik etkisi ile doku hasarı oluşturarak nekroz geliştirmiş ve sonuçta noninfeksiyöz inflamasyona sebep olabileceğini ve uygulama yapılan hayvanlar tarafından immünolojik tepkiler verildiği düşündürdü. Aynı zaman dilimlerindeki dozlar arasındaki IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki değişimin ise önemsiz olduğu tespit edilmiştir. Her iki NaPT dozunun toksik olup aynı tepkilerin aynı etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Aynı araştırmada 24 saat sonra belirlenen IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerine göre 96 saat sonra yapılan IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki azalma anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerindeki 96 saat sonra azalmanın intraperitoneal NaPT tek doz uygulama sonucunda ilk 24 saatlik dilimde vücuttan atılımı kaynaklı toksisitesinin azalması sonucu olduğunu ve kontrol grubuna göre ölçülen IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin yüksek olmasının devam eden noninfeksiyöz inflamasyondan kaynaklanmış olabileceğini düşündürdü.

Bu araştırma sonuçları, NaPT toksik dozlarının yeniden belirlenmesine ve oluşturduğu hücresel ve doku hasarlarının (histopatolojik) belirlenmesine yönelik ileri bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Yine aynı araştırma sonuçları, IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin toksik kimyasal ajanların geliştirdiği noninfeksiyöz inflamasyonun belirlenmesinde belirteç (marker) olarak kullanılabileceğini ve bu konuda ileri bilimsel çalışmalar yapılmasını düşündürdü.

## KAYNAKLAR

- Adams, M.D., Wedig, J.H, Jordan, R.L., Smith, L.W., Henderson, R. ve Borzelleca, J.F., 1976. Urinary excretion and metabolism of salts of 2-pyridinethiol-1-oxide following intravenous administration to female Yorkshire pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 36, 523–531.
- Akira, S., Taga, T. ve Kishimoto, T., 1993. Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in Immunology*, 54, 1-78.
- Ateş, M. B., 2019. Etlik piliçlerde çörek otu tohumu ve timokinonun karaciğerde aflatoksin biyotransformasyonu üzerine etkilerinin immunohistokimyasal olarak araştırılması, Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Alomar, A., Conde-Salazar, L. ve Romaguera C., 1985. Occupational dermatoses from cutting oils. *Contact Dermatitis*, 12, 129–138.
- Bao, V. W., Leung, K. M., Kwok, K. W., Zhang, A. Q. ve Lui, G. C., 2008. Synergistic toxic effects of zinc pyrithione and copper to three marine species: Implications on setting appropriate water quality criteria. *Marine Pollution Bulletin*, 57, (6-12), 616-623.
- Bromberger, B., Sommer, J., Robben, C., Trautner, C., Kalb, R., Rossmanith, P. ve Mester, P. J., 2020. Evaluation of the antimicrobial activity of pyrithione-based ionic liquids. *Separation and Purification Technology*, 251, 117309.
- Bellas, J., 2005. Toxicity assessment of the antifouling compound zinc pyrithione using early developmental stages of the ascidian *Ciona intestinalis*. *Biofouling*, 21,(5-6), 289-296.
- Beutler, B., 2007. Neo-ligands for innate immune receptors and the etiology of sterile inflammatory disease, *Immunol Reviews*, 220,113-28.
- Chandler, C. J. ve Segel, I. H., 1978. Mechanism of the antimicrobial action of pyrithione: effects on membrane transport, ATP levels, and protein synthesis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14,1, 60-68.
- Chen, C.J, Kono, H., Golenbock, D., Reed, G., Akira, S. ve Rock, K.L., 2007. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells, *Nature Medicine*, 13,7,851-6.
- Clore, G. M., Wingfield, P. T. ve Gronenborn, A. M., 1991. High-resolution three-dimensional structure of interleukin 1. beta. in solution by three-and four-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biochemistry*, 30,9, 2315-2323.
- Cronstein, B. N., 2007. Interleukin-6. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65,1, 11-5.

