



**FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN
GASTRİT ÜZERİNE AFYON YÖRESİ KAPLICA
SULARININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mehmet Ali EMEKSİZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ELİTOK
Tez No: 2019-059**

2019 - AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN GASTRİT
ÜZERİNE AFYON YÖRESİ KAPLICA SULARININ
İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mehmet Ali EMEKSİZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bülent ELİTOK

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 18.SAĞ.BİL.13 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2019-059

2019 - AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/12/2019

Doç. Dr. Bülent ELİTOK

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Kenan SEZER

Mehmet Akif ERSOY Üniversitesi

Raportör

Dr. Öğr. Üyesi Durmuş Fatih BAŞER

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Mehmet Ali EMEKSİZ' in "Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Gastrit Üzerine Afyon Yöresi Kaplıca Sularının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması " başlıklı tezi ... /... / 2019 günü saat ...'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL ve ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖNSÖZ.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE METOT	13
2.1. Hayvan Materyali.....	13
2.2. Deneysel Gastrit Oluşturulması	13
2. 3. Metod	16
2.3.1. Klinik Muayeneler	16
2.3.2. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi	16
2.3.3. Hematolojik Muayeneler.....	17
2.3.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:.....	17
2.3.5. Kan Gazları Muayeneleri	18
2.3.6. Histopatoloji Muayeneler	18
2.3.7. İstatistiki Analizler	18
3. BULGULAR.....	19
3.1.Klinik Bulgular	19
3.2. Hematolojik Muayene Bulguları.....	21
3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları	24
3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları.....	27
3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları.....	29

4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
ÖZET.....	48
ABSTRACT	50
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ.....	70



ÖNSÖZ

Bu çalışma Afyonkarahisar yöresinin kaplıca sularının gastrit üzerindeki iyileştirici özelliği ile ilgili sayısal ve bilimsel olarak verilerin oluşturulduğu ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmasının en başından sonuna kadar gerek tecrübelerini gerekse yönlendirleleriyle yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Bülent ELİTOK başta olmak üzere bu zamana kadarki bütün öğretmenlerime hocalarıma teşekkür ederim. Şu ana kadar ve bundan sonrasında da bana maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve sevgili ortağım Esmâ YILDAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yine çalışma süresince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Şuayp DEMİREL'e, desteği ve fedakarlığıyla yanımda olan eşime ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Veteriner Hekim Orhan ESER'e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.SAĞBİL.11 proje numarası ile desteklenmiştir.

Mehmet Ali Emeksiz (Yüksek Lisans Öğrencisi)

KISALTMALAR

ALB	: Albumin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CHOL	: Kolestrol
CK	: Kreatinin Kinaz
CREA	: Kreatin
DB	: Direkt Bilirubin
GRAN	: Granülosit
GLDH	: Glutmat Dehidrogenaz
GLU	: Glukoz
HGB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LENF	: Lenfosit
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MONO	: Monosit
P	: Pulzasyon
R	: Respirasyon
RBC	: Eritrosit
SDH	: Sorbitol Dehidrogenaz
T	: Temperature
TB	: Total Bilirubin
TP	: Total protein
WBC	: Lökosit

TABLÖLAR**Sayfa**

Tablo 1. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması	20
Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları	22
Tablo 3. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.	25
Tablo 4. Kan Gazları Analiz Bulguları.....	28



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.	10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli yangı tablosu.....	29
Şekil 2.	10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli yangı tablosu.....	30
Şekil 3.	10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize yangı tablosunda azalma.	30
Şekil 4.	10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücrelerde azalma.	31
Şekil 5.	10x40 HXE Boyama. Mide. yangı tablosunun hafiflemesi ve mukozanın tekrar belirginleşmeye başlaması.	31
Şekil 6.	10x40 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün sağlanması ve iyileşmenin görülmesi.	32
Şekil 7.	10x40 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün tekrar şekillenmesi. Az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu.	32
Şekil 8.	10x40 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün tekrar şekillenmesi.	33
Şekil 9.	10x20 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün tekrar şekillenmesi ve normal halini alması.	33
Şekil 10.	10x40 HXE Boyama. Mide. doku bütünlüğünün sağlanamaması, mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize yangı tablosu.	34

1. GİRİŞ

Gastrit, gastrik mukozanın yangısı ve sekonder gelişen akut veya kronik kusma sendromunu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Mide mukozasının tahrişi, enfeksiyon, antijenik uyarımı veya yaralanması (örneğin kimyasal, erozyon, ülserasyon), mide epitel hücrelerinin parçalanması, artan gastrik asit sekresyonu ve bozulmuş mide bariyeri fonksiyonu ile enflamatuvar ve vasoaktif araçların salınmasını uyarır. Sebepleri arasında, hatalı besleme (örneğin, bozulmuş, kontamine olmuş gıdaların veya yabancı maddelerin yutulması), ilaç veya toksin alımı (örn. Antibiyotikler, NSAID'ler, kortikosteroidler, bitkiler, kimyasallar), sistemik hastalıklar (örn. Pankreatit, üremik gastropati, hipoadrenokortisizm), endoparazitizm (örn., köpeklerde *Physaloptera* sp, kedilerde *Ollulanus* sp) veya bakteriyel (örn., *H. pylori* ile ilişkili hastalık) veya viral (örn., köpek parvovirus gastroenteriti, kedigiller panleukopeni) enfeksiyonu. Ani başlangıçlı kusma karakteristiktir. Kusmanın devam etmesi ise, kan tampon sisteminin bozulmasına ve pH'nın alkaliye kaymasına ve metabolik faaliyetlerin aksayarak, hayati organlarda işlevsel bozukluklarına yol açmaktadır. Gastrit tedavisi genellikle semptomatiktir ve destekleyicidir. Az miktarda oral sıvı sık olarak verilebilir, hacim arttıkça asit miktarı azalır (Mayer ve ark.,2001; Peloso vd.,2002; Painsipp ve ark.,2007; Mitchell, 2012).

Akut ve kronik olmak üzere gastrit ikiye ayrılır.

A-) Akut Gastrit:

Genellikle komplike hastalıkları mükeatip oluşan bir hastalıktır. Travma sonucu yaralanma, yanma, şok, lohusalık, böbrek yetmezliği ve büyük operasyonları takiben görülebilir. Bunlara ilaveten aspirin, kortizon, penisilin, ibuprofen gibi mide mukozasını tahrip potansiyeline sahip ilaçlar da akut gastrite neden olabilmektedir. Alkol de akut ve kronik gastrite yol açabilen önemli ajanlardandır.

Mide mukozasının akut tahribatında mide asidinin önemli rolü bulunmaktadır. Mide çeperinden salgılanan mukus ve bikarbonat bir bariyer oluşturarak mide mukozasını korumakta mide asidinin ve mide mukozasının bütünlüğüne zarar vermesini önlemektedir. Büyük yaralanmalar ve hastalıklar nedeniyle bu koruyucu bariyer zayıfladığından midedeki asit, mide iç yüzeyini koruyan katmanın bütünlüğünü bozarak gastrite yol açar. Alkol mide mukozasındaki hücreleri tahrip eden en önemli akut etkili etmenlerin başında gelmektedir.

B-) Kronik Gastrit:

Kronik gastrit olguları uzun süre devam eden mide mukozası yangısıdır. *Helicobacter pylori* isimli bakteri ve de intrinsik faktör gibi etmenlerin etkisi altında oluşan gastrit türüdür.

Kronik alkolik gastrit mide mukoza tabakasının uzun süreli yıkımını ifade etmektedir. Düzenli alkol alan kişilerde akut gastrit semptomlarından ziyade mide bulantısı ve kusma semptomları ön plandadır. Bu durum ağrı reseptörlerinin hassasiyetini bozmaktadır. Eğer tedavi edilmezse ülser, karaciğer hasarı, pankreas bozukluğu ve mide kanserine neden olabilmektedir.

Gastritisin Fizyopatolojisi

Mide mukozası yangısını ifade eden gastrit olgusu kanama, iskemik hasar, mide ülseri ve karın ağrısı gibi lezyonlarla karakterize yaygın olarak karşılaşılan bir problemdir (Katz, 1968). Patogenezi çok faktörlüdür. Fiziksel stres, psikolojik stres, midedeki yangı tütün (sigara ve çiğneme), alkol, ilaçlar ve *H. pylori* ve ülserler gastrite yol açabilmektedirler (Friedman ve ark., 1974; Levenstein, 1999; Malfertheiner ve ark., 2009; Etani ve ark., 2017).

1. Stres:

Stres; vücut içinde düzeni ve dengelenmiş olan yapıyı ciddi derecede bozabilen ve GİS'in fonksiyonel yapısı üzerinde kısa süreli etkiler gösterebildiği gibi uzun dönem etkiler de gösterebilmektedir (Konturek ve ark., 1985). GİS'in 100 milyon nörondan oluştuğu düşünülmektedir ve bu 100 milyon nörondan oluşan sistemi ise duylulardan merkezi sinir sistemine (beyne) bilgi taşıyan nöronlar (duyusal nöronlar), Sinir sisteminin merkezinden (beyinden) genel bilgileri kaslara ve dokulara ileten nöronlar (motor nöronlar) ve Sinir sisteminin merkezinden (beyinden) genel bilgileri kaslara ve dokulara ileten nöronlar (ara nöronlar) oluşturmaktadır. Merkezi sinir sistemi ile enterik sinir sistemi birbirleriyle etkileşim içerisinde. Hormonal düzeylerin değişimi dolaylı olarak enterik sinir sisteminde de yapısal değişimlere ağrı gibi faktörlere yol açabilmektedir (Meerveld ve ark., 2016). Stres faktörünün şiddeti fizyolojik ve psikolojik olarak ayrı ayrı hem hormonal hem otonom hemde bireylerin davranışlarında olağan dışı etkileşimler oluşturabilmektedir. Böylelikle oluşan stres faktörü stresi tehdit unsuru olarak algılsa hipotalamik-pitüiteradrenal (HPA) aksını aktiveleştirir. Bu şekilde olan aktifleşme aslında vücutta yükselen strese karşı bir cevap niteliğindedir. (Ak ve ark., 2015). Özetle stres sinir sistemleri ile HPA aksını aktive eder ve uyarımı başlatır. Bu normal dışı uyarımlar ise adaptif cevapların sağlığını olumsuz etkiler ve vücudun içindeki dengeyi stabilize etmek için olan allostatik mekanizmalarda uyumsuzluğa yol açabilir. Sonuç olarak ise organizmanın hastalanması için uygun ortam sağlanmış olur. Stres, GİS'in üstünde yüksek etki oluşturmaktadır. Bu etki ise stresin etkilediği hastalıkların en önemlilerinden olan, besinlere karşı alerji, gastroözofajeal reflü hastalığı ve peptik ülser, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak rahatsızlıklarının görünmesi derecelerinin atması veya tekrarlanmasına alt yapı hazırlamaktadır. Bu durum ise gastrointestinal hastalıkların yüksek prevalansı ile kanıtlanmıştır (Konturek ve ark., 1985; Moleney ve ark., 2016).

Stres pek çok hastalıklara sebep olan ve bununla birlikte 21. yüzyılın önlenemeyen sorunlarından birisi durumundadır. Stres ülseri de stresin oluşturduğu en önemli hastalıklardandır. İlk defa beyin ameliyatlarını takiben akut gastritin mide

ve duodenumda meydana geldiği düşüncesini Cushing ve arkadaşları öne sürmüşlerdir ve nöropsişik faktörlere dikkati çekmişlerdir. Bu öne atılan düşünceden sonra strese bağlı ülserle yönelime sebep olmuştur (Konturek, 1985). Genellikle stres oluşturacak veya yaşam kalitesini azaltacak komplike ve ciddiyeti önem arz eden ameliyatlardan sonra stres ülserleri oluşmaktadır. (Işık, 2016).

2. İlaçlar: Aspirin veya ibuprofen non-steroidal, anti-inflammatuvar (NSAID) ilaçların uzun süreli kullanımı mide mukoza çeperini zayıflatmaktadır. Oral steroidler genellikle astım ve bazı endokrin bozukluklarda sıkça reçete edilmektedirler. Bu ilaçların alkolle birlikte alınması, akut alkolik gastritisin gelişimine neden olmaktadır.

3. Bazı enfeksiyonlar: Bazı viruslar ve bakteriler gastritisin gelişimine önemli katkı sağlamaktadırlar. Bunların başında gelen *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gibi bazı enfeksiyon etkenleri mide mukoza cemberine yerleşerek mide ülseri hatta mide kanserine sebep olabilmektedir. *H. pylori* hem akut hem de kronik alkolik gastritis olgularında önemli rol oynamaktadır.

4. Reflü: Proksimal ince bağırsaktan safranin mideye doğru geri akışı da gastritisin önemli nedenleri arasındadır. Öyle ki, semptomları açısından reflü ile gastritin oldukça benzer olması, iki hastalığın ayrımını zorlaştırmaktadır.

5. Otoimmün bozukluklar: Burada Antikorlar vücudun kendi ana dokusuna saldırarak tahribat oluşturlar. Bunun sonucunda ise midedeki asidi üreten A hücreleri (border cells, parietal cells, asid cells) yeterli miktarda mide asidi (HCl) salgılayamaz ve ikinci olarak da yine bu hücrelerin salgılandığı intirinsik faktörün de etkilenmesine ve azalmasına sebep olurlar. HCl nin azalması gastriti oluşturan hormonun artmasına sebebiyet vermektedir. Bu hormonun midedeki asidi üreten A-hücrelerini uyarıcı etkileri vardır. Devamlı bu uyarıların sonucunda A-hücreleri tahrip olmakta, ilerleyen dönemde kronik gastrite, hatta kansere bile yol açabilmektedir.

6. Alkol: Etil alkol (etanol) vücutta metabolize edilebilen tek alkol türüdür. Etanol, duru, şeffaf, spesifik kokusu olan bir sıvı türüdür. Bunlarla birlikte akışkanlık ve uçuculuğu olan nem çekici (hidroskopik) özelliğe sahiptir (Karacaoğlu, 2013). Oral yoldan alındığında emiliminin %80'i ince barsaklardan sağlanmaktadır. Konsantrasyonuna da bağlı olarak yaklaşık suyun ince barsaklardan emilme hızıyla eşdeğer bir hızda emilimi gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, Mideden %20 emilim sağlanırken ağız mukozası ve özofagustan olan emilimi göz ardı edilebilecek kadar azdır. Emilimi takiben alkol yakın bölgelere dağılır (Baban ve ark., 2003; Karacaoğlu, 2013).

Yaklaşık % 35'ten daha büyük konsantrasyonlardaki etanolün, belirgin mukozal hipereminin odak alanlarına neden olduğu, nekroz (özellikle yüzeysel epitel hücrelerinin), ödem ve mukozal ve submukozal kanamanına odaklandığı bildirilmiştir. "Sitoprotektif" prostaglandinlerin, etanol ve diğer nekrotik ajanların neden olduğu mide lezyonlarını önlediği bilinmektedir (Robert ve ark., 1979; Konturek, 1985, Palmer 1954). Yüksek miktarda alkolün alınmasından kaynaklanan akut gastritin "hematojen yollu" olduğunu öne sürmüştür. Nitekim, alkol alımı gastrik dolaşımda bir bozulmaya neden olmakta ve hiperemik lezyonların oldukça hızlı gelişmesine yol açmaktadır (Wallace ve ark. 1982). Sitoprotektif ajanların etanolün neden olduğu derin mukozal vazokonjesyonu azalttığını ve etanolün yol açtığı gastrik lezyonların 5 dakika içinde tamamen geliştiğini bildirmişlerdir (Guth ve ark. 1984). % 100 etanolün hasarlı mukozal bölgelerde toplam kan akışı durmasına neden olduğunu bulmuşlardır (Szabo ve ark. 1985). Son zamanlarda % 75-% 100 etanolden 1 dakika sonra ratlarda kılcıl damarların yapısının bozulduğunu tespit etmişlerdir. Venöz damarlarda konstrüksiyon yaparken, arteriyollerde dilatasyona yol açmaktadır (Oates ve Hakkinen, 1988)

1.3 Alkolik Gastritisin Semptomları

- **Karın ağrısı:** Bu ağrı hem akut hem de kronik gastrit koşullarında ortaya çıkabilir

- **Abdominal şişkinlik:** Şişkinlik türleri, yiyeceğinizin düzgün bir şekilde sindirilmediğinin ve hem akut hem de kronik gastritte bulunabileceğinin bir işareti olabilir
- **Siyah, katranlı dışkılama:** Siyah, katranlı dışkılar, GIS kanalınız boyunca kanama olduğunu gösterir, ancak kanama şu anda aktif değildir. Kırmızı renkte dışkılama varsa, aktif bir kanama olduğunu ve tıbbi bir acil durumun söz konusu olduğuna işaret eder.
- **Hıçkırıklar:** Bu, spesifik olmayan bir semptomdur. Bununla birlikte, bu diğer semptomların bir kaçında hıçkırık yaşanır, bunlar alkolik gastrit ile ilişkili olabilir.
- **Hazımsızlık:** Hasarlı mukozal hücreler, gıdaları sindiremez. Normal şartlar altında, mide hücreleri aynı zamanda gıdaları sindirmeye yardımcı olan enzimler üretir. Bunu yapamazlarsa, hazımsızlık belirtileri yaşanır.
- **İştahsızlık:** Bu belirti, kronik alkolik gastritin sık görülen bir belirtisidir
- **Mide bulantısı veya tekrarlayan mide rahatsızlığı:** Bunlar kronik gastritin diğer yaygın belirtileridir.
- **Kusma veya kahveye benzer içerik kusması:** Bu belirti acil bir tıbbi durumdur. Kusmada kan veya kahve tozu benzeri içerik, üst GI kanalın bir yerinde kanama olduğunu gösterir.

Gastritisin Tanısı ve Tedavisi

- **Endoskopi:** Endoskop, mide zarına bakmak için mideye gönderilerek, iltihap durumu kontrol edilir. Gerektiğinde küçük bir doku numunesi alınarak analiz için laboratuara gönderilmek üzere biyopsi gerçekleştirilebilir.
- **Kan testleri:** Anemi olup olmadığını belirlemek, H. pylori enfeksiyonu varlığını saptamak gibi bazı kan testleri tanıya yardımcı olabilir.
- **Dışkıda gizli kan testi (dışkı testi):** Bu test dışkıda olası bir gastrit belirtisi olan kan varlığını kontrol eder.

Gastrit tedavisi genellikle aşağıdakileri kapsamaktadır:

- Mide asidini azaltmak için antasitler ve diğer ilaçların (proton pompası inhibitörleri veya H-2 blokerleri) alınması
- Sıcak ve baharatlı yiyeceklerden kaçınılması
- H. pylori enfeksiyonunun yol açtığı gastrit için antibiyotik ve asit engelleyici ilaç kullanılması.
- Gastrit zararlı anemiden kaynaklanıyorsa, B12 vitamini takviyeleri,
- Süt veya laktoz veya buğdaydaki gluten gibi tahriş edici yiyeceklerin diyetten çıkarılması.

Balneoterapi

Kaplıca tedavisi olarak bilinen balneoterapi, doğal mineralli suları, çamurları (tıbbi peloidleri), doğal gazları (banyo, içme, soluma), masajları hastalanmamak, şifa ve iyileşmesi için uygulanan kür şeklidir. Bu terapilerde gündelik çeşme suyu kullanıldığında hidroterapi, iklim faktörlerini ekleyerek kullanılırsa klimatoterapi diye isim almaktadır (Gutenbrunner ve ark., 2010).

Balneoterapi genellikle bir çok hastalıklarda faydalı etkisinden dolayı tercih edilmektedir. Dermatoloji açısından bakıldığında, atopik dermatitis ile sedef hastalığını sayabiliriz. Kronikleşmiş kas ve iskelet sistemi hastalıklarına baktığımızda ise romatizmal eklem yangılarında, kemik ve kas ağrılarında, psikolojiye bağlı stres faktörlerinin azalması, rahatlaması ve tedavi edilmesi için yüz yıllardır tercih sebebidir (Turova ve ark, 1999; Nasermoaddeli ve Kagamimori, 2005).

Kaplıca suları, şifalı ilaç olarak maden sularının etkilerinin kullanıldığı bir alandır (Oncel, 2011). Tahminlere göre mineral maddelerin su ile oluşturduğu çözletinin, suyun fiziksel özelliklerine ek olarak deriden emilmesini kapsar. Japonya ve İsrail gibi bazı ülkelerde tıpta uzmanlık alanı olarak balneoterapi alanı

oluşturulmuş olup uzun zamandır tıp bilimlerinde kullanılmaktadır (Elitok, 2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde, fizyoterapi yöntemleri ile balneoterapi yöntemleri harmanlanarak 'spa terapisi' olarak isimlendirilen tedavi yöntemi kullanılmaktadır (Gutenbrunner ve ark., 2010). Son zamanlarda Balneoterapinin tedavi etkinliği hakkında olan çalışmalar hız kazanmış ve bu alandaki çalışmalarda artış gözlenmiştir (Nasermoadelli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010).

Balneoterapide Uygulama Esasları

Kaplıca suları, tedavi amaçlı olarak kullanımı yıllar öncesine dayanan ve artık gelenekselleşmiş olan mineralli ve termal sular, peloidler ve gazlar gibi doğal faktörlerin banyo, içme ve inhalasyon şeklinde kullanılması esasına dayanan bir yöntemdir. Günümüz dünyasında mineralli sular, kaplıcalarda ve kür uygulayan merkezlerde kullanımdadır (Karagülle ve Karagülle, 2000).

Küratif, preventif ve rehabilitatif amaçla kullanılan mineralli suların da sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

- Termal sular: Doğal sıcaklığı en az 20°C ve üzerinde olan sular
- Mineralli sular: Litresinde 1 gramdan fazla mineral madde barındıran sular
- Termomineral sular: Hem termal su hemde mineralli su özelliğini taşıyan sular
- Akrototermal sular: Toplam mineral içeriği bakımından mineralli suların aksine 1 g/L'nin altında, ancak termal su özelliği taşıyan sulardır
- Akrotopegal sular: Hem termal hemde mineralli su özelliği taşımayan yani toplam minerali 1 g/L'den aşağı olan ve termal su özelliği taşımayan yani doğal sıcaklığı 20°C'nin altında olan sular
- Özel termomineral sular: Bazı özel minerallerin belirli en az (eşik) değerlerinin üzerinde bu mineralleri içeren sular.
- Karışık termomineral sular: Aynı anda bünyesinde çok sayıda mineral bileşik içeren sulardır (Gutenbrunner ve ark., 2010; Öncel, 2011).

Kaplıca tedavilerinin banyo, çamur, içme kürleri, inhalasyon olmak üzere 4 farklı şekilde uygulanması mümkündür.

Ilık banyolar genellikle 25-30 dakikaya kadar olan banyolardır. Aşırı sıcak banyolarda bu süre 10 dakikaya düşerken genel ortalamaya baktığımızda banyo süreleri 20 dakika ortalamada seyreder. Banyo uygulamaları bölgesel veya tüm vücut olarak uygulanabilir. Banyo uygulamaları çoğunlukla 2-4 hafta süre ile ve haftanın 6 günü veya iki günde bir uygulanarak yapılır. Banyo uygulamaları ortalama 15-20 kez yapılır. Karbondioksitli banyolarda hareket kısıtlaması vardır. Bunun dışındaki bütün banyolarda hastalar özgürce hareket edebilirler (Elitok, 2011; Öncel, 2011).

Kaplıca sularının etki mekanizmaları

Kaplıca sularının T lenfosit üretimini azaltarak yangı oluşumunu baskıladığı ve ek olarak da analjezik ve nöroendokrin salgı artışını engellediği tedavi olan bireylerde gözlenmiştir (Ustyol ve ark., 2017).

Balenolojik suların etkileri sıcaklık, mekanik ve immunolojik olarak sınıflandırılmaktadır.

Kaplıca Sularının Termal (Sıcaklık) ve Biyokimyasal Etkileri

Sıcak ve soğuk vücut üzerindeki etkileri farklı olmakla birlikte doğal mineralli suların da farklı olarak sıcak yada soğuk uygulama alanları bulunmaktadır (Elitok, 2011; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Balneolojik suların sıcak olması damarların genişlemesine (vazodilatasyona), kanın akışında hızlanmasıyla birlikte hipotansiyona (kan basıncının düşmesine) yol açar. Kısa süreli sıcaklık uygulamalarını endorfin hormonu sayesinde ağrı şiddetini azaltıcı etkisi ve interlökin-10'u inhibe etmesi sayesinde ise antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır. Plazma prolaktinin kadınlarda sauna seansını takiben 14 kat

yükseldiği bildirilmiştir. Başka bir gruptaysa musluk suyu uygulamasının plazma prolaktinle birlikte ACTH hormonu düzeyinde azaldığı saptanmıştır. Sıcaklıktaki artış immun sistemdeki tepkilerin azalmasına sebep olur, hücrel ve humoral bağışıklığın hücrelerinde baskılayarak yangı oluşum mekanizmasını etkilerken bunu etkisini kortizolün ve kateşolaminlerin aktivitesinde ivmelendirme ile gerçekleştirmektedir. Sıcaklık artışıyla birlikte granülositlerin hareketliliğinde, fagositik ve enzimatik aktivitelerin artmasına sebep olmaktadır. Bir başka etkisi ise, hareketlerdeki kabiliyetin artmasını sağlayarak kollajenlerden zengin tendon, fasiya ve kapsüllerin hareketlerinde iyileşmeye yol açmasıdır. Hiperterminin bir diğer özelliği synovial sıvının vizkozitesinin azalmasına sebep olmasıdır. Hipertermik suların spazmlar üzerinde çözücü etkileri olduğu için, pilor spazmlarda geriletici etkilerinin olduğuna rastlanmıştır (Nasermoadelli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının Mekanik Etkileri

Kaplıca suları ile yapılan tedavilerde, kas tonusu, eklemlerin hareketliliği ve ağrının şiddetinin azaltılması konusunda ciddi etkiler gözlenmiştir. Su ile masajda, basıncı yüksek olan duşlar , canlılığın artışıyla birlikte, idrar yapımının da artması (diürezin), hemodilatasyon, kalpte kanın pompalanma gücünde artış ve de plazmanın seviyesinin azalması gibi fizyolojik değişiklere sebebiyet vermektedir. Mekanik etkisi, suyun üst kısmında kalmaya çalışırken artan kalp atımı ve solunumun derinleşmesi sayesinde, zamanla kilo kütlelerinde azalmaya sebebiyet vermektedir (Agishi, 1985; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının İmmunolojik Etkileri

Balneoterapik suların içerisinde bulunan minerallerin uygulama sırasında emilerek bağışıklık sistemini olumlu yönde etkilediği bildirilmiş olup bu sayede S²'lü sularla kontak dermatitis, sedef (psöriazis) ve egzama gibi olguların iyileşmesini hızlandırdığı kanıtlanmıştır. Kaplıca sularındaki minerallerin deriye uygulamalarındaki faydası T lenfosit artışı ve bununla bağlantılı dermal sitokinlerin

miktarlarındaki değişimle ilişkilidir. Sülfür içeren mineralli suların cilt hastalığı ve solunum problemlili hastalarda T lenfositlerinin artışını önleyerek, yangıyı baskılamaktadır. Bu suların sitokinlerin, başta IL-2 ve İFN'un salınımının olumsuz etkilenmesi, T bellek hücrelerinde de oluşumunda bloke edildiği görülmüştür. Mineralli suların bazılarında sebebi bilinmeyen deri hastalarında derideki bazofillerinin degranülasyonunda azalmalara sebep olduğuna rastlanmıştır. Bazı bilim insanları da kaplıcalardaki suların bazılarında Langerhans hücrelerinin sitokinlerin üretimindeki tamponlayıcı etkisi olduğu göstermiştir. Tüm bu bilgilere baktığımızda, kaplıca sularının bulunduğu bölgeler genellikle dinlenme amaçlı kullanıldığı ve dinlenmenin de stresten uzak şekilde relaks bir şekilde yapıldığı da düşünüldüğünde bu durumun immun sistem üzerinde oldukça olumlu sonuçlar doğuracağı da göz ardı edilmemelidir (Elitok,2011; Vaht ve ark., 2008; Zabolotna ve ark., 2018).

İlgili bölümlerde belirtildiği üzere kimyasal, termal ve mekanik etkileri olan kaplıca suları deri, kas, kemik, eklem gibi bir çok vücut parçalarında birçok farklı hastalıkların tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Kasnakova ve ark., 2019; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Gastrit Olgularında Balneoterapi

Yapılan araştırmalar radon gazı içeren suların aynı zamanda antoksidan özelliklerinin söz konusu olduğunu, mide mukozasında oluşan hasarın giderilmesine oldukça faydalı etkileri olduğunu bildirmektedir (Tanaka ve ark.,1988; Etani ve ark.,2017). Nitekim uzun süreli kaplıca sularının kullanıldığı deneklerde, bu suların mide kan akışını artırarak gastrit olgularında iyileşme sağladığını bildiren önemli araştırmalar vardır (Tanaka ve ark.,1988; Gosink ve ark.,1990; Etani ve ark.,2016). Afyonkarahisar kaplıca suları pek çok mineral ve bileşik yönünden zengin olmasının yanında, radon gazı da içermektedir (Elitok, 2011).

Daha önce yapılan bazı çalışmalar bikarbonatlı mineralli suların sürekli uygun dozda kullanımlarının dispepsi ve motilite bozuklukları gibi gastrointestinal

bozuklukların tedavisinde oldukça etkili olduğu saptanmıştır (Muarakami ve ark., 2015). Nitekim bikarbonatlı suların kronik gastrik olgularında önemli iyileştirici etkilerinin olduğu, lipid peroxidation-antioxidant defans sistemi ile lipid metabolizmasının düzenlenmesinde iyileşme sağlayarak antioksidan kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (Vaganova ve Knyshova, 2003). Bir diğer çalışmada (Gorbunov, 2010), gastrit problemlerine yol açabilen safra taşı olgularında kaplıca sularının iyileştirici etkilerinden bahsedilmekte, hastalık sırasında sıkça şekillenen gastrik mukozanın atopisi ile seyreden kronik gastrit olgularında patolojinin düzeltilmesinde oldukça faydalı sonuçlar verdiği, kaplıca sularının bifazik etki göstererek, duruma göre hiperkloremik ve hipokloremik olgularda başarı ile kullanılabileceği bildirilmiştir (Chaban ve ark. 1990). Aklorhidrik gastrit olgularında sodyum klorürlü kaplıca sularının içilmesinin, patolojik tabloyu düzeltmede son derece etkili olduklarını 734 hastada yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bir başka çalışmada (Etani ve ark., 2017) ise radon gazı içeren sularının gastrit olgusu üzerindeki tedavi edici etkilerini klinik, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik verilerle ortaya konulmuştur.

Balneoterapik tedavi yöntemlerin bin yıllarca yıl eskisinde kullanılması hatta bazı ülkelerde tıp uzmanlık dalı olmasına rağmen yaptığımız literatürel taramalarda ülkemizde gastritin balneoterapik yöntemler ile tedavi edilmesiyle ilgili spesifik olarak hiç bir bilimsel çalışmaya rastlayamadık. Hatta bu konu hakkında yurt dışında da literatürel eksikliklerin gözlemlediğimiz söylenebilir. Bunun için hakkında fazla bir bilginin ve çalışmanın olmadığı kaplıca sularının gastrit üzerindeki etkilerini detaylandırmamız, çalıştığımız konunun ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, Afyonkarahisar'da bulunan ve zengin mineral kompozisyonuna sahip Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun gastrit olgularının tedavisindeki etkinliği ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2. MATERİYAL VE METOT

Bu çalışmadaki deneyler Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (AKUHADYEK)'nin 58-18 nolu raporu çerçevesinde Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu (AKÜBAPK)'nin 18.SAĞ.BİL.13 numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

2.1. Hayvan Materyali

Yapmış olduğumuz araştırmanın çalışmasında toplamında aynı tarih doğum yaştaki 40 ane Albino ırkı fare kullanılmıştır. Hayvanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde toplam bir günü 12-12 olmak üzere bölerek gece ve gündüzü eşit koşullarda (ısı, nem ve plastik kafes) muhafaza edilmişlerdir. Çalışma boyunca farelerin serbet olarak yiyebildiği kadar (*ad libitum*) fare yemine ulaşımına imkan sağlanmıştır.

2.2. Deneysel Gastrit Oluşturulması

Gastrit prosedürü uygulanmadan önce 40 fareden 4'ü kan örneklerinin alınması amacıyla ex edilmiştir. Çalışmanın devamında kontrol ve çalışma gurubunu oluşturan toplam 36 adet fare 24 saat aç bırakıldıktan sonra, orogastrik sonda ile %50'lik etanol'den 8mL/kg canlı ağırlık hesabıyla 1 kez verilerek gastrit oluşturma yöntemine (Swarnakar ve ark.,2017) göre gastrit oluşturulmuştur.

Hayvanların tümünde gastrit prosedürü uygulandıktan 3 saat sonra, gastrit olgusunun teyidi ve kan örneklerinin alınması için 4 hayvan ex edilmesinin sonrasında eşit C.A. ortalaması olacak şekilde çalışma materyalini oluşturan 32 adet fareden eşit ve rastgele olarak, 21 gün sürecek tedavi periyodu için aşağıdaki şekilde 2 guruba ayrılmıştır:

1 Kontrol Gurubu (KG): Gastrit oluşturulan 16 adet fare KG olarak ayrılmış ve bu gruptaki farelere tedavi amacıyla her gün aynı saatte 1 lt /33 kg C.A. hesabıyla orogastrik sonda ile günde 2 defa musluk suyu verilmiştir. Ayrıca kontrol grubu hayvanların suluklarına musluktan aldığımız su konuldu. Ve her gün tazelenen yem ile suya *ad libitum* olarak erişimini sağladık .

2. Çalışma Gurubu (ÇG): Gastrit oluşturulan 16 adet fare ÇG olarak ayrılmış ve bu gruptaki farelere tedavi amacıyla her gün aynı saatte 1 lt /33 kg C.A. hesabıyla orogastrik sonda ile günde 2 defa Süreyya I Kaplıca Kaynağı'ndan günlük taze olarak getirilen ılık kaplıca suyu verilmiştir. Ayrıca bu grubun suluklarına Süreyya I Kaplıca Kaynağı'ndan günlük taze olarak getirilen kaplıca suyu konulmuş ve her gün tazelenen yem ile suya *ad libitum* olarak erişimini sağladık .

Tedavide Kullanılan Kaplıca Suyu-Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu

Çalışmızda gastrit üzerine etkilerini araştırdığımız kaplıca suyu, Afyonkarahisar İli, İscehisar İlçesi Merkezinde bulunan Süreyya I kaynağından temin edilmiştir. Süreyya I kaynağında günlük olarak 25 dk su akıtıldıktan sonra plastik bidonlara alınarak deneklerin bulunduğu AK Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine getirilmiş ve ilgili bölümde belirtildiği şekilde kullanılmıştır. Bu kaynağın özellikle kullanılmasının sebebi şunlardır:

1. Volkanik kökenli olması
2. Karbondioksitli su sınıfına giren il ve bölgedeki tek su olması
3. Suyun kimyasal yapı taşlarını değiştirecek molekülleri içinde barındırmaması.
4. Mineral miktarından oldukça yoğun olması yani litrede 4 gramdan fazla mineral bulundurması.
5. Gastritin tedavisinde etkili rol oynayabilecek bikarbonat gibi minerallerin miktarının yoğun olması.