- Crutchfield III, C. E., Lewis, E. J. ve Zelickson, B. D., 1997. The highly effective use of topical zinc pyrithione in the treatment of psoriasis: a case report. *Dermatology Online Journal*, 3,1.
- Cruz, C.M., Rinna, A., Forman, H.J., Ventura, A.L., Persechini, P.M. ve Ojcius D.M., 2007. ATP activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages, *Journal of Biological Chemistry*, 282,5, 71-79.
- Çetinkaya, S., 2009. Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 36,1.
- Dalkılıç, E., Gül, C. B. ve Alkış, N., 2012. İnterlökin-6: İnflamasyonda başrol oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38,2, 157-160.
- De Boer, E.M., Van Ketel, W.G. ve Bruynzeel, D.P., 1989. Dermatoses in metal workers. (II). Allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 20, 280–286.
- Delahunt, C. S., Stebbins, R. B., Anderson, J. ve Bailey, J., 1962. The cause of blindness in dogs given hydroxypyridinethione. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 4,3, 286-291.
- Dinning, A. J., Al-Adham, I. S. I., Austin, P. ve Collier, P. J., 1998. A novel assay for the distribution of pyrithione biocides in bacterial cells. *Letters in Applied Microbiology*, 27,1, 1-4.
- Durmaz, E. ve Giray, B.K., 2013. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 56,4.
- Edrissi, M., Massoumi, A. ve Dalzeil, J.A.W., 1971. Comparative studies of 1-hydroxy-2-pyridinethione and it's metal derivatives as analytical reagents for metal ions. *Microchemistry Journal* 16, 538–547.
- Faergemann, J., ve Fredriksson, T., 1980. An open trial of the effect of a zinc pyrithione shampoo in tinea versicolor. *Cutis*, 25,6, 667-669.
- Gabay, C., Lamacchia, C. ve Palmer, G., 2010. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 6,4, 232-241.
- Gibson, W.B., Jeffcoat, A.R., Turan, T.S., Wendt, R.H., Hughes, P.F. ve Twine, M.E., 1982. Zinc pyridinethione: serum metabolites of zinc pyridinethione in rabbits, rats, monkeys, and dogs after oral dosing. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 62, 237–250.
- Goka, K., 1999. Embryotoxicity of zinc pyrithione, an antidandruff chemical, in fish. *Environmental Research*, 81,1, 81-83.
- Gök, T., 2020. Sıçanlara uygulanan sodyum piritonun kan serumu ACTH ve kortikosteron hormon düzeylerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, ASÜ., Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.

- Göktekin, E. ve Barlas, N., 2008. Histopathological effects of 4-tert-octylphenol treatment through the pregnancy period, on the pituitary, adrenal, 93 pancreas, thyroid and parathyroid glands of offspring rats at adulthood. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26, 199-205.
- Heinrich, P.C., Castell, J. V. ve Andus, T., 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal*, 265,3, 621-636.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., MüllerNewen, G. ve Schaper F., 2003. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation, *Biochemical Journal*, 37,4,1-20.
- Howlett, H. C. S. ve Abbee, N., 1975. The action and fate of sodium. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 26,1, 3-15.
- Jasim, S. ve Tjälve, H., 1986. Effect of sodium pyridinethione on the uptake and distribution of nickel, cadmium and zinc in pregnant and non-pregnant mice. *Toxicology*, 38,3, 327-350.
- Keller, E.T. ve Ershler, W.B., 1995. Effect of IL-6 receptor antisense oligodeoxynucleotide on in vitro proliferation of myeloma cells. *The Journal of Immunology*, 154,8, 4091-4098.
- Kesikli, S.A. ve Güç, D., 2011. Steril inflamasyon ve inflamazom. *Ankem Dergisi*, 25, 102-109.
- Khattar, M.M., Salt, W.G. ve Stretton, R. J. 1988. The influence of pyrrithione on the growth of micro-organisms. *Journal of Applied Bacteriology*, 64,3, 265-272.
- Kishimoto, T., 1989. The biology of interleukin-6. *Blood*. 74, 1–10.
- Knox, R.J., Keen, K.L., Luchansky, L., Terasawa, E., Freyer, H., Barbee, S.J. ve Kaczmarek, L.K. 2008. Comparative effects of sodium pyrrithione evoked intracellular calcium elevation in rodent and primate ventral horn motor neurons. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 366,1, 48-53.
- Knupfer, H. ve Preiss, R., 2007. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Research and Treatment*, 102,129-135.
- Kumar, E., Cotran, R. ve Robbins, S. L., 2003. Hücre zedelenmesi adaptasyonu ve ölümü, içinde: Mitchell R.N. ve Cotran R.S. (editör), *Temel Patoloji*, 7.
- Lamore, S. D., Cabello, C. M. ve Wondrak, G. T., 2010. The topical antimicrobial zinc pyrrithione is a heat shock response inducer that causes DNA damage and PARP-dependent energy crisis in human skin cells. *Cell Stress and Chaperones*, 15,3, 309-322.
- Lopez-Castejon, G. ve Brough, D., 2011. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22,4, 189-195.