İzmir Valiliği Halk Sağlığı Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı ve İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı'nın Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu ile İlgili Yaptıkları Analiz Sonuçları aşağıda sunulmuştur:

1. BARYUM:0.907
2. BORAT: 13.5
3. SERBEST KARBONDİOKSİT: 605
4. SUDAKİ TOPLAM ALFA VE BETA RADYOAKTİVİTE ANALİZİ:
TOPLAM ALFA: 2.17±0.18 Bq/L, TOPLAM BETA: 4.23±0.15 Bq/L
5. SODYUM:835.3
6. POATSYUM : 86.4
7. AMONYUM :2.8
8. MAGNEZYUM:44.5
9. KALSİYUM:158.416
10. MN VE DEMİR: 0.05 VE 0.06
11. FLORÜR: 1.6
12. KLORÜR: 83.8
13. BİKARBONAT:2782
14. Ph:6.88-7.29
15. SÜLFAT: 0.4
16. BORİK ASİT: 28
17. BROMÜR: 0.324
18. İYOT: 0.0603
19.NİTRİT: -
20 NİTRAT:-
21. SÜLFAT:-
22.SÜLFÜR:-0.002
23. FOSFAT:0.240
24. SİLİKAT ASİTİ: 85.774
25. ARSENİK:-
26. BAKIR: -
27. ÇİNKO:-
28. KORM:0.050

TOPLAM MİNERALİZASYON: 4046.8 g/L

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı tarafından verilen raporun Sonuç ve Yorum Bölümünde; Süreyya I Kuyusu Kaplıca Suyunun sodyum bikarbonatlı, karbondioksitli, florürlü ve silisyumlu termomineral su sınıfında konumlandırıldığı ve birçok hastalıkta tedavi edici olduğu bildirilmiştir.

2. 3. Metod

2.3.1. Klinik Muayeneler

Deneylerde kullandığımız farelerin C.A. durumları, hareketli durumları, yeme içme durumları, gözlerinde sarılık gibi lezyonların olup olmadığına yoğunlaşmıştır. Çalışma sırasında bütün hayvanlarda vücut sıcaklıklarının (T), solunumunun (R) ve kalp frekanslarının (P) ölçümü yapıp elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel karşılaştırmalar için kaydedilmiştir.

2.3.2. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi

Verilerin elde edilmesi için çalışılan materyallerin fare olmasından dolayı ihtiyamız olan kan miktarını parenteral olarak almamıza imkan sağlamamıştır. Bu nedenle ihtiyaç duyduğumuz kan numunelerini histopatolojik doku örneklerinin alımı sırasında, anestezi altında açılan hayvanların direkt olarak kalbinden alınmıştır. Belirtilen örneklerin alımı sırasında 4'er adet fare rastgele seçilmiş olup ex edildikten hemen sonra en kısa zamanda gerekli örnekler alınmıştır. Çalışmadaki hayvan materyallerinin hepsinde gastritin oluşturulması sonrasında hayvanlar Ç.Ğ. ve K.G. olarak gruplandırılıp tedaviye başlanmasına müteakiben 1, 7, 14 ve 21. günlerde gruplardan 4'er tane rasgele seçilen hayvanlar ketamin(100mg/kg)/Xylazin(10mg/kg) anestezi maddeleri kullanılarak genel anestezi altında ex edilerek kan ve mide doku örnekleri alınmıştır (Suckow ve ark., 2001). K.G. ve Ç.G.

hayvanlarından alınan toplam 8 doku örneği histopatolojik muayeneler için %10'luk formol ve +4°C'de muhafaza edilerek, Etlik Veteriner Araştırma ve Uygulama Enstitüsü Patoloji Laboratuvarına gönderilmiştir.

2.3.3. Hematolojik Muayeneler

Yukarıda da bahsedildiği gibi kan örnekleri, histopatolojik doku örnekleriyle aynı zamanda olup anestezi altında direkt olarak kalplerinden elde edilip aynı EDTA'lı kan tüplerine konularak laboratuvara gönderilmiştir. Hematolojik muayene için alınan kan örneklerinde; RBC, WBC, HCT, HB, MHC, MCHC, LENF, NOTR, EOS, MON ve BAZ değerlerine Chemray Marka kan sayım cihaz ile ticari test kitleri ile ölçülmüştür.

2.3.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:

Yukarıda zikredilen süre zarfında ve periyotlarda farelerden elde ettiğimiz kan örneklerinde serumlar zaman kaybetmeden yerinde çıkartılmış olup ölçümleri için zaman kaybı yaşanacaksa godelere alınarak, +4 santigrat derecede muhafaza edilmiştir. Kan biyokimyasal muayenelerinde; AST, ALT, CK, LP, TP, ALB, UREA, GLU ve CREA değerlerinin ölçümleri Cobas Integra 400 Plus Roche Marka (Roche Diagnostics GmbH, Germany) analizatörde yapılmıştır. IgG düzeyi ölçümleri ise Chmewell Elisa Reader (ChemWell Chromate 4300 Elisa Reader, Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) Elisa kitleri (Sunred Biological Technology Company Co. Shangai/China) kullanılarak ölçülmüştür. Proje kapsamında bulunmayan, fakat parametlerde bulunan ölçümünü kendi imkanlarımızla birlikte sağlamış olduğumuz destekler kapsamında karşılanmış ve ölçülmüştür.

2.3.5. Kan Gazları Muayeneleri

Yukarıda bahsi geçen zaman diliminde alınan 1 ml kan ise 500 IU sıvı heparin olacak şekilde hazırlanmış özel enjektörler yardımıyla elde edilmiştir. Kan örnekleri steril olarak alınımı gerçekleştirilip sonrasında hava ile teması kesilmiştir. Yapılan analizler kan alımı sonrasında en kısa şekilde (3 saatten daha kısa bir süre) gerçekleştirilmiştir. Alınan kan örneklerinde; pH, PCO₂ (, PO₂ (parsiyel oksijen basıncı, TCO₂ , BE, HCO₃⁻, Cl⁻, Na⁺, K⁺ ve Ca⁺⁺ değerlerinin ölçümü gerçekleştirilip bütün veriler kayıt altına alınmıştır. Tetkikler, portatif kan gazı analiz cihazı (Edan İ15 Blood Gases Instrument-Veteriner) ile ticari kartuşlar vasıtasıyla yapılmıştır.

2.3.6. Histopatoloji Muayeneler

Gastrit oluşturulmasının ardından ve tedavinin başlangıcını izleyen 1, 7, 14 ve 21. günlerde kontrol ve çalışma gruplarından rastgele seçilen 4'er fare gastrit oluşturulduktan ve tedaviye geçilmesiyle birlikte birer hafta arayla her gruptan ketamin (100mg/kg)/xylazin (10mg/kg) anestezisi uygulanması sonrası 4'er fare ex edilerek (Suckow ve ark., 2001) mide örnekleri alınmıştır. Doku örnekleri %10'luk formol içerisinde laboratuvara gönderilmiş, mide örneklerinden 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen-eozin boyası ile boyanmış ve mikroskopta incelenmiştir. Histopatolojik incelemeler T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır ve raporlanmıştır.

2.3.7. İstatistik Analizler

İstatistiksel hesaplamalar varyans analiz (ANOVA) metoduna, grup içi farklılıklar Duncan testi kullanılarak yapılmıştır. Bu analizler Windows uyumlu SPSS 18.0 (Inc., Chicago, II, USA) paket programına kullanılarak hesaplanmış, veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde belirlenmiş ve $p < 0.05$ önemli kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu tez çalışmasında 40 Albino cinsi farede materyal ve metot bölümünde belirtilen yöntemle gastrit oluşturulduktan sonra, tedavi aşamasına geçilmiş, hayvanlar eşit sayıda olmak üzere kontrol (n=16) ve çalışma gurubuna (n=16) ayrılmıştır. Hayvanların üretimine aynı dönemde başlandığından ve hayvanlar yaklaşık sekiz haftalık yaşa ulaştıktan sonra çalışmaya alındığından, hayvanlar arasında yaş farkı söz konusu olmamıştır ($p>0.05$). Çalışma öncesi vücut ağırlıkları elektronik tartı yardımıyla tek tek tartılmış canlı ağırlık (C.A.) ortalaması 30.5 g (min.25.3-max.31.9) olarak ölçülmüştür. Gastrit oluşturulduktan sonra hayvanlar yine tek tek tartılmış ve C.A. ortalamaları 29.3 g (min.25.6- max.30.1) olarak saptanmış ve çalışma başlangıcı ile astım oluşturulması sonrası C.A. ortalamaları açısından numerik olarak bir azalma söz konusu olmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşmadığı ($p>0.05$) gözlenmiştir.

Tedavi sonrası 21. günde yapılan tartımlarda KG farelerin C.A. ortalamalarının 29.6 g, ÇG farelerin C.A. ortalamalarının ise 28.5 g olduğu ve aralarında C.A. ortalamaları bakımından istatistiksel açıdan önemli bir farkın olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. Çalışma süresinde tarafımızca ex edilen hayvanlar haricinde fare kaybı söz konusu olmamıştır.

3.1.Klinik Bulgular

Kontrol ve çalışma grupları için çalışmaya başlamadan önce, hastalık oluşturma peryodu sonu ve çalışmaya başladıktan sonraki 1, 7,14 ve 21. günlerde kayıt altına alınan klinik bulgular aşağıda Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması

Ölçüm Zamanı/Parametreler		T (°C)	P (frekans/dk)	R (frekans/dk)
		X±SD	X±SD	X±SD
	Gruplar			
ÇÖ (n=40)	-	37.10±0.10	334.12±38.43 ^d	117.13±25.30 ^d
GS (n=36)	-	37.20±0.10	310.26±44.15 ^e	106.13±44.10 ^e
TS 1. Gün	KG (n=16)	37.20±0.20	311.18±38.37 ^e	108.20±32.40 ^e
	ÇG (n=16)	37.10±0.10	349.16±37.18 ^{cd}	137.12±30.20 ^c
TS 7.Gün	KG (n=12)	37.30±0.20	325.24±32.20 ^d	114.16±20.18 ^d
	ÇG (n=12)	37.20±0.10	368.32±32.17 ^c	148.30±22.14 ^b
TS 14. Gün	KG (n=8)	37.10±0.10	328.56±23.44 ^d	115.28±16.00 ^d
	ÇG (n=8)	37.20±0.20	465.28±21.40 ^b	162.27±15.20 ^a
TS 21. Gün	KG (n=4)	37.10±0.10	327.15±9.12 ^c	117.45±6.12 ^d
	ÇG (n=4)	37.20±0.10	497.46±8.50 ^a	166.18±7.20 ^a

^{a-e} : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, GS: Gastrit sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 1 incelendiğinde; T, P ve R açısından zaman dilimlerine ve KG ile ÇG ortalamalarının ÇÖ ve GS'ına göre önemli (p<0.05) farklar gösterdiği, gastrit oluşumu ile birlikte T ortalamaları açısından önemli bir fark oluşmazken (p>0.05), P ve R ortalamaları açısından önemli farklılıkların (p<0.05) şekillendiği, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda zaman periyotları bakımından en önemli yükselmelerin ÇG hayvanlarda şekillendiği ve farkın istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) olduğu saptanmıştır.

3.2. Hematolojik Muayene Bulguları

Kontrol ve çalışma grubu hayvanlara ait hematolojik muayene bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde; WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV düzeylerinde gastrit oluşumunun ardından istatistiksel olarak önemli derecede ($p<0.05$) artış gözlendiği, diğer değerler olan RBC, HG, HCT, LENF, PLT, MCH ve MCHC düzeylerinde ise önemli oranda ($p<0.05$) düşüş şekillendiği görülmüştür. Bu değişimler açısından bakıldığında, gruplararası ve zaman periyodu göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmalarda WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV ortalamalarının her iki grupta da önemli derecede ($p<0.05$) düşüş sergilemesine rağmen, tüm ölçüm zamanlarında bu parametrelerin ortalamalarının ÇG'da daha anlamlı ($p<0.05$) değişim gösterdiği saptanmıştır. Tersine olarak, RBC, HG, HCT, LENF, PLT, MCH ve MCHC ortalamalarında tedavi süresin zamana bağlı olarak her iki gruptaki hayvanlarda arttığı ve periyotlar açısından istatistiksel olarak oluşan farkın önemli ($p<0.05$) olduğu, ancak gruplar karşılaştırıldığında zaman periyotlarında şekillenen bu artışların ÇG farelerde KG ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede ($p<0.05$) farklı olduğu ve en önemli artışların çalışmanın son gününde tespit edildiği saptanmıştır BAS düzeyleri açısından ise istatistiksel bakımdan anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		WBC (10 ³ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	HB (g/dl)	HCT (%)	PLT (10 ³ /mm ³)	MCV (fl)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	8.48 ± 2.13 ^f	7.86 ± 2.03 ^a	14.02 ± 2.18 ^a	44.16 ± 3.14 ^a	292.80 ± 56.22 ^a	56.29± 0.48 ^g
GS (n=36)	-	16.30 ± 4.18 ^a	4.42 ± 1.18 ^d	7.68 ± 2.16 ^e	34.28 ± 4.40 ^f	175.18 ± 48.45 ^e	78.48± 6.23 ^a
TS 1. Gün	KG (n=16)	16.24 ± 4.20 ^a	4.56 ± 1.12 ^d	7.74 ± 2.14 ^{de}	33.76 ± 3.24 ^g	181.27 ± 43.14 ^e	74.56±5.45 ^b
	ÇG (n=16)	15.50 ± 4.20 ^b	4.94 ± 1.43 ^d	8.08 ± 2.05 ^d	35.56 ± 3.34 ^e	194.15 ± 44.13 ^{de}	72.13± 4.22
TS 7.Gün	KG (n=12)	15.80 ± 3.56 ^b	4.78 ± 1.23 ^d	7.98 ± 1.46 ^d	34.45 ± 2.12 ^f	187.22 ± 35.24 ^e	74.16± 3.04 ^c
	ÇG (n=12)	14.28 ± 3.42 ^c	5.68 ± 1.45 ^c	9.87 ± 1.05 ^c	38.27± 2.35 ^c	218.28 ± 34.44 ^c	66.39± 3.14 ^e
TS 14. Gün	KG (n=8)	15.56 ± 2.28 ^b	4.96 ± 0.67 ^d	8.23 ± 0.66 ^d	36.48 ± 1.57 ^d	197.13 ± 25.43 ^{de}	73.37± 1.40 ^d
	ÇG (n=8)	11.34± 2.18 ^e	6.46± 0.54 ^b	11.45 ± 0.57 ^b	41.49 ± 1.48 ^b	252.23 ± 23.16 ^b	64.46±1.08 ^f
TS 21. Gün	KG (n=4)	13.48± 0.62 ^d	5.69 ±0.38 ^c	9.65 ± 0.38 ^c	38.28 ±0.56 ^d	202.18 ± 12.24 ^d	67.48± 0.68 ^d
	ÇG (n=4)	8.44 ± 0.56 ^f	8.03 ± 0.32 ^a	13.88 ± 0.34 ^a	44.16 ± 0.47 ^a	286.32 ± 13.42 ^a	55.02±0.44 ^g

Tablo 2 (Devam). KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		MCH (pg)	MCHC (g/dl)	LENF %	NOTR %	EOS %	MON %	BAS %
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	17.78± 2.14 ^a	31.76± 2.43 ^a	63.17 ± 7.18 ^a	32.80 ± 2.30 ^f	2.40 ±0.50 ^{cd}	3.43 ± 1.20 ^f	ÖD
GS (n=36)	-	17.76± 3.14 ^a	22.45± 2.03 ^e	44.38 ± 6.16 ^g	46.60 ±3.20 ^a	3.30 ± 0.50 ^a	7.20 ± 1.40 ^a	ÖD
TS 1. Gün	KG (n=16)	16.98± 3.12 ^b	22.83± 2.16 ^e	44.76 ± 4.26 ^g	47.30 ± 3.20 ^a	3.26 ± 0.40 ^a	6.18 ± 1.12 ^b	ÖD
	ÇG (n=16)	16.36± 2.03 ^c	22.76± 2.21 ^e	51.27 ± 4.18 ^f	42.30 ± 3.10 ^b	3.12 ± 0.30 ^a	5.20 ± 1.34 ^c	ÖD
TS 7.Gün	KG (n=12)	16.72±1.24 ^c	23.22± 1.45 ^d	48.56 ± 3.47 ^e	44.30 ± 2.10 ^{ab}	3.02 ± 0.40 ^{ab}	5.70 ± 1.18 ^{bc}	ÖD
	ÇG (n=12)	17.36± 1.44 ^{ab}	25.88± 1.36 ^c	54.23 ± 3.25 ^d	40.40 ± 2.20 ^c	2.60 ± 0.30 ^{bc}	4.60 ± 1.08 ^d	ÖD
TS 14. Gün	KG (n=8)	17.76± 0.68 ^a	25.64± 0.56 ^c	52.34 ± 2.24 ^e	41.40 ± 1.40 ^{bc}	2.80 ± 0.40 ^b	5.18± 0.50 ^c	ÖD
	ÇG (n=8)	17.75± 0.57 ^a	27.63± 0.54 ^b	58.20 ± 1.45 ^b	37.02 ± 1.10 ^e	2.20 ± 0.20 ^c	4.08 ± 0.40 ^e	ÖD
TS 21. Gün	KG (n=4)	16.86± 0.34 ^{bc}	25.31± 0.38 ^c	56.27 ± 0.45 ^c	38.50 ± 0.50 ^d	2.60 ± 0.30 ^{bc}	4.70 ± 0.50 ^d	ÖD
	ÇG (n=4)	17.23± 0.25 ^a	31.54± 0.35 ^a	62.05± 0.38 ^a	33.01 ± 0.40 ^f	2.00 ± 0.10 ^d	3.40 ± 0.40 ^f	ÖD

a-g: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir (p<0.05). ÖD: Önemli düzeyde,

ÇÖ: Çalışma öncesi, GS: Gastrit sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları

Mevcut çalışmadaki ölçümü yapılan parametrelerin ortalamaları Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu tablo göz önüne alındığında; AST, ALT, CK, ALP, LDH, UREA, CREA ve IgG ortalamalarının gastrit oluştuktan sonra anlamlı derecede ($p<0.05$) artış gösterdiği, TP, ALB ve GLU ortalamalarını anlamlı bir şekilde ($p<0.05$) düştüğü saptanmıştır. Tedaviye başlanması ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$) TP, ALB ve GLU ortalmalarının yükseldiği, AST, ALT, CK, ALP, LDH, UREA, CREA ve IgG ortalamalarının düştüğü, bu değişimler açısından ÇG farlerde KG farelere göre istatistiksel bakımdan anlamlı ($p<0.05$) değişimler gösterdiği saptanmıştır. En bariz değişimler ise çalışmanın son gününde ÇG hayvanlarda belirlenmiştir.

Tablo 3. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.

Ölçüm zamanı/Parametreler		AST (IU/L)	ALT (IU/L)	CK (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (IU/L)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	97.79±13.18 ^g	56.54±5.44 ⁱ	204.53±37.16 ^e	79.33±8.45 ^e	265.36±44.14 ^d
GS (n=36)	-	260.18±34.48 ^{ab}	176.32±34.12 ^a	312.23±54.12 ^a	154.28±32.21 ^a	332.34±56.43 ^a
TS 1. Gün	KG (n=16)	272.14±44.32 ^a	175.28±33.42 ^a	310.48±49.13 ^a	153.27±29.45 ^a	333.39±62.24 ^a
	ÇG (n=16)	251.12±37.25 ^b	165.08±31.14 ^{ab}	292.24±43.21 ^{ab}	150.13±26.37 ^a	329.13±54.43 ^a
TS 7.Gün	KG (n=12)	252.43±32.12 ^b	162.37±28.23 ^{ab}	287.28±32.14 ^b	148.22±18.31 ^a	327.28±37.16 ^a
	ÇG (n=12)	196.21±24.22 ^e	142.23±26.12 ^e	251.48±32.23 ^c	117.32±16.62	302.21±28.23 ^b
TS 14. Gün	KG (n=8)	213.05±17.44 ^c	155.17±17.34 ^d	268.22±13.04 ^{bc}	133.34±12.32 ^b	302.13±23.44 ^b
	ÇG (n=8)	163.45±12.13 ^f	103.15±12.23 ^g	217.23±10.33	96.88±8.14 ^d	284.22±12.14 ^c
TS 21. Gün	KG (n=4)	204.42±9.32 ^d	127.44±9.32 ^f	241.54±7.16 ^d	122.13±9.45 ^c	287.21±9.10 ^c
	ÇG (n=4)	101.06±7.24 ^g	68.12±7.34 ^h	202.23±6.42 ^e	75.35±6.13 ^e	264.05±7.23 ^d

Tablo 3 (Devam). KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.

Ölçüm zamanı/Parametreler		TP (g/dl)	ALB (g/dl)	GLU (g/dl)	CREA (mg/dl)	UREA (mg/dl)	IgG (mg/ml)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	57.28±5.43 ^a	34.25±1.34 ^a	156.67±12.43 ^a	0.60±0.03 ^{de}	8.83±2.15 ^d	3.19±1.36 ^e
GS (n=36)	-	34.05±4.23 ^f	21.00±2.32 ^f	118.97±9.13 ^{ef}	1.43±0.53 ^a	12.23±3.13 ^a	6.36±2.28 ^a
TS 1. Gün	KG (n=16)	34.25±5.13 ^f	21.38±2.23 ^{ef}	117.23±7.12 ^f	1.30±1.13 ^{ab}	12.38±3.32 ^a	6.42±2.23 ^a
	ÇG (n=16)	35.44±5.14 ^{ef}	21.49±2.18 ^{ef}	119.21±6.07 ^e	1.12±1.03 ^b	12.02±3.16 ^a	6.02±2.14 ^{ab}
TS 7.Gün	KG (n=12)	36.24±3.11 ^e	22.25±1.54 ^e	119.03±4.27 ^e	1.14±0.56 ^b	11.14±1.21 ^b	5.65±1.67 ^b
	ÇG (n=12)	41.14±2.23 ^{cd}	27.28±1.38 ^c	136.48±3.34 ^d	0.81±0.45 ^c	9.03±0.43 ^c	4.05±0.54 ^c
TS 14. Gün	KG (n=8)	40.45±2.34 ^d	25.13±1.15 ^d	139.05±2.54 ^{cd}	1.10±0.32 ^b	10.27±0.64 ^{bc}	4.86±0.63 ^{bc}
	ÇG (n=8)	48.35±1.25 ^b	32.43±1.06 ^b	151.21±1.24 ^b	0.66±0.24 ^d	8.43±0.32 ^d	3.18±0.47 ^e
TS 21. Gün	KG (n=4)	43.03±0.28 ^c	27.22±0.55 ^c	144.08±0.36 ^c	0.83±0.21 ^c	9.32±0.30 ^{bc}	4.12±0.38 ^d
	ÇG (n=4)	57.02±0.26 ^a	35.03±0.38 ^a	157.04±0.29 ^a	0.52±0.13 ^e	8.13±0.21 ^d	3.10±0.17 ^e

a-ı: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05).

ÇÖ: Çalışma öncesi, GS: Gastrit sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları

Gruplardan elde ettiğimiz analiz sonuçları istatistiki karşılaştırmaları Tablo 4'te aşağıda sunulmuştur. Tabloya baktığımızda; pH, kısmi CO₂ basıncı (pCO₂), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO₃), Ca ve K seviyelerinin gastrit prosedürü sonrası azaldığı, buna karşılık laktat (LAKT), sodyum (Na) ve klor (Cl) seviyelerinin ise artış gösterdiği gözlenmiştir. Hem Ç.G. hemde K.G. farelerin kan gazı analizlerindeki iki grupta da geçen zaman zarfında normale yaklaşmaya yönünde hareket gözlenmiştir. İyileşme bakımından KG ile karşılaştırıldığında, istatistiksel bakımdan ÇG hayvanlarda daha anlamlı ($p<0.05$) iyileşmelerin şekillendiği gözlenmiştir.

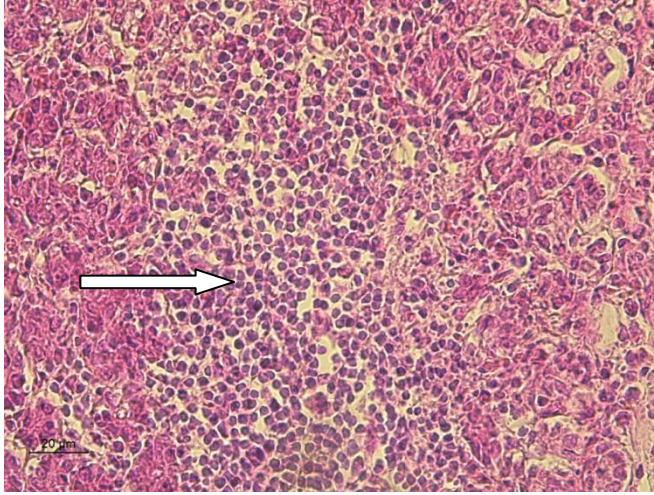
Tablo 4. Kan Gazları Analiz Bulguları

Ölçüm zamanı/Parametreler		pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mEq/L)	TCO ₂ (mmol/L)	LACT (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	Ca ⁺⁺ (mmol/L)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	7.34±0.03 ^{ab}	43.34±0.28 ^a	22.06±0.47 ^c	-2.50 ±0.03 ^c	23.28±0.34 ^c	4.48±0.65 ^{cd}	8.54±1.23 ^a	156.45±5.17 ^e	116.38±3.46 ^{ef}	11.02±2.14 ^a
GS (n=36)	-	7.23±0.04 ^c	35.43±0.56 ^{de}	14.40±0.31 ^e	-11.80±0.02 ^h	15.48±1.23 ^f	5.47±0.68 ^a	6.48±0.64 ^c	238.16±13.41 ^a	201.35±4.43 ^a	7.15±2.15 ^d
TS 1. Gün	KG (n=16)	7.23±0.04 ^c	35.38±0.53 ^{de}	14.38±0.34 ^f	-11.72±0.03 ^h	15.43±1.34 ^f	5.53±0.47 ^a	6.41±0.58 ^c	237.27±14.05 ^a	203.42±5.20 ^a	7.22±2.34 ^d
	ÇG (n=16)	7.26±0.03 ^c	34.76±0.48 ^e	15.10±0.22 ^{ef}	-10.61±0.02 ^g	16.15±1.13 ^{ef}	5.23±0.44 ^{ab}	6.81±0.47 ^{bc}	223.15±13.02 ^b	191.65±4.31 ^b	7.56±2.32 ^d
TS 7.Gün	KG (n=12)	7.25±0.02 ^c	36.03±0.38 ^d	15.30±0.20 ^{ef}	-10.6±0.02 ^g	16.40±1.24 ^{ef}	5.21±0.33 ^{ab}	6.53±0.54 ^d	232.18±8.45 ^{ab}	189.24±4.14 ^b	7.98±1.54 ^b
	ÇG (n=12)	7.34±0.02 ^{ab}	37.28±0.27 ^c	19.41±0.27 ^{cd}	-5.51±0.02 ^d	20.53±0.68 ^d	4.92±0.31 ^c	7.48±0.45 ^b	196.21±7.34 ^d	142.23±3.07 ^d	9.18±0.44 ^b
TS 14. Gün	KG (n=8)	7.28±0.02 ^d	37.18±0.43 ^{cd}	16.91±0.30 ^e	-8.7±0.02 ^f	18.02±0.43 ^e	5.04±0.23 ^b	6.89±0.37 ^{bc}	211.12±4.08 ^c	168.02±2.41 ^c	8.58±0.54 ^{cd}
	ÇG (n=8)	7.39±0.01 ^a	42.02±0.18 ^b	24.60±0.23 ^b	0.00±0.00 ^b	25.83±0.27 ^b	4.42±0.24 ^{cd}	8.48±0.33 ^a	161.28±2.45 ^e	121.06±0.63 ^e	11.21±0.37 ^a
TS 21. Gün	KG (n=4)	7.31±0.01 ^b	38.54±0.32 ^c	18.82±0.20 ^d	-6.49±0.01 ^e	19.94±0.23 ^{de}	4.83±0.17 ^{bc}	7.43±0.25 ^b	196.25±1.34 ^d	140.12±0.54 ^d	9.00±0.24 ^b
	ÇG (n=4)	7.41±0.01 ^a	44.03±0.12 ^a	27.03±0.10 ^a	2.51±0.02 ^a	28.32±0.19 ^a	4.23±0.15 ^d	8.83±0.21 ^a	153.04±0.32 ^e	108.11±0.42 ^f	11.38±0.16 ^a

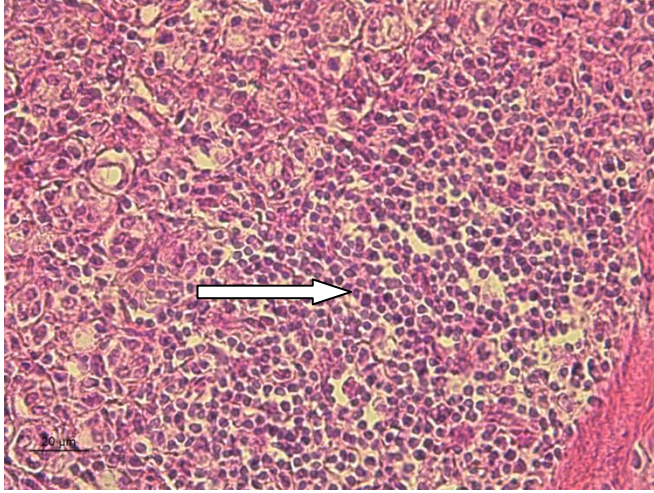
a-h: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir (p<0.05)

3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları

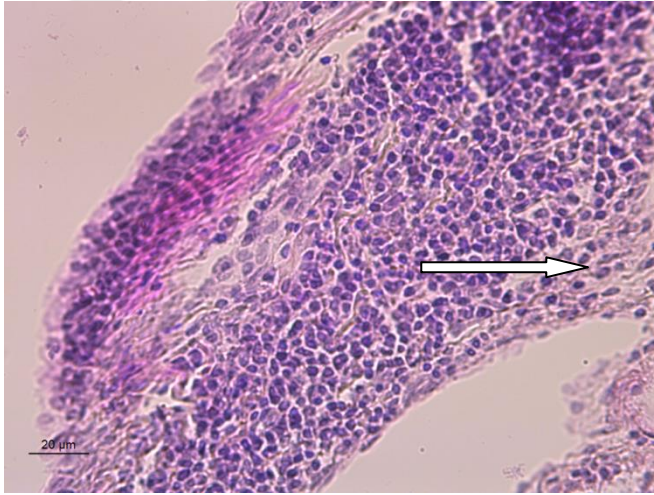
Yapmış olduğumuz çalışmada etil alkol verilen farelerde gastrit oluşumu histopatolojik olarak saptanmıştır (Şekil 1, 2). Histopatolojik incelemelerde; doku örneklerinde yağlanmanın intrastoplazmik, mikroveziküler ve bazen de makro-mikroveziküler şekilde olduğu saptanmıştır (Şekil 1). Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli yangı tablosu dikkati çekmektedir. Kaplıca suyu ile tedavi edilen ÇG hayvanların doku örneklerinde ise her hafta daha da belirginleşen iyileşme tablosu dikkati çekmekte (Şekil 3-9), çalışmanın son günü olan 21. günde histopatolojik karşılaştırmalarda; kontrol gurubu hayvanlarda iyileşmenin tam şekillenmediği, hala doku bütünlüğünün sağlanamadığı, mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize yangı tablosunun devam ettiği (Şekil 10), buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma gurubu hayvanlarda doku bütünlüğünün tekrar şekillendiği ve normal halini aldığı saptanmıştır (Şekil 9). Her iki grup için tüm kesitler arşivlenmiştir.



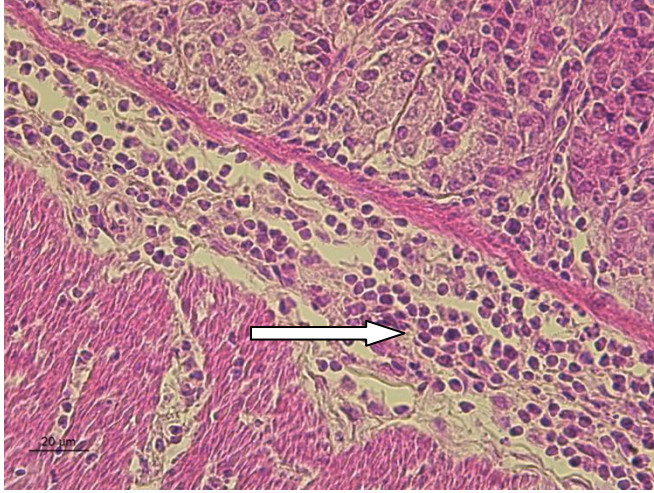
Şekil 1. 10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli yangı tablosu.



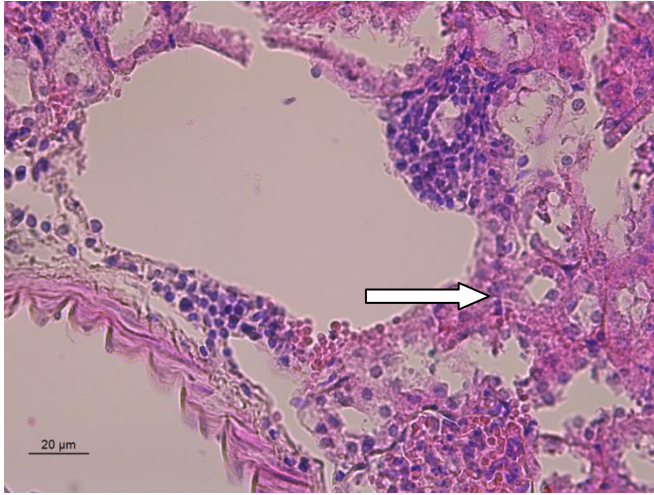
Şekil 2. 10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli yangı tablosu.



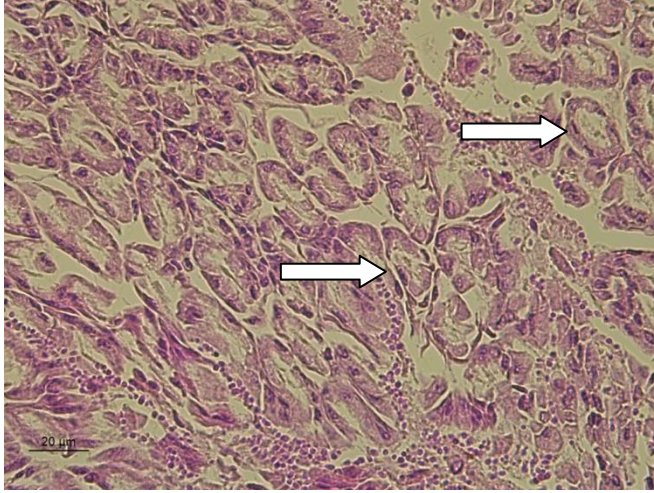
Şekil 3. 10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize yangı tablosunda azalma.



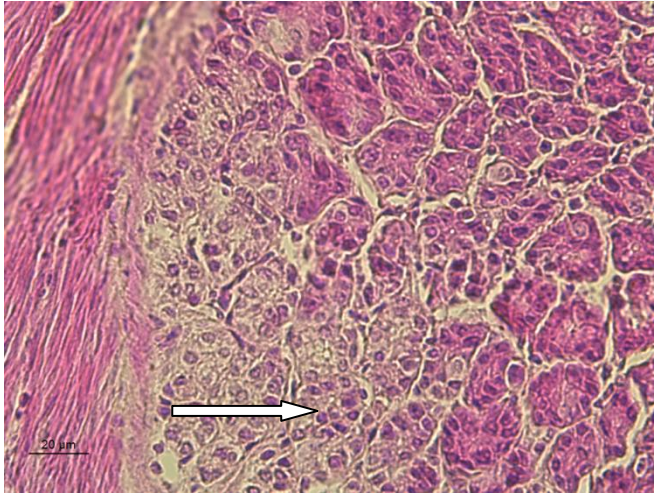
Şekil 4. 10x40 HXE Boyama. Mide. Mononükleer hücrelerde azalma.



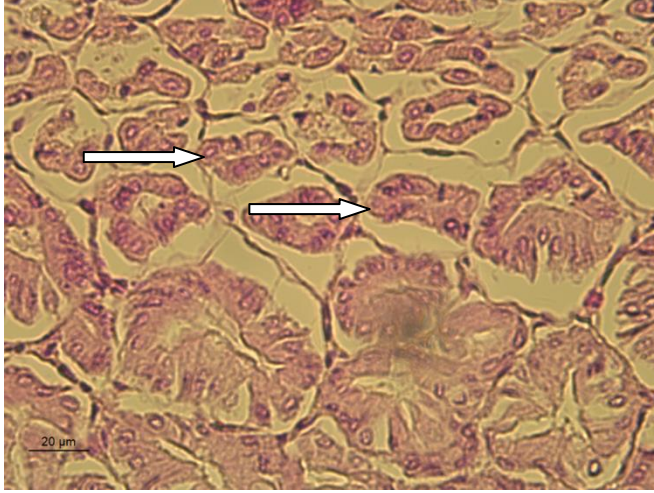
Şekil 5. 10x40 HXE Boyama. Mide. yangı tablosunun hafiflemesi ve mukozanın tekrar belirginleşmeye başlaması.