- Mackie, D. S., Van den Berg, C. M. ve Readman, J. W., 2004. Determination of pyrithione in natural waters by cathodic stripping voltammetry. *Analytica Chimica Acta*, 511,1, 47-53.
- Marcheselli, M., Azzoni, P. ve Mauri, M., 2011. Novel antifouling agent zinc pyrithione: Stress induction and genotoxicity to the marine mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Aquatic Toxicology*, 102,1-2, 39-47.
- Marks, R., Pearse, A. D. ve Walker, A. P., 1985. The effects of a shampoo containing zinc pyrithione on the control of dandruff. *British Journal of Dermatology*, 112,4,415-422.
- Mauer, J., Denson, J.L. ve Bruning, J.C., 2015. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends in Immunology*, 36,2, 92-101.
- Mayer, P.R., Couch, R.C., Erickson, M.K., Wooldridge, C.B. ve Brazzell, R.K., 1992. Topical and systemic absorption of Sodium Pyrithione following topical application to the nails of the Rhesus Monkey. *Skin Pharmacol* 5,154-159
- Mitoma, C., Steeger, T., Rogers, J., Thomas, D. ve Wedig, J.H., 1983. Metabolic disposition of pyrithiones. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3,256-263.
- Moe, R.A., Kirpan, J. ve Linegar, C.R., 1960. Toxicology of hydroxypyridinethione. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2,156-170.
- Mohamat-Yusuff, F., Sarah-Nabila, A. G., Zulkifli, S. Z., Azmai, M. N. A., Ibrahim, W. N. W., Yusof, S. ve Ismail, A., 2018. Acute toxicity test of copper pyrithione on Javanese medaka and the behavioural stress symptoms. *Marine Pollution Bulletin*, 127, 150-153.
- Moulton, V. R., 2016. Cytokines. In *Systemic Lupus Erythematosus*, 137-141. Academic Press.
- Nicotera, P. ve Orrenius, S., 1998. The role of calcium in apoptosis. *Cell Calcium*, 23,2-3, 173-180.
- Opdyke, D. L., Burnett, C. M. ve Brauer, E. W., 1967. Anti-seborrheic qualities of zinc pyrithione in a cream vehicle. II. Safety evaluation. *Food and Cosmetics Toxicology*, 5, 321-326.
- Parekh, C., Min, B.H. ve Golberg, L., 1970. Experimental studies of sodium pyridinethione. I. Percutaneous absorption in laboratory animals. *Food and Cosmetics Toxicology* 8,2, 147-160.
- Priestle, J. P., Schär, H. P. ve Grütter, M. G., 1988. Crystal structure of the cytokine interleukin-1 beta. *The EMBO journal*, 7,2, 339-343.
- Priestley, G. C. ve Brown, J. C., 1980. Acute toxicity of Zinc pyrithione to human skin cells in vitro. *Acta Dermato-Venereologica*, 60, 2, 145-148.

- Punchard, N. A., Whelan, C. J. ve Adcock, I., 2004. The journal of inflammation. *Journal of Inflammation*, 1,1,1-4.
- Rock, K.L. ve Kono, H., 2008. The inflammatory response to cell death, *Annual Review of Pathology*, 3, 99-126.
- Rudolf, E. ve Cervinka, M., 2011. Stress responses of human dermal fibroblasts exposed to zinc pyrithione. *Toxicology Letters*, 204, 2, 3, 164-173.
- Schwartz, J. R., 2016. Zinc Pyrithione: A Topical Antimicrobial With Complex Pharmaceutics. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 15, 2, 140-144.
- Schroder K ve Tschopp J., 2010. The inflammasomes, *Cell*, 140,6,821-32.
- Smith, E.B., Jessen, R.T. ve Ulrich J.A., 1978. Sodium omadine lotion in tinea pedis. *Current Therapeutic Research*, 23, 433–435.
- Srinivasan, M. ve Swain, G. W., 2007. Managing the use of copper-based antifouling paints. *Environmental Management*, 39,3, 423-441.
- Stoker T.E., Parks, L.G., Gray, L.E. ve Cooper R.L., 2000. Endocrine-disrupting chemicals: Prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. Critical Reviews in Toxicology*,30,197–252.
- Tanaka, T., Narazaki, M. ve Kishimoto, T., 2014. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6,10, a016295.
- Tenenbaum, S. ve Opdyke, D.L., 1969. Antimicrobial properties of the pyrithione salts. VII. In vitro methods for comparing pyrithiones to standard antimicrobials. *Food and Cosmetics Toxicology*, 7, 223– 232.
- Tosti, A., Piraccini, B. ve Brasile, G.P., 1990. Occupational contact dermatitis due to sodium pyrithione. *Contact Dermatitis* 22, 118–119.
- Turley, P.A., Fenn, R.J. ve Ritter, J.C., 2000. Pyrithiones as antifoulants: environmentalchemistry and preliminary risk assessment. *Biofouling*, 15,175–182.
- Wallhäuser, K. H., 1995. *Praxis der sterilisation, desinfektion. konservierung* Thieme Verlag, 5, 706.
- Weber, A., Wasiliew, P. ve Kracht, M., 2010. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway, *Science Signaling* 2010, 3,105.
- Wedig, J.H., Barbee, S.J., Mitoma, C., 1984. Pyrithione: plasma metabolites in man. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4, 497–498.

- Winek, J.H. ve Buehler, E.V., 1966. Intravenous toxicity of zinc pyrithione and several zinc salts. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 9, 269–273.
- Wedig, J.H., Goldhamer, R. ve Henderson, R., 1974. Percutaneous absorption, distribution, and excretion of three 2,6-<sup>14</sup>C-pyridinethiones in female Yorkshire pigs. *Pharmacologist* 16, 252.
- Ziller, S.A., 1977. Absorption, excretion and tissue distribution of 2-pyridinethiol-1-oxide. *Food and Cosmetics Toxicology*, 15, 49–54.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : Fatma YAZICI

### **EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)**

**Lisans** : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji  
Bölümü, 2014-2018

**Yüksek Lisans** : Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji  
ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, 2019-