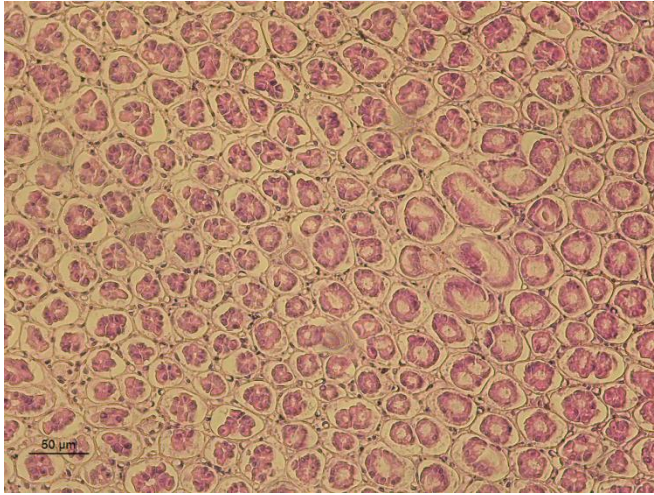
Şekil 6. 10x40 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün sağlanması ve iyileşmenin görülmesi.



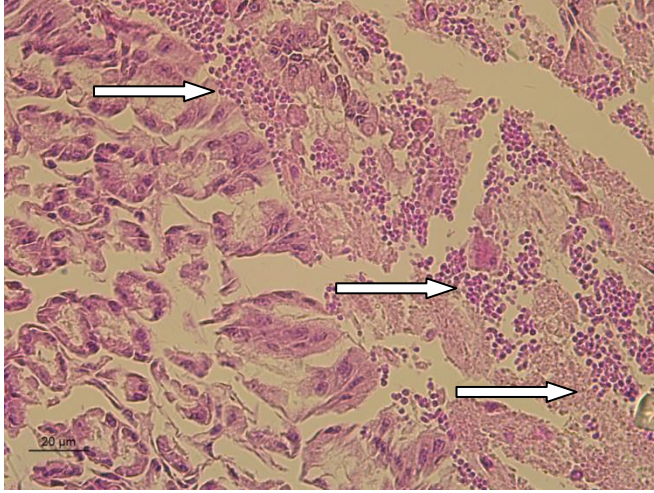
Şekil 7. 10x40 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün tekrar şekillenmesi. Az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu.



Şekil 8. 10x40 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün tekrar şekillenmesi.



Şekil 9. 10x20 HXE Boyama. Mide. Doku bütünlüğünün tekrar şekillenmesi ve normal halini alması.



Şekil 10. 10x40 HXE Boyama. Mide. doku bütünlüğünün sağlanamaması, mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize yangı tablosu.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut gastrik mukoza hasarı, gastrointestinal sistemde ani şekillenen kanama, işemi, akut gastrik ülser karın bölgesinde ağrı semptomları ile seyretmektedir (Etani ve ark., 2017). Shay ve Sun's Balance Teorisi'ne göre, sağlıklı bir midede HCL, pepsin sekresyonu ve mukozal travma mukozal rezistans, mukus, lokal mukozal kan akımı, duodenal frenleme gibi defensif faktörlerce dengelenmekte, agresif ajanların etkinliğinde artma veya defansif ajanlardaki azalma sonucunda bu denge bozulduğunda ise ülser olgusuna varan değişiklikler söz konusu olmaktadır. Buna ek olarak serbest radikaller ve süperoksit radikaller (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2) ve hydroxyl radicals (OH) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) de gastrik mukozal hasarın patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar (Yoshikawa ve ark., 1993). Yeni bir denge teorisine göre serbet radikkaler ve ROS agresif faktörlere ve antioksidanlar da defensif faktörlere safhında değerlendirilmektedir (Yoshikawa ve ark., 1993). Bu iki taraf arasında denge kaybolduğunda mukuzal hasar oluşmaktadır. Öte yandan, ROS'u regüle veya elemine eden ilaçlar ve diğer alternatif tedaviler defansif etki gösterebilmektedirler. Örneğin, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) gibi aktif oksijen temizleyicileri uygulanarak akut gastrik mukozal hasar önenebilmektedir (Etani ve ark., 2017). Bazı çalışmalar (Yoshikawa ve ark., 1991; Etani ve ark., 2017), glutathione (GSH) ve α -tocopherol gibi antioksidanların mide mukuzasını koruduklarını kanıtlanmıştır.

Genel olarak, alkol (~% 20 veya daha fazla) özellikle yüksek alkol konsantrasyonlarında doğrudan bir mide mukoza defekti nedenidir. Klinik olarak, alkol alımı gastrik mukozal hasarı indüklemektedir. Etanolün gastrik tahribatında doğrudan etkileri olduğu gibi, ayrıca mide mukozasının kan akımında azalmaya yol açması gibi ikincil etkileri de olduğu raporlanmıştır (Masuda ve ark., 1993). Etanolün neden olduğu bir gastrik yaralanma modelinde ülser oluşumu mide asidi salgılamasını inhibe eden faktörler tarafından baskılanamaz, ancak baskılanma

mukozal savunma faktörlerini artıran defansif ajanlar tarafından gerçekleştirilebilir (Watanabe ve ark., 1997).

Kaplıca suları ile tedavinin ağrı veya osteoartrit (Yamaoka ve ark., 2004) ve bronşiyal gibi solunumla ilgili hastalıklar astım (Mitsunobu ve ark., 2003) ve gastroenterit gibi gastrointestinal hastalıklarda başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir (Etani ve ark., 2017).

Kaplıca suları, içerdikleri mineral maddeler sayesinde de bir çok tedavide iyileşmeye destek verdiği bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bununla birlikte içeriğindeki mineral maddelerin biyoyararlanım oranı ciddi oranda yüksektir (Bacciottini ve ark., 2004; Karagülle ve ark., 2006; Rylander, 2008; Couzy, 1995) . bu çözeltilerin (mineral, iz element ve diğer bileşenler) insanların sağlıklarında olumlu etkilerinin görülmesi son 50 yılda kaplıca suların yöneliminin artmasına sebep oluşturmıştır (Petraccia ve ark., 2006). Nitekim, Hollanda'da kişi başına minaleli su tüketimi 5,5 litre civarından 15,9 litreye kadar artmıştır (Van der Aa, 2003).

Mevcut çalışmada tedavi amacıyla kullanılan Süreyya I Kaplıca Suyunun NaHCO_3 , CO_2 , Flor ve Si açısından zengin termomineral su sınıfında olduğu bu yüzden ise materyal metod kısmında bahsi geçen hastalıklar gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanıldığını belirtmiştik. Bu amaçla yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz klinik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1 değerlendirildiğinde gastrit oluşturulmadan önce, oluşturulduktan sonra ve tedavi peryodunda bazı parametrelerde önemli değişiklikler şekillendiği gözlenmiştir. Gastrit oluşturulmadan ölçülen canlı ağırlık ortalaması (30.5 g) ile karşılaştırıldığında, gastrit oluşturulmasını takiben (29.3 g) düştüğü, tedavi ile birlikte KG farelerin C.A.'larının (29.6 g) ÇG farelerin C.A.'larından (28.5 g) daha büyük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak etanolün karaciğer yağlanması ile kilo artışına sebep olduğunu (Cook ve ark., 2007; Dogaru ve ark., 2018), balneoterapi ise bunun tam tersi etki oluşturduğunu bildiren çalışmalar (Lange ve ark., 2006) ile de uyumlu bulunmuştur.

Gastrit oluşumu sonrası yapılan ölçümlerde vücut sıcaklıklarının yükseldiği, ancak ÇÖ ile karşılaştırıldığında bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı ($p>0.05$), yalnız solunumun ve kalp frekanslarında istatistiki olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) yükseldiği gözlenmiştir. Tedaviye başlaması sonrasında, Kontral ve Çalışma grubunun iksisinde de solunumdaki ve kalp frekanslarındaki anlamlı derecede ($p<0.05$) arttığı, fakat bu artışın Çalışma grubu hayvanlarında istatistiki olarak daha önemli ($p<0.05$) olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak bu bulgular, balneoterapinin kalbin debisinde artış oluşturduğu, periferel damarlarda da vazodilatasyona sebep olduğu, bununla birlikte solunum frekansında artışa sebebiyet verdiği bildirilmiştir (Greco-Otto ve ark., 2017). Termal banyolarda ise sempatik sinir sistemi stimüle edilerek, kan basıncında, kalp ve solunum frekansında yükselmelere neden olduğunu bildiren araştırmacıların (Agishi, 1985; Aghishi, 1995) bulgularıyla paralellik gösterirken, düşüşe neden olduğunu bildiren araştırmacıların (Suknik ve ark., 1999) bildirimleriyle farklılık göstermektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada ÇG hayvanlarında Süreyya I kaplıca suyu verilen farelerde WBC, LNF ve EOS düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Sıcak suların immün sistemi baskılayarak, T lenfositlerini azalttığı, nitekim düşük sıcaklıktaki banyoların ACTH düzeyini ve kortizol salınımını teşvik ederek T-lenfosit ve eozinofil sayılarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Lange ve ark., 2006; Suknik ve ark., 1997; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019). İn vitro çalışmalarda sülfür içeren kaplıca sularının T-lenfosit proliferasyonunu ve blast transformasyonunu hem sağlıklı hem de kronik inflamasyonu bulunan hastalarda düşürdüğü raporlanmıştır (Valitutti ve ark., 1990). Bazı araştırmacılar (Yamaoka ve ark., 2004) ise düşük sıcaklığın somatotrop hormonu uyararak lökosit artışına neden olduğunu iddia etmektedirler. Sülfürlü suların lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlerin sentezini önlediği, T lenfosit ve sitokin sentez yeteneğini baskıladığı gösterilmiştir (Ghersetich ve Lotti, 1996; Kurt, 2016).

Alkolik bireylerde karaciğer yağlanması ile birlikte kan trigliserid, üre ve MCV düzeylerinde artış, Mg ve K düzeylerinde ise azalma şekillenebilmektedir (Frazier ve ark., 2011) Süreyya I kaplıca kaynağı suyu magnezyum bakımından zengindir. Magnezyumun eksikliği yangının artmasına yol açarak lökosit ve makrofaj aktivasyonunda ve serbest radikallerinin aşırı üretimiyle klinik yangıya sebebiyet verdiği bildirilmiştir (Pereira ve ark., 2014). Mevcut çalışmada Süreyya I kaplıca suyu ile tedavi edilen ÇG farelerde KG farelerle karşılaştırıldığında MCV ve WBC düzeylerinin azaldığı, PLT düzeylerinin arttığı görülmüş, en belirgin farklılıkların tedavinin son gününde şekillendiği saptanmıştır. Nitekim alkol alan bireylerde lökosit ve PLT sayısının önemli ölçüde yükselmesi sıklıkla karşılaşılan bir tablodur. Uzun süreli alkol alımı yapan bireylerde lökosit sayısının oldukça arttığı, yükselen trombosit sayılarının alkol bırakılsa bile siroz olgusunun gelişmesi durumunda düşmediği görülmüştür (McClain ve ark., 2004; Frazier ve ark., 2011). Kronik alkol alımının en önemli biyobelirteçlerinden bir diğeri ise MCV düzeylerindeki artışlardır (Hock ve ark., 2005).

Alkol alımlarının en önemli komplikasyonlarından biri kronik yangı olgusudur (Medzhitov, 2008; Wang ve ark., 2012; Gao ve ark., 2016). Alkol barsaktaki bariyer olgularını tahrip etmekte ve bakteri kökenli lipopolisakkaritlerin portal vene yoluyla karaciğere ulaşmalarına katkı sağlamaktadır (Szabo ve Bala, 2010). Aşırı lipopolisakkaritler ise kupffer hücrelerini uyarmaktadırlar (Uesugi, 2001; Lago ve ark., 2008; Lange ve ark., 2006). Bu durum yangı sitokinlerinin sentezinde artış ile sonuçlanmaktadır (Gustot ve ark., 2006; Yamashina ve ark., 2005; Kuczera ve Kokot, 1996; Leibetseder ve ark., 2004). Nötrofil düzeylerinde artışların Il-8 gibi medyatörler nedeniyle olduğu gösterilmiştir (Gao ve ark., 2016; Wang ve ark., 2012; Benedetti ve ark., 2010; Kurt, 2016). Öyle ki, uzun süreli alkol tüketimi sonucunda nötrofilik infiltrasyon sıkça karşılaşılan bir olgudur (Bellometti ve ark., 2000; Tarner ve ark., 2009; Wang ve ark., 2013). Bu çalışmada etanol verildikten sonra NOTR düzeylerinin yüksek saptanması bu çalışmalarla paralellik arz etmektedir.

Çalışmada etanol verilerek gastrit oluşturulan hayvanlarda WBC ve NOTR sayılarında yağlanmadan öncesine göre yüksek olması yangı olarak kabul edilir. Nitekim bir çok çalışmada, klinik belirti göstermeyen kronik yangı, metabolik bozuklukların gelişiminde etiyolojik bir faktör olarak kabul edilmektedir (Rayssiguier ve ark., 2006; Pereira ve ark., 2014).

Mevcut çalışmada etanol verilerek gastrit oluşturulduktan sonra, hayvanlarda lipid profili açısından önemli farkların oluştuğu, çalışma başlamadan önceki örneklerle karşılaştırıldığında TG, LDL, TCHOL ortalamalarının anlamlı düzeyde arttığı, buna karşılık HDL kolesterol ortalamalarının düştüğü saptanmıştır. Tüm bunlara karşılık, tedavi periyoduna geçilmesiyle ÇG farelerde, KG farelere göre lipid profilinde anlamlı iyileşmelerin gerçekleştiği ve en iyi sonuçların çalışmanın son haftasında elde edildiği saptanmıştır. Bu bulgular, Süreyya I kaplıca suyu verilmesinin kan yağı profilinin rehabilitasyonuna neden olduğu belirlenmiştir. Elde ettiğimiz veriler termal suların kullanımının serum lipidleri üzerine önemli regülasyon etkilerinin olduğunu bildiren araştırmacıların bildirdikleriyle paralellik arz etmektedir (Perez-Granados ve ark., 2010; Schoppen ve ark., 2004; Kışlalıoğlu, 2019).

Karaciğerin salgıladığı pek çok enzim alkol metabolizmasını oksitleme özelliğine sahip olup, bu enzimler, hepatositin farklı alt hücre bölümlerinde yerleşmişlerdir. Alınan etanolü oksitleyen mekanizma endoplazmik retikulumda yerleşmişken, katalaz mekanizması ise peroksizomlardadır (Lieber, 1993). Söz konusu mekanizmaların tümü çeşitli bozukluklara yol açar ve aşırı asetaldehit üretimi ile sonuçlanana toksikasyona yol açar (Kerai ve ark., 1999). Sürekli alkol tüketimi, yumuşak endoplazmik retikulumun artışına neden olmaktadır (Lieber, 1997; Kışlalıoğlu, 2019. Yapılan bazı çalışmalar (Lieber ve ark., 1990; Vendemiale ve ark., 1998; Finkelstein ve Martin, 1986), karaciğer metiyonin metabolizmasında şekillenen değişikliklerin alkol toksisitesinde önemli bir rol oynayabileceğini bildirmektedir. Nitekim, metioninin, fosfatidilkolin sentezi için gerekli olan S-adenosilmetilyonin (SAM) dönüştürülmesi gerekmektedir. Nitekim, SAM maddesi, karaciğerin hasardan korunmasında önemli rol oynayan glutatyon (GSH) sentezi için

bir sistein rezervi oluşturmaktadır. Mineralli suların bazılarında bulunan, hidrojen sülfid (H_2S), bu mekanizmaya önemli katkılar sunduğu öngörülmektedir. H_2S barındıran sularla ve kükürtlü sularla tedavi oldukça yaygın uygulamalardır. H_2S 'nin olası zararlı etkilerin, eritrosit metabolizmasında yaptığı hasar ile ilgili olduğu, kükürt içeren suların eritrositteki GAPDH ve G6PDH aktivitesini bozarak, artmış methemoglobin düzeylerine yol açtığı rapor edilmiştir (Albertini ve ark., 2008). Bu çalışmada kaplıca suyu verilen ÇG farelerde çalışmanın başında düşük saptanan RBC ve HB ortalmalarının, çalışmanın son gününde referans sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Anılanın aksine Ç.G. da kullanmış olduğumuz mineralli suda H_2S 'in eksikliğiyle açıklanabilir. Bakıldığında H_2S değerinin yüksekliği toksikasyonu arttıracaktır. Yalnız H_2S 'nin azlığı tolere edilebilecek durumdadır (Carbajo ve Maraver, 2017; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Yaptığımız çalışmada tetkik edilen AST, ALT, GGT, ALP, LDH, GLU, UREA, CREA, IgG düzeylerinin gastrit oluşumu sonrası yüksek, TP ve ALB düzeylerinin ise düşük olduğu saptanmıştır. Tedavinin başlamasıyla birlikte, KG farelerle karşılaştırıldığında, kaplıca suyu ile tedavi edilen ÇG farelerde ilerleyen zaman dilimlerinde gittikçe artan bir iyileşme tablosunun şekillendiği gözlenmiştir. AST ve ALT karaciğer hasarının tespitinde anlamlı parametreler şeklinde değerlendirilmektedirler (Sheu ve ark., 2013). Nitekm, yüksek fruktozla metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda mineralli su ile tedavinin metabolik sendrom oluşumunu engellediği, AST, ALT, ALP, UREA, CREA düzeylerindeki seviyelerinde düşüşe neden olduğu, TP ve ALB konsantrasyonlarında ise önemli ölçüde pozitif yükselmelere neden olduğu gösterilmiştir (Pereira ve ark., 2014). Fatty liver olgularında olası hipoalbumineminin nedeni, portal vendeki basınç yüksekliğinin ince bağırsaklardan emilimi azaltmasına ve dolayısıyla malnütrüsyon şekillenmesinden ileri gelmektedir (Taylor ve ark., 2002; Kışlalıoğlu, 2019).

Alkol alan bireylerin çoğunda, AST düzeylerinin ALT düzeylerinden daha fazla yükselmesi söz konusudur (Himmelstein ve ark., 1984; Matloff ve diğ., 1980; Cohen ve Kaplan, 1979). Kimi araştırmacılar (Skude ve Wadstein, 1977; Galambos, 1974; Park ve ark., 2000; Giannini ve ark., 2001; Pohl ve ark., 2001). Nitekim, kronik alkol

alımına bağlı karaciğer yağlanması hastalığı şekillenen hastaların büyük bir bölümünde AST/ALT oranını 2 kat olduğu, alkol alımına bağlı şiddetli karaciğer yağlanmalarında ise AST düzeylerinin normalin 2-6 katına kadar aratabileceği saptanmıştır (O'Shea ve ark., 2010; Kışlalıoğlu, 2019). Yoğun alkol alımına bağlı karaciğer yağlanmasında AST/ALT oranının yüksek olmasında çeşitli mekanizmalar rol oynamakta, karaciğerde piridoksal 5-fosfat tükenmesi sonucu ALT aktivitesinin azaldığı ve artan mitokondriyal hasar sonucu AST aktivitesindeki artışın şekillendiği bildirilmektedir (Matloff ve ark. 1980; Diehl ve ark., 1984; Nalpas ve ark., 1984; Imperial ve ark., 2000; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Bununla birlikte ALP düzeyleri normal veya yüksek saptanabilirken, albumin düzeylerinin alkole bağlı karaciğer yağlanmalarında önemli ölçüde azaldığı, bu duruma hipertrigliseridemi, hiperürisemi, hipokalemi, hipomagnezemi ve yüksek MCV düzeylerinin eşlik edebileceği raporlanmıştır (Morse and Hurt, 1979; Frazier ve ark., 2011).

Alkolün kullanımının tespit etmeye yönelik olarak yoğun miktarda yada kronik alkol alımını için ve akut alkol alımını tespit etmek için testler uygulanmaktadır. Fazla miktarda alkol tüketiminin GGT, MCV ve carbonhydrate deficient transferin (CDT) gibi bir çok parametreler sayesinde ortaya konulabilmektedir. Vücutta alkol uzun süreli alkol alımını takiben uzun dönemde çeşitli metabolik hastalıkların çıkması ve karaciğer enzimlerinden olan GGT, MCV ve CDT'de referans değerler dışında değerlerin görülmesine sebep olur. Aslında etanolün veya metabolitlerinin vücutta bulunup bulunmadığının tespiti değil de kronik olarak alınan alkolün vücutta oluşturduğu hasar tespitine dayalı bir test prensibi kullanılır. Akut alkol alımında ise, direkt olarak etanolün yıkım ürünlerinin tespitine dayanmaktadır. Bu bağlamda; etil glukronid (EtG), etil sülfat (EtS), yağ asit etil esterleri (YAAE) gibi alkol metabolizmasının minor nonoksidatif metabolitleri örnek olarak gösterilebilir. Bunların yanı sıra, alkol alımının gösterilmesi yönünde serotonin metabolitleri üzerinde de çalışılmaktadır (Politi ve ark., 2007; Viel ve ark., 2012; Karacaoğlu, 2013; Kışlalıoğlu, 2019). Yaptığımız mevcut çalışmada da alkol verilerek gastrit oluşturulduktan sonra ölçümü yapılan GGT ve MCV düzeylerinin

yüksek tespit edilmesi, GLU düzeylerinin uzun süre düşük seyretmes yukarıdaki araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir.

Radon terapisi bu gazı içeren kaplıca sularının içilmesi veya solunması yoluyla alımı şeklinde olmaktadır. Alkol kaynaklı gastritin oluşumuna karşı radon gazı nın koruyuculuğu kesinleştirilmiş olup, lipid peroksit düzeylerinin önemli derecede düştüğü saptanmıştır (Etani ve ark., 2017; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Yapılan araştırmalar radon gazı içeren suların aynı zamanda antoksidan özelliklerinin söz konusu olduğunu, mide mukozasında oluşan hasarın giderilmesine oldukça faydalı etkileri olduğunu bildirmektedir (Tanaka ve ark., 1988; Etani ve ark.,2017). Nitekim uzun süreli kaplıca sularının kullanıldığı deneklerde, bu suların mide kan akışını artırarak gastrit olgularında iyileşme sağladığını bildiren önemli araştırmalar vardır (Tanaka ve ark.,1988; Gosink ve ark.,1990; Etani ve ark.,2016). Afyonkarahisar kaplıca suları pek çok mineral ve bileşik yönünden zengin olmasının yanında, radon gazı da içermektedir (Elitok, 2011).

Daha önce yapılan bazı çalışmalar (2-5) bikarbonatlı mineralli suların sürekli uyum dozda kullanımlarının dispepsi ve motilite bozuklukları gibi gastrointestinal bozuklukların tedavisinde oldukça etkili olduğu saptanmıştır (Murakami ve ark., 2015). Nitekim bikarbonatlı suların kronik gastrik olgularında önemli iyileştirici etkilerinin olduğu, lipid peroxidation-antioxidant defans sistemi ile lipid metabolizmasının düzenlenmesinde iyileşme sağlayarak antioksidan kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (Vaganova ve Knyshova, 2003).

Bir diğer çalışmada, gastrit problemlerine yol açabilen safra taşı olgularında kaplıca sularının iyileştirici etkilerinden bahsedilmekte, hastalık sırasında sıkça şekillenen gastrik mukozanın atopisi ile seyreden kronik gastrit olgularında patolojinin düzeltilmesinde oldukça faydalı sonuçlar verdiği, kaplıca sularının bifazik etki göstererek, duruma göre hiperkloremik ve hipokloremik olgularda başarı ile kullanılabileceği bildirilmiştir (Chaban ve ark. 1990). Aklorhidrik gastrit olgularında

sodyum klorürlü kaplıca sularının içilmesinin, patolojik tabloyu düzeltmede son derece etkili olduklarını 734 hastada yaptıkları çalışmada göstermişlerdir.

Radon içeren kaplıca sularının alkolik olmayan karaciğer yağlanmasında antioksidan kapasiteyi artırdığı, diponektin ve leptin düzeylerinde azalmaya yol açtığı, insülin düzeylerini düşürdüğü ve bu nedenlerle karaciğer yağlanmalarından korunma açısından radonlu kaplıca sularının oldukça başarılı tedavi etkilerinin olduğu raporlanmıştır (Fedorova ve ark., 2012). Mamafih, radonlu sular karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenlemekte ve hastalığın ilerlemesine engel olmaktadır (Efimenko ve ark., 2015; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Mg'dan zengin Süreyya I gibi kaplıca sularının karbonhidrat alımıyla şekillenen yüksek kolesterol düzeyleri artışlarını engelleyebileceği, Mg'lu suların kolesterol düzeylerini azaltıcı etkilerinin olduğu, bu nedenle Mg'un suda olmasının önemli olduğu bildirilmektedir (Lee ve ark., 2017; Kışlalıoğlu, 2019). Balneoterapinin, kan glukoz düzeylerini azaltmada önemli etkiler oluşturabileceğini bildiren çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (Fioravanti ve ark., 2015; Xing ve ark., 2015; Garamvölgyi ve ark., 2015; Çalışkan, 2019). Balneoterapinin bu konudaki muhtemele etki mekanizmasının, yüksek kan glukozu ile bağırsaklardan emilen besinlerin dağılımını düzenleme yeteneği ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır (Diamond ve ark., 2003; Çalışkan, 2019). Bu çalışmada karaciğer yağlanması oluşturulan ÇG hayvanlarda benzer şekilde yüksek düzeydeki GLU düzeylerinin tedavi sonrası gittikçe azalan bir şekilde tespit edilmesi, yukarıda anılan araştırmacıların bu bildirdikleriyle paralellik göstermektedir.

Silikon ve bor içeren suların, insan yaşamını ve sağlığını için gerekli materyali içerdiği hep göz ardı edilmekle birlikte, son bilimsel çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bu maddelerin de önemli olduğu düşünülmeli ve bir çok metabolik işlem seyrini düzenlediği nazardan kaçırılmamalıdır (Nasibullin ve ark., 2006; Kim ve ark., 2009; Avcyn ve ark., 1991; Zolotareva ve ark., 2014).

Mevcut çalışmamızda söz konusu Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun içerdiği borik asit ve metasilikatın birkaç katı içeren başka suyla yapılan bir başka çalışmada (Nasibullin ve ark., 2006) sıçanlara oral yolla verildiğinde, bu suların önemli bir toksikasyon bulgusuna neden olmadığı, aksine bilirubin ve benzeri maddelerin konsantrasyonlarında önemli düşüşe neden olduğu, ALT ve AST seviyelerini azalttığı ve kreatinin düzeylerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı, hayvanların iştahlarının biraz düştüğü ve bunun da sürecinin bir sonucunda şekillendiği raporlanmıştır (Chen ve ark., 2013). Mineralce zengin termominerali sularla balneoterapinin karaciğerlerdeki lipid peroksidasyonu sonucu şekillenen hepatik malondialdehit (MDA) düzeylerinde azalmaya yol açtığı, böylece karaciğer tahribatını önlediği, barındırdığı magnezyum sayesinde şekillenen oksidatif stresin giderilmesi için gerekli antioksidan kapasitesini yükselttiği saptanmıştır (Hsu ve ark., 2011). Benzer şekilde AST ve ALT düzeylerinin yükseldiği karaciğer hasarlarında zengin minerali su uygulamalarının bu enzimlerin düzeylerinde düşüşe neden olduğu bildirilmektedir (Chen ve ark., 2013; Nani ve ark., 2016; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Süreyya I kaplıca suyu silikat yönünden oldukça zengindir. Silikat ise Alzheimer gibi bozukluklarda beyinde biriken alüminyumun bünyedeb uzaklaştırmasında önemli rol oynamaktadır (Verstraeten ve ark., 2008; Exley ve ark., 2006). Nitekim, 12 hafta boyunca günlük 1L silikat miktarı yüksek su kullanan Alzheimer hastalarının beyininde biriken Al miktarının azaldığı ve idrarla atılan Al miktarının önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (Davenward ve ark., 2013). Ayrıca MS hastalarında alüminyumun sinir sistemi üzerine toksikasyonunu önlemesi nedeniyle silikatlı sularla tedavinin oldukça başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Jones ve ark., 2017; Jones, 2018).

Yapmış olduğumuz literatür taramalarında gastritis ve gastritis sonrasında balneoterapi sonrasında kan gazlarındaki değişimi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bu sebeple bu çalışmada elde ettiğimiz veriler bu alanda elde edilen ilk yazılı veri ve ilk çalışma niteliğindedir.

Karbondioksitli sularla hidroterapinin, tam banyo veya uygulama yapılan kısmi banyolarda, kutanöz kan akışı ve sıcaklık uyarımının da dahil çeşitli etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Pagourelas ve ark., 2011).

Böbreklere ve ak ciğerlere ek olarak, karaciğer de asit-baz dengesinin korunmasında laktat ve bazı aminoasitlerin metabolizmasını düzenleyerek rol oynamaktadır (Halperin ve Jungas 1983; Cohen, 1979). Ayrıyetten karaciğer hastalıklarına bağlı oluşan asit-baz dengesi diğer hastalıkların semptomlarınca çoğu kez gizlenmektedir. Laktik asidozis metabolik asidozun en önemli çeşidi olup, karaciğer hastalıklarında sıkça oluşmaktadır. Kaslardan veya bağırsaklardan hepatik alımından sonra laktat ilk olarak piruvata, o da glikoza çevrilir. Bu sırada her laktat için bir HCO_3 serbest bırakılır.

Karbonhidratlar metabolizmaları veya yağların beta oksidasyonu normal bir yolla tam anlamıyla şekillenmeyince oluşan ketonemi, kanda H düzeyinde artışa neden olurlar ve pH yükselir. Böylece üriner sistem yoluyla atılan miktarı aşan ketoasitler ve laktat kanda birikmekte ve metabolik asidoz tablosu gelişmektedir (Xu ve ark. 2017). Yoğun alkol tüketimi bı şekilde metabolik asidoz ile birlikte seyretmektedir (Scheiner ve ark., 2017). Hastalar incelendiğinde; kan pH, PCO_2 , HCO_3 düzeylerinin azaldığı, LAKT düzeylerinin ise arttığı gözlenmektedir (Hashimoto ve Yamomoto, 2004). Mevcut çalışmamızda alkol verilen hayvanlarda benzer bulgular tespit edilmekle beraber, ÇG hayvanlarda Süreyya I kaplıca suyu ile tedaviye başlandıktan sonra, KG grubu ile karşılaştırıldığında, bu parametrelerde tersine bir durum şekillendiği ve tedavinin son haftalarına doğru fizyolojik sınırlara çekildiği saptanmış, laktik asidoz kaynaklı metabolik asidoz tablosunun düzeldiği belirlenmiştir. Yaşam standartlarının altında yaşayan insanlarda yapılan çalışmada, çalışmanın sonunda LACT konsantrasyonlarının anlamlı derecede düştüğü, TCO_2 seviyelerinde artış şekillendiği ancak bunun istatistiksel bakımdan önemli sayılmadığını bildirmişlerdir (Xu ve ark. 2017) .

Mevcut çalışmamızda Na ve Cl düzeyi ortalamalarının tedavi öncesi anlamlı ($p<0,05$) artış gösterdiği, Ca ve K düzeylerini düşük olduğu saptanmış, tedavi ile

birlikte anılan parametrelerdeki yükselme ve düşüş olgularının iyileştiği, bu iyileşmenin ise ÇG farelerde anlamlı bir şekilde ($<0,05$) önemli düzeylerde şekillendiği gözlenmiştir. Balneoterapi tedavisinin iyileştirici etkisi, mekanik, ısı ve kimyasal etkilerinin sonucu oluşmaktadır. Nitekim, mineraller deri yoluyla emilmekte, sinirsel uyarım olmakta ve perifer damarlarda genişleme şekillenmektedir. Bu olgular sonucunda da deri kan akışında bir artış ve gelişmiş kılcal damarlarda sirkülasyon artışı şekillenmektedir. Nihayetinde, metabolizma hızlanmakta, hücresel solunum teşvik edilmekte ve asidik olgular giderilmektedir. Derideki vazodilatasyon artan parasempatik ve azalan sempatik sistemi aktivite etmekte ve düzenlemektedir (Pagourelas ve ark., 2011).

Alkolün metabolik seyri sırasında reaktif oksijen türevlerinin oluşması, lipidlerin peroksidasyon olgusu, mitokondriyal glutasyon ve S-adenosilmetiyonin rezervlerinin harcanmasıyla sonuçlanmaktadır (Lucey ve ark., 2009; Gao ve Bataller, 2011). Alkol, iltihap oluşumuna yol açan asetata parçalanır (Gao ve Bataller, 2011). Doğal katil hücrelerin oluşumunun baskılanması fibrozise yol açar ve bu doğal katil hücreleri ise alkolün baskıladığı bilinmektedir (Gao ve Bataller, 2011; Buzzetti ve ark., 2017).

Mevcut çalışmamızda etil alkol verilerek oluşturulan gastritis olgusunda stoplazma içerisinde, bölge bölge mikroveziküler tarzda, bazen de hem makro hem de mikroveziküler miks tarzda yağlanma gözlenmiş, şiddetli yağlanmaya çoğunlukla parankim dejenerasyonu ve bazen nekroz odaklarının eşlik ettiği gözlenmiştir. Dokulardan elde ettiğimiz bulgulara göre oluşan yağlanmanın intrastoplazmik, mikroveziküler ve yer yer de makro-mikroveziküler yağlanma şeklinde olduğu gözlenmiştir (Şekil 1). Ayrıca, doku örneklerinde mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli yangı tablosu dikkati çeken diğer bir olgudur. Kaplıca suyu ile tedavi edilen ÇG hayvanların doku örneklerinde her hafta daha da belirginleşen iyileşme tablosu dikkati çekmiş (Şekil 3-9), tedavinin son günündeki karşılaştırmalarda; kontrol gurubu farelerde iyileşmenin tam şekillenmediği, doku bütünlüğünün sağlanamadığı, mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize yangı tablosunun devam ettiği (Şekil 10), buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen

Çalışma gurubu hayvanlarda doku bütönlüğünün tekrar şekillendiğı ve normal halini aldığı saptanmıştı (şekil 9). Elde ettiğimiz bu veriler alkol kullanımının mide dokusu üzerine benzer histopatolojik etkileri olduğunu bildiren çalışmalarla (Bienia ve ark., 2002; Segawa ve ark., Wolff, 1989) uyum göstermektedir.

Sonuç olarak; gastrit oluşturulan farelerde çalışmanın sonucunda bulgular kısmında bahsi geçen bütün muayenelerden elde ettiğimiz veriler birlikte ele alındığında; Afyonkarahisar İli sınırları içerisinde mevcut olan Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun gastritisin tedavisinde ciddi miktarda başarılı sonuçlar verdiğı gözler önüne sermiştir. Kaplıcalar bakımından çok zengin bir değere sahip olan ülkemizde şimdiye kadar kaplıca sularının gastrit üzerine tedavi edici etkileri üzerine hiç bir çalışmanın olmaması, yaptığımız çalışmamızın bundan sonra bu konuda yapılacak çalışmalara referans oluşturacak orijinal bir çalışma olduğunu kanıtlamaktadır.

ÖZET

Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Gastrit Üzerine Afyon Yöresi Kaplıca Sularının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması

Gastrit, gastrik mukozanın yangısı ve sekonder gelişen akut veya kronik kusma sendromunu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Bu çalışmada; deneysel olarak oluşturulan gastritis olgusunun tedavisinde Afyonkarahisar Kaplıca Sularının gastritisin tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla 40 adet Albino ırkı fareye etil alkol (EtOH) verilerek gastritis oluşturulmuş ve hastalık oluşturulduktan sonra 40 adet fare kontrol (KG) ve çalışma gruplarını (ÇG) oluşturmak üzere eşit olarak dağıtılmıştır. Tedavi aşamasında kontrol grubu farelere per os yolla musluk suyu verilmişken, çalışma grubu farelere her gün taze olarak getirilen Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu verilmiştir. Çalışma kapsamında çalışma başlamadan önce, gastritis oluşturulduktan sonra, tedavi başladıktan sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde klinik, hematolojik, biyokimyasal, kan gazları ölçümleri ile mide dokusunun histopatolojik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmanın sonunda gruplar arasında vücut sıcaklıkları açısından önemli bir fark elde edilmezken ($p>0.05$), kalp ve solunum frekanslarının çalışma grubu hayvanlarda önemli derecede ($p<0.05$) yüksek olduğu saptanmıştır. WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV düzeylerinin gastrit oluşumu sonrası istatistiki açıdan önemli derecede ($p<0.05$) artış gösterdiği, buna karşılık RBC, HG, HCT, LENF, PLT, MCH ve MCHC düzeylerinde ise anlamlı derecede ($p<0.05$) azalma şekillendiği görülmüştür. gruplararası ve zaman periyodu göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmalarda WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV ortalamalarının her iki grupta da önemli derecede ($p<0.05$) azalma göstermesine rağmen, tüm ölçüm zamanlarında bu parametrelerin ortalamalarının ÇG'da daha anlamlı ($p<0.05$) değişim gösterdiği ve en düşük düzeylerin çalışma periyodunun en son haftası, yani 21. günde, elde edildiği görülmüştür. Benzer şekilde, ancak tersi bir yönde, RBC, HG, HCT, LENF, PLT, MCH ve MCHC düzeylerinde ilerleyen zaman dilimlerine bağlı olarak bu parametrelerin hem KG hem de ÇG hayvanlarda yükseldiği ve zaman dilimleri açısından istatistiksel olarak oluşan farkın önemli ($p<0.05$) olduğu, ancak gruplar

karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde şekillenen bu artışların ÇG hayvanlarda KG ile karşılaştırıldığında önemli derecede ($p<0.05$) olduğu ve en yüksek düzeylerin çalışmanın son ölçümlerinde elde edildiği görülmüştür. ölçümü yapılan kan biyokimyasal parametrelerinden AST, ALT, CK, ALP, LDH, UREA, CREA ve IgG düzeylerinin gastrit oluşumunu müteakip yapılan ölçümlerde, çalışma öncesine göre önemli derecede ($p<0.05$) yükseldiği, TP, ALB ve GLU düzeylerinin ise anlamlı derecede ($p<0.05$) azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası gruplara ayrıldıktan sonra tersine bir şekilde tedricen giderek artan ve istatistiki açıdan önemli derecede ($p<0.05$) TP, ALB ve GLU düzeylerinin arttığı, buna karşılık AST, ALT, CK, ALP, LDH, UREA, CREA ve IgG düzeylerinin ise azaldığı belirlenmiştir. pH, kısmi CO₂ basıncı (pCO₂), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO₃), Ca ve K düzeylerinin gastrit prosedürü sonrası azaldığı, buna karşılık laktat (LAKT), sodyum (Na) ve klor (Cl) düzeylerinin ise artış gösterdiği, bu artış ve azalış durumları açısından gruplar arası karşılaştırmalarda her iki grupta da normale doğru bir yönelişin olduğu saptanmakla birlikte, iyileşme hızı ve miktarı açısından KG ile karşılaştırıldığında, istatistiki açıdan en yüksek düzeylerin ($p<0.05$) ÇG hayvanlarda sağlandığı gözlenmiştir. tedavinin son günü olan 21. gün sonundaki karşılaştırmalarda; musluk suyu ile tedavi edilen kontrol gurubu hayvanlarda iyileşmenin tam şekillenmediği, hala doku bütünlüğünün sağlanamadığı, mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize yangı tablosunun devam ettiği, buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma gurubu hayvanlarda doku bütünlüğünün tekrar şekillendiği ve normal halini aldığı saptanmıştır. Sonuç olarak; klinik, hematolojik, kan biyokimyasal parametreleri, kan gazları ve histopatolojik bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde, Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyunun gastritisin tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Afyonkarahisar, balneoterapi, gastritis, kaplıca suyu, tedavi

ABSTRACT

Investigation of Healing Effects of Afyon Region Thermal Spring Water on Experimentally-Induced Gastritis in Mice

Gastritis is a general term used to describe inflammation of the gastric mucosa and secondary to acute or chronic vomiting syndrome. In this study; the efficacy of Afyonkarahisar Thermal Spring Waters in the treatment of gastritis in experimental gastritis cases was investigated. For this purpose, 40 Albino mice were treated with ethyl alcohol (EtOH) to form gastritis. In the treatment stage, control group mice (CG) were given tap water by means of per os, while study group mice (SG) were given fresh water of Süreyya I Spa Spring every day. Clinical, hematological, biochemical, blood gas measurements and histopathological examinations of the gastric tissue were performed on the 1st, 7th, 14th and 21th days after the initiation of the treatment. At the end of the study, no significant difference was found between the groups in terms of body temperature ($p > 0.05$), whereas heart and respiratory frequencies were significantly higher in the study group animals ($p < 0.05$). WBC, NOTR, MON, EOS and MCV levels significantly increased after gastritis formation ($p < 0.05$), whereas RBC, HG, HCT, LENF, PLT, MCH and MCHC levels decreased significantly ($p < 0.05$). Although the WBC, NOTR, MON, EOS and MCV averages decreased significantly in both groups ($p < 0.05$), it was found that the mean of these parameters were more significant in SG at all measurement times ($p < 0.05$).) and the lowest levels were obtained in the last week of the study period on the 21st day. Similarly, but in the opposite direction, these parameters were elevated in both CG and SG animals due to advancing time periods at the levels of RBC, HG, HCT, LENF, PLT, MCH and MCHC, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). However, when the groups were compared, it was observed that these increases, which occurred in all time periods, were significantly ($p < 0.05$) compared to KG, in SG animals had the highest levels obtained in the last measurements of the study. AST, ALT, CK, ALP, LDH, UREA, CREA and IgG levels of blood biochemical parameters were significantly increased ($p < 0.05$) compared to the pre-study levels ($p < 0.05$). It was determined that TP, ALB and GLU levels increased in

SG contrast to KG, and statistically significant decreases in AST, ALT, CK, ALP, LDH, UREA, CREA and IgG levels after the treatment. pH, partial CO₂ pressure (pCO₂), base deficit (BE), bicarbonate (HCO₃), Ca and K levels decreased after gastritis procedure, whereas lactate (LACT), sodium (Na) and chlorine (Cl) levels increased. In the comparison between the groups in terms of these increase and decrease conditions, it was found that there was a tendency towards normalization in both groups, but when compared with KG in terms of recovery rate and amount, the highest statistically significant levels ($p < 0.05$) were observed in SG animals. In the comparisons at the end of the 21st day, which is the last day of treatment; in KG animals treated with tap water, the healing was not fully formed, tissue integrity could not be achieved, the inflammation characterized by mononuclear cell infiltration continued, whereas in SG animals treated with spa water, tissue integrity was reshaped and became normal. As a result; when the clinical, hematological, blood biochemical parameters, blood gases and histopathological findings were evaluated as a whole, it was observed that the water of Süreyya I Thermal Spring was very successful in the treatment of gastritis.

Keywords: Afyonkarahisar, balneotherapy, gastritis, spa water, treatment

KAYNAKLAR

- AGISHI, Y. (1985). Endocrine and metabolic aspects of balneotherapy. *Biometeorology*, **10(29)**:89-103.
- AGISHI, Y. (1995). Hot springs and the physiological functions of humans. *Asian Med J*, **38**:115-124.
- ALBERTINI, M. C., TEODORI, T. ACCORSI, A. (2008). Sulphurous mineral water oral therapy: Effects on erythrocyte metabolism. *Food and Chemical Toxicology*, 46(10): 3343-3350
- AVCYN, A. P., ZHAVORONKOV, A. A., RISCH, M. A., STROCHKOVA, L. S. (1991). Microelementoses of man: etiology, classification, organopathology. *Medicina*, p. 496-502.
- BABAN N, KURT K, KAPTANOĞLU K, KAPTANOĞLU AS, BABAN A, ACAR U, KARAKUŞ Ü. (2003). Etil alkol. *Adli Toksikoloji Kitabı*. 1.baskı. Adli Tıp Kurumu Yayınları, İstanbul.
- BACCIOTTINI, L., TANINI, A., FALCHETTI, A. (2004). Calcium bioavailability from a calcium-rich mineral water, with some observations on method, *Journal of Clinical Gastroenterology*, **38(9)**: 761–766.
- BELLOMETTI, S., POLETO, M., GREGOTTI, C., RICHELMI, P., BERTÈ, F. (2000). Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res*, **20(3-4)**: 69-80.
- BENEDETTI, S., CANINO, C., TONTI, G., MEDDA, V., CALCATERRA, P., NAPPI, G., SALAFFI, F., CANESTRARI, F. (2010). Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clin Biochem*. **43(12)**: 973-8.

- BIENIA A, SODOLSKI W, LUCHOWSKA E. (2002). The effect of chronic alcohol abuse on gastric and duodenal mucosa. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2002;57(2):570-82.
- BIRCHALL, J. D., EXLEY, C., CHAPPELL, J. S., PHILLIPS, M. J. (1989). Acute toxicity of aluminum to fish eliminated in silicon-rich acid waters. *Nature*, **338(6211)**: 146-148.
- BUZZETTI, E., KALAFATELI, M., THORBURN, D., DAVIDSON, B. R., THIELE, M., GLUUD, L. L., GURUSAMY, K. S. (2017). Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease): an attempted network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD011646. Advance online publication.
- BÜYÜKCOŞKUN, N. İ. (2002). Stres ülseri ve Nöropeptidler. *Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **28(3)**: 109-113.
- CARBAJO, J. M., MARAVER, F. (2017). Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 8034084, 11 pages.
- CHABAN AG, LYSIUK AD, CHERNOBROVYĬ VN, KUCHUK AP. (1990). The therapeutic efficacy of a sodium chloride mineral water in chronic gastritis patients with secretory insufficiency. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* (5):17-9.
- CHEN, I.S., CHANG, Y.Y., HSU C.L. (2013). Alleviative effects of deep-seawater drinking water on hepatic lipid accumulation and oxidation induced by a high-fat diet. *Journal of the Chinese Medical Association*, **76 (2)**: 95–101.
- COHEN, J. A., KAPLAN, M. M. (1979). The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* **24**: 835–838.

- COOK, R. T., SCHLUETER, A. J., COLEMAN, R. A., TYGRET, L., BALLAS, Z. K., JERRELLS, T. R., WAFLDSCHMIDT, T. J. (2007). Thymocytes, pre-B cells, and organ changes in a mouse model of chronic ethanol ingestion-absence of subset-specific glucocorticoid-induced immune cell loss. *Alcoholism, clinical and experimental research*, **31(10)**: 1746–1758.
- COUZY, F., KASTENMAYER, P., VIGO, M., CLOUGH, J., MUNOZ-BOX, R., BARCLAY, D. V. (1995). Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6): 1239-1244.
- ÇALIŞKAN, D. (2019). Afyonkarahisar bölgesi kaplıca sularının farelerde deneysel oluşturulan diabetes mellitus üzerine tedavi edici etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- DAVENWARD, S., BENTHAM, P., WRIGHT, J., CROME, P., JOB, D., POLWART, A., EXLEY, C. (2013). Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminum hypothesis' in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, **33(2)**: 423-30.
- DIAMOND MP, CHAUHAN S, KRUGER M, SUBRAMANIAN M. (2003). Values of fasting glucose levels, glucose tolerance tests, and glucose-insulin ratios as predictors of glucose tolerance. *Fertil Steril*, **80(4)**: 1022-5.
- DIEHL, A. M., POTTER, J., BOITNOTT, J., VAN DUYN, M. A., HERLONG, H. F., MEZEY, E. (1984). Relationship between pyridoxal 5'-Phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, **86**: 632–636.
- DOGARU, G., STANESCU, I., BULBOACA, A., MOTRICALA, M., RUS, V., CRACIUN, C., TOADER, C., RATIU, I. (2018). The therapeutic effect of mineral water from spring 3 in BaileTusnad in experimental alcoholic liver disease in rats – an electron microscopic study. *Balneo Research Journal*, **3**: 211-215.

- EFIMENKO, N.V., KAISINOVA, A.S., FEDOROVA, T.E., BOTVINEVA, L.A. (2015). The effectiveness of the spa and health resort-based treatment with the application of Essentuki-type drinking mineral waters for the management of non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with type 2 diabetes mellitus, **92(3)**: 14-17.
- ELİTOK, B. (2011). Kaplıcaların Mineral Mucizesi. Hancıoğlu Ofset, Afyonkarahisar.
- ETANI R, KATAOKA T, KANZAKI N. (2016). Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res.* **57**:250–78.
- ETANI, R., KATAOKA, T., KANZAKI, K., SAKODA, A., TANAKA, H., ISHIMORI, Y., MITSUNOBU, F., TAGUCHI, T., YAMAOKA, K. (2017). Protective effects of hot spring water drinking and radon inhalation on ethanol-induced gastric mucosal injury in mice, *Journal of Radiation Research*, **58(5)**: 614–625.
- EXLEY, C., KORCHAZHKINA, O., JOB, D., STREKOPYTOV, S., POLWART, A., CROME, P. (2006). Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminium in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*, **10(1)**: 17-24.
- FEDOROVA, T. E., EFIMENKO, N. V., KAISINOVA, A. S. (2012). Balneotherapeutics of non-alcoholic fatty liver disease with the use of the Essentuki-type drinking mineral waters, **(6)**:21-3.
- FINKELSTEIN, J. D., MARTIN, J. J. (1986). Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. *Journal of Biological Chemistry*, **261**: 1582-1587.

- FIORAVANTI, A., ADAMCZYK, P., PASCARELLI, N. A., GIANNITTI, C., URSO, R., TOŁODZIECKI, M., PONIKOWSKA, I. (2015). Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. *Int J Biometeorol*, **59(7)**:783-9.
- FRAZIER, T. H., STOCKER, A. M., KERSHNER, N. A., MARSANO, L. S., MCCLAIN, C. J. (2011). Treatment of alcoholic liver disease. *Therapeutic advances in gastroenterology*, **4(1)**: 63–81.
- FRIEDMAN GD, SIEGELAUB AB, SELTZER CC. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1974;290:469–73.
- GALAMBOS, J. (1974). *Alcoholic Hepatitis*. Intercontinental Medical Book Co: New York, USA.
- GAO, B., BATALLER, R. (2011). Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*, **141(5)**: 1572- 85.
- GAO, B., TSUKAMOTO, H. (2016). Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*, **150(8)**: 1704-9.
- GHERSETICH, I., LOTTI, T. M. (1996). Immunologic aspects: immunology of mineral water spas. *Clin Dermatol*, **14(6)**: 563-8.
- GIANNINI, E., RISSO, D., TESTA, R. (2001). Transportability and reproducibility of the AST/ALT ratio in chronic hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*, **96**: 918–919.
- GORBUNOV ALU. (2010). Treatment of patients with cholelithiasis and concomitant gastritis using sodium-calcium sulfate mineral water. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. (6):21-3.
- GOSINK, T.A., BASKARAN, M., HOLLEMAN D.F. (1990). Radon in the human body from drinking water. *Health Phys*. **59**:919–24.

- GARAMVOLGYI, Z., PROHASZKA, Z., RIGO, J. JR., KECSKEMRTI, A., MOLVAREC, A. (2015). Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Cell Stress Chaperones*, **20**: 575–581.
- GRECO-OTTO, P., BOND, S., SIDES, R., KWONG, G.P.S., BAYLY, W., LEGUILLETTE, R. (2017). Workload of horses on a water treadmill :effect of speed and water height on oxygen consumption and cardiorespiratory parameters. *BMC Veterinary Research*, **13**: 360-369.
- GUSTOT, T., LEMMERS, A., MORENO, C., NAGY, N., QUERTINMONT, E., NICAISE, C., FRANCHIMONT, D., LOUIS, H., DEVIERE, J., MOINE, O. (2006). Differential liver sensitization to toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver. *Hepatology*, **43(5)**:989-1000.
- GUTENBRUNNER, C., BENDER, T., CANTISTA, P., KARAGULLE, Z. (2010). A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*, **54(5)**: 495-507.
- GUTH PH, PAULSEN G, NAGATA H. (1984). Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat: effect of prostaglandin cytoprotection. *Gastroenterology* 87:1083-90.
- GVOZDJAKOVA, A., KUCHARSKA,J., SYKORA, L., SINGH, R. B. (2014). Balneotherapy and coenzyme Q₁₀ in clinical and experimental medicine. *Front Biosci Schol Ed*, **6**:29-38.
- HALPERIN, M.L., HAMMEKE, M., JOSSE, R.G., JUNGAS, R.L. (1983). Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach. *Metabolism*, **32(3)**: 308-15.
- HASHIMOTO, M., YAMOMOTO, N. (2004). Decrease in heart rate by artificial CO₂ hot spring bathing is inhibited by β 1-adrenoceptor blockade in anesthetized rats. *J Appl Physiol*, **96**: 226-232.

- HIMMELSTEIN, D. U., WOOLHANDLER, S. J., ADLER, R. D. (1984). Elevated SGOT/SGPT ratio in alcoholic patients with acetaminophen hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*, **79**: 718–720.
- HOCK, B., SCHWARZ, M., DOMKE, I., GRUNERT, V. P., WUERTEMBERGER, M., SCHIEMANN, U., HORSTER, S., LIMMER, C., STECKER, G., SOYKA, M. (2005). Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*, **100**(10): 1477-86.
- HSU, C. L., CHANG, Y. Y., CHIU, C. H., YANG, K. T., WANG, Y., FU, S. G., CHEN, Y. C. (2011). Cardiovascular protection of deep-seawater drinking water in high-fat/cholesterol fed hamsters. *Food Chem*, **127**: 1146–1152.
- IMPERIAL, T. F., SAID, A. T., CUMMINGS, O. W., BORN, L. J. (2000). Need for validation of clinical decision aids: Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, **95**: 2328–2332.
- IŞIK, M. (2016). Deneysel stres modeliyle indüklenen gastrik lezyonlara karşı *Lactobacillus rhamnosus*'un koruyucu etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Osman Gazi Üniversitesi, Eskişehir.
- JONES, K., LINHART C., HAWKINS C., EXLEY C. (2017). Urinary Excretion of Aluminium and Silicon in Secondary Progressive Multiple Sclerosis *EBioMedicine*, **26**: 60-67.
- JONES, K. L. (2018). Silicon in health: A beneficial element in reducing the body burden of aluminium. Doktoral Thesis. Keele University, UK.
- KARACAOĞLU E. (2013). Etanol alımını takiben etil glukuronid ve etil sülfat'ın kan ve idrar konsantrasyonları kinetiğinin Türk toplumunda gösterilmesi. uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

- KARAGULLE, O., KLECZKA, T., VIDAL C. (2006). Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects,” *Forschende Komplementarmedizin*, **13(1)**: 9-14.
- KASNAKOVA, P., MIHAYLOVAL, A., PETLESHKOVA, P., TRAYKOVA, N., TORNIOVA, B. (2019). Purposeful physical activity-Basic strategy for the prophylaxis and treatment of diabetes and diabetic polyneuropathy. *Biomedical Research*, **30 (2)**: 346-350.
- KERAI, M. D. J., WATERFIELD, C. J., KENYON, S. H., ASKER, D. S., TIMBRELL, J. (1999). Reversal of ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation by taurine: a study in rats. *Alcohol and Alcoholism*, **34(4)**: 529-541.
- KIM, S. J., JUNG, Y. S., KWON, D. Y., KIM, Y. C. (2008). Alleviation of acute ethanol-induced liver injury and impaired metabolomics of S-containing substances by betaine supplementation. *Biochem Biophys Res Commun*, **368**: 893–898.
- KISLALIOGLU, İ. (2019). Farelerde deneysel yolla oluşturulan karaciğer yağlanması üzerine afyon yöresi kaplıca sularının etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- KONTUREK SJ. (1985). Gastric cytoprotection. *Stand J Gastroenterol*. **20**:543-53.
- KUCZERA, M., KOKOT, F. (1996). The influence of spa therapy on endocrine system. I. Stress reaction hormones. *Pol Arch Med Wewn*, **95(1)**: 11-20.
- KURT, E. E. (2016). Balneotherapy in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Review *J PMR Sci*, **19(3)**: 167-173.
- LAGO, R., GOMEZ, R., OTERO, M., LAGO, F., GALLEGO, R., DIEGUEZ, C. (2008). A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilag*, **16(9)**:1101-9.

- LANGE, U., MULLER-LADNER, U., SCHMIDT, K. L. (2006). Balneotherapy in rheumatic diseases--an overview of novel and known aspects. *Rheumatol Int*, **26(6)**: 497-9.
- LEE, Y., KWON, D.J., KIM, Y. H., RA, M., HEO, S. I., AHN, W. G. (2017). HIMH0021 attenuates ethanol-induced liver injury and steatosis in mice. *Plos One*, **12(11)**: e0185134.
- LEIBETSEDER, V., STRAUSS-BLASCHE, G., HOLZER, F., MARKTL, W., EKMEKCIOGLU, C. (2004). Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. *Clin Chim Acta*, **343(1- 2)**: 105-11.
- LEVENSTEIN S. Peptic ulcer at the end of the 20th century: biological and psychological risk factors. *Can J Gastroenterol* 1999; 13:753–9.
- LIEBER, C. S., CASINI, A., DECARLI, L. M., KIM, C., LOWE, N., SASAKI, R. LEO, M. A. (1990). S-adenosyl-l-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. *Hepatology*, **11**: 165–172.
- LIEBER, C. S. (1993). Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease*, **13**: 136–153.
- LIEBER, C. S. (1997). Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role. *Physiological Reviews*, **77**: 517-544.
- LUCEY, M. R., MATHURIN, P., MORGAN, T. R. (2009). Alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*, **360(26)**: 2758-69.
- MALFERTHEINER P, CHASN FK, MCCOLL KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449–61.

- MASUDA E, KAWANO S, NAGANO K. (1993). Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Am J Physiol* **265**:474–81.
- MATLOFF, D. S., SELINGER, M. J., KAPLAN, M. M. (1980). Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* **78**: 1389–1392
- MAYER, E.A, CRASKE, M., NALIBOFF, BD. (2001). Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *J Clin Psychiatry*. **62(8)**:28–36.
- MCCLAIN, C. J., SONG, Z., BARVE, S. S., HILL, D. B., DEACIUC, I. (2004). Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **287**: 497-502.
- MEDZHITOV, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, **454(7203)**:428-35.
- MITCHELL, K.D. (2012). Gastritis in Small Animals. <https://www.msdsvetmanual.com/digestive-system/diseases-of-the-stomach-and-intestines-in-small-animals/gastritis-in-small-animals>. Erişim:12. 06. 2017.
- MITSUNOBU F, YAMAOKA K, HANAMOTO K (2003). Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma. *J Radiat Res*. **44**:95–9.
- MOLONEY RD, JOHNSON AC, O'MAHONY SM, DINAN TG, GREENWORD-VAN MEERVELD B, CRYAN JF. (2016). Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther*. **22(2)**:102–117.

- MORSE, R. M., HURT, R. D. (1979). Screening for alcoholism. *JAMA* **242**: 2688-2690.
- MURAKAMI, S., GOTO, Y., ITO, K. (2015). The Consumption of Bicarbonate Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 824395, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/824395>
- NALPAS, B., VASSAULT, A., GUILLOU, A., LESGOURGUES, B., FERRY, N., LACOUR, B., BERTHELOT, P. (1984). Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: A sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology*, **4**: 893-896.
- NANI, N., MAJID, F. A. A., JAAFAR, A. B., MAHDZIR, A., MUSA M. N. (2016). Potential Health Benefits of Deep Sea Water: A Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 6520475, 18 pages.
- NASERMOADDELI, A., KAGAMIMORI, S. (2005). Balneotherapy in medicine. A review. *Environ Health Prev Med*, **10**:171-179.
- NASIBULLIN, B. A., GUSHCHA, S. G. (2006). Modern ideas about the biological role of silicon in organism of humans and animals, *Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy*, **1(45)**: 29-32.
- OATES, PJ., HAKKINEN, JP. (1988). Studies on the Mechanism of Ethanol-Induced Gastric Damage in Rats. *Gastroenterology*, 94:10-21.
- ODABASI, E., TURAN, M., ERDEM, H., TEKBAS, F. (2008). Does mud pack treatment have any chemical effect? A Randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med*, **14(5)**: 559-65.
- OLAH, M., KONCZ, A., FEHER, J., KALMANCZHEY, J., OLAH, C., BALOGH, S., NAGY, G., BENDER, T. (2010). The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol*, **54(3)**: 249-54.

- O'SHEA, R. S., DASARATHY, S., MCCULLOUGH, A. J. (2010). Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*, **51**(1):307-28.
- ÖNCEL, S. (2011). Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. *turkish journal of geriatrics*, **14**: 111-117.
- PAGOURELIAS, E.D., ZOROU, P.G., TSALIGOPOULOS, M., ATHYROS, V.G., KARAGIANNIS, A., EFTHIMIADIS, G.K. (2011). Carbon dioxide balneotherapy and cardiovascular disease. *Int J Biometeorol*, **55**(5): 657-63.
- PALMER ED. (1954). Gastritis: a revaluation. *Medicine* 33: 290-301.
- PAINSIPP, E., WULTSCH, T., SHAHBAZIAN A, EDELSBRUNNER M, KREISSL MC, SCHIRBEL A, BOCK E, PABST MA, THOERINGER CK, HUBER HP, HOLZER P. (2007). Experimental gastritis in mice enhances anxiety in a gender-related manner. *Neuroscience*. 150(3):522-36.
- PARK, G. J.H., LIN, B. P. C., NGU, M. C., JONES, D. B., KATELARIS, P. H. (2000). Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: Is it a useful predictor of cirrhosis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **15**: 386-390.
- PELOSO, E, WACHULEC, M., SATINOFF, E. (2002). Stress-induced hyperthermia depends on both time of day and light condition. *J Biol Rhythms*. 17:164–170
- PEREIRA, C. D., SEVERO, M., ARAÚJO, J. R., GUIMARÃES, J. T., PESTANA, D., SANTOS, A., FERREIRA, R., ASCENSÃO, A., MAGALHÃES, J., AZEVEDO, I., MONTEIRO, R., MARTINS, M. J. (2014). Relevance of a hypersaline sodium-rich naturally sparkling mineral water to the protection against Metabolic Syndrome induction in fructose-fed Sprague-Dawley rats: a biochemical, metabolic and redox approach. *Int J Endocrinol*, **2014**: 384583.

- PEREZ-GRANADOS, A. M., NAVAS-CARRETERO, S., SCHOPPEN, S., VAQUERO, M. P. (2010). Reduction in cardiovascular risk by sodium-bicarbonated mineral water in moderately hypercholesterolemic young adults. *J Nutr Biochem*, **21**: 948–953.
- PETRACCIA, L., LIBERATI, G., MASCIULLO, S. G., GRASSI, M., FRAIOLI, A. (2006). Water, mineral waters and health. *Clinical Nutrition*, **25**(3): 377-385.
- POHL, A., BEHLING, C., OLIVER, D., KILANI, M., MONSON, P., HASSANEIN, T. (2001). Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *The American Journal of Gastroenterology*, **96**: 3142–3146.
- POLITI L, LEONE F, MORINI L, POLETTINI A. Bioanalytical procedures for determination of conjugates or fatty acid esters of ethanol as markers of ethanol consumption: A review. *Analathical Biochemistry* (2007); 368(1):1-16.
- RAYSSIGUIER, Y., ELYETT, G., NOWACKI, W., ROCK, E., MAZUR, A. (2006). High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnesium research*, **4**: 237-43.
- ROBERT A, NEZAMIS JE, LANCASTER C, HANCHAR AJ, (1979). Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterology*. **77**:433-43.
- RYLANDER, R. (2008). Drinking water constituents and disease,” *Journal of Nutrition*. **138**(2): 423-425.
- SCHEINER B, LINDNER G, REIBERGER T. (2017). Acid-base disorders in liver disease. *J Hepatol*, **67**:1062–1073.
- SCHOPPEN, S., PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., OUBIÑA, P., SÁNCHEZMUNIZ, F. J., GÓMEZ-GERIQUE, J. A., VAQUERO, M. P. (2004). A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. *J Nutr*, **134**(5): 1058-63.

- SEGAWA K, NAKAZAWA S, TSUKAMOTO Y, GOTO H, YAMAO K, HASE S, OSADA T, ARISAWA T. (1998). Chronic alcohol abuse leads to gastric atrophy and decreased gastric secretory capacity: a histological and physiological study. *Am J Gastroenterol.* **83(4)**:373-9.
- SHEU, M.J., CHOU, P.Y., LIN, W.H., PAN, C.H., CHIEN, Y.C., CHUNG, Y.L., LIU, F.C., WU, C.H. (2013). Deep Sea Water Modulates Blood Pressure and Exhibits Hypolipidemic Effects via the AMPK-ACC Pathway: An in Vivo Study *Mar Drugs*, **11**: 2183-2202.
- SKUDE, G., WADSTEIN, J. (1977). Amylase, hepatic enzymes and bilirubin in serum of chronic alcoholics. *Acta Med Scand* **201**: 53–58.
- SUCKOW, M. A., DANNEMAN, P., BRAYTON, C. (2001). The laboratory mouse. CRC Press LLC, USA.
- SUKENIK, S., ABU-SHAKRA, M., FLUSSER, D. (1997). Balneotherapy in autoimmune diseases. *Isr J Med Sci*, **33(4)**: 258-61.
- SUKENIK, S., FLUSSER, D., ABU-SHAKRA, M. (1999). The role of SPA therapy in various rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **25(4)**:883-97.
- SZABO S, TRIER JS, BROWN A, SCHNOOR J. (1985). Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology*. 88:228-36.
- SWARNAKAR S, MISHRA A, GANGULY K. (2007). Matrix metalloproteinase-9 activity and expression is reduced by melatonin during prevention of ethanol-induced gastric ulcer in mice. *J Pineal Res.* **43**:56–64.

- TANAKA, J., MATSUMOTO, S., SENOU, T. (1988). Short-term effect of thermal water on gastric mucosal blood flow. *J Soc Balneol Climatol Phys Med Jpn.* **51**:153–6
- TARNER, I. H., MULLER-LADNER, U., UHLEMANN, C., LANGE, U. (2009). The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta, and IL-6 in patients with ankylosingspondylitis. *Clin Rheumatol*, **28(4)**: 397- 402.
- TAYLOR, G.S., PATEL, V., SPENCER, S., FLUCK, R.J., MCINTYRE, C.W. (2002). Long- term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*, **58(6)**:445-50.
- TUROVA, E.A., TENIAEVA, E.A., GOLOVACH, A.V. (1999). The physio- and balneotherapy of diabetes mellitus. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, **(6)**: 43-8.
- UESUGI, T., FROH, M., ARTEEL, G. E., BRADFORD, B. U., THURMAN, R. G. (2001). Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology*, **34(1)**: 101-8.
- USTYOL, A., KARAARSLAN, E., BEKPINAR, F., NERGİS, E. (2017). Effects of Balneotherapy on Serum Levels of Shingosine-1-Phosphate in Patients With Osteoarthritis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **23(6)**:10-14.
- VAGANOVA VS, KNYSHOVA VV. (2003). Effect of complex treatment of chronic gastritis with carbonated magnesium-calcium mineral water on lipid homeostasis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* (2):32-5.
- VALITUTTI, S., COSTELLINO, F., MUSIANI, P. (1990). Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response. *Ann Allergy*, **65(6)**: 463-8.

- VENDEMIALE, G., GRATTAGLIANO, I., SIGNORILE, A. ALTOMARE, E. (1998). Ethanol-induced changes of intracellular thiol compartmentation and protein redox status in the rat liver: effect of tauroursodeoxycholate. *Journal of Hepatology*, **28**: 46–53.
- VERSTRAETEN, S. V., AIMO, L., OTEIZA P. I. (2008). Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. *Archives of Toxicology*, **82(11)**: 789-802.
- VIEL G, BOSCOLO-BERTO R, CECCHETTO G, FAIS P, NALESSO A, FERRARA SD. (2012). Phosphatidylethanol in Blood as a Marker of Chronic Alcohol Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 14788-14812.
- WALLACE JL, MORRIS GP, KRAUSE EJ, GREAVES SE. (1982). Reduction by cytoprotective agents of ethanol-induced damage to the rat gastric mucosa: a correlated morphological and physiological study. *Can J Physiol Pharmacol*;60:1686-99.
- WAN-G, H. J., GAO, B., ZAKHARI, S., NAGY, L. E. (2012). Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr*, **32**:343-68.
- WANG, L. C., LUNG, T. Y., KUNG, Y. H., WANG, J. J., TSAI, T. Y., WEI, B. L., PAN, T. M., LEE, C. L. (2013). Enhanced anti-obesity activities of red mold dioscorea when fermented using deep ocean water as the culture water. *Mar. Drugs*, **11**: 3902–3925.
- VAHT, M., BIRKENFELDT, R., UBNER, M. (2008). An evaluation of the effect of differing lengths of spa therapy upon patients with osteoarthritis (OA). *Complement Ther Clin Pract*, **14(1)**:60-4.
- WATANABE Y, OKUMURA T, ONODERA S. (1997). Intracisternal injection of basic fibroblast growth factor reduces the severity of gastric mucosal lesions evoked by ethanol in rats. *Jpn J Physiol* 1997;47:231–3.

- VENDEMIALE, G., GRATTAGLIANO, I., SIGNORILE, A. ALTOMARE, E. (1998). Ethanol-induced changes of intracellular thiol compartmentation and protein redox status in the rat liver: effect of tauroursodeoxycholate. *Journal of Hepatology*, **28**: 46–53.
- VAN DER AA, N. G. F. M. (2003). Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. *Environmental Geology*, **44**: 554-563.
- WOLFF G. (1989). Effect of alcohol on the stomach. *Gastroenterol J*. 1989; 49(2):45-9.
- XING, B., WANG, L., LI, Q. (2015). *J Physiol Biochem*, **71**: 649-658.
- XU, L., WU, L., LIU, T., XING, W., CAO, X., ZHANG, S., SU, Z. (2017). Effect of a 21-day balneotherapy program on blood cell counts, ponogen levels, and blood biochemical indexes in servicemen in sub-health condition. *Journal of physical therapy science*, **29(9)**:1573–1577
- YAMAOKA, K., MITSUNOBU, F., HANAMOTO, K., SHIBUYA, K., MORI, S., TANIZAKI, Y. (2004). Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. *J Radiat Res*, **45(1)**: 83-8.
- YAMASHINA, S., TAKEI, Y., IKEJIMA, K., ENOMOTO, N., KITAMURA, T., SATO, N. (2005). Ethanol-induced sensitization to endotoxin in Kupffer cells is dependent upon oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res*. **29(12)**:246-50.
- YOSHIKAWA T, YASUDA M, UEDA S. (1991). Vitamin E in gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion. *Am J Clin Nutr* 1991;53:210–4.
- YOSHIKAWA T, NAITO Y, KISHI A. (1993). Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut* 1993;34:732–7.

ZABOLOTNA, I., GUSHCHA, S., MIKHAILENKO, V. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*, **3**: 270 –276.

ZOLOTAREVA, A., NASIBULLIN, B. A, GUSHCHA, S. G., ALEXEENKO, N. A., BAKHOLDINA, E. I., OLESCHKO, A. Y. (2014). Influence of boric mineral medicinal-table water on the functional state of the liver of experimental animals with chronic alcoholization. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*, **1**: 4-7.



ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim Mehmet Ali EMEKSİZ 1991 yılında İstanbul'da doğdu. İlk okul ve lise hayatını İstanbul ilinin Bahçelievler semtinde tamamladı. 2010 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Programı'nda eğitimine başladı ve 2016 yılında mezun oldu. 2017 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

2016-2017 yıllarında İstanbul'da özel bir klinikte Veteriner Hekim olarak çalıştı. 2017 yılından itibaren İstanbul'da özel bir klinik sahibi.