



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**DENEYSEL KOLİT OLUŞTURULAN RATLARDA  
SCUTELLARİNİN BAZI LEKTİNLERİN  
EKSPRESYONU VE LOKALİZASYONU ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**ONUR YILDIZ**

**Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı**  
Bilim Alan Kodu: 10102.05



**BALIKESİR**  
2024

**T.C.**

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL KOLİT OLUŞTURULAN RATLARDA  
SCUTELLARİNİN BAZI LEKTİNLERİN EKSPRESYONU VE  
LOKALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**ONUR YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. HASAN AKŞİT**

**Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı**

**Bilim Alan Kodu: 10102.05**

**BALIKESİR - 2024**



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TEZ KABUL VE ONAY**

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Programı  
çerçevesinde **Onur YILDIZ** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Deneysel Kolit Oluşturulan Ratlarda Scutellarinin Bazı Lektinlerin  
Ekspresyonu ve Lokalizasyonu Üzerine Etkilerinin Araştırılması”**

başlıklı tez çalışması,  
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav  
Yönetmeliğinin

ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

**DOKTORA TEZİ**

olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi: 19 / 08 / 2024**

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

Doç. Dr. Hasan AKŞİT  
Balıkesir Üniversitesi  
**(Başkan) (Danışman)**

Doç. Dr. Dilek AKŞİT  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye

Doç. Dr. Elif AKSÖZ  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BÜYÜKBEN  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Hakan TEKELİ  
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Doktora/Yüksek Lisans Tezi,  
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 20/08/2024 tarihinde teslim  
edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin Pancarcı  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi beyan ederim.

08 / 07 / 2024

İmza

Onur YILDIZ

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan, tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Hasan Akşit'e, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Dilek Akşit'e, histopatolojik analizlerin yorumlanması aşamasında desteklerini esirgemeyen Patoloji uzmanı Doç. Dr. Eren ALTUN'a, bu tez çalışmasını destekleyen Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bu zorlu süreçte beni cesaretlendiren hayat arkadaşım eşim Emine YILDIZ, uslu durarak destek veren çocuklarım Mine ile Sencer'e ve katkılarını sunan tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Onur YILDIZ

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ivv</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları .....	3
2.1.1. Ülseratif Kolit.....	4
2.1.1.1. Ülseratif Kolitin Prevalansı.....	5
2.1.1.2. Ülseratif Kolitin Nedeni ve Patogenezi.....	5
2.1.1.3. Ülseratif Kolitin Klinik Semptomları.....	8
2.1.1.4. Ülseratif Kolitin Tedavisi.....	9
2.1.2. Deneysel Kolit.....	10
2.2. Scutellarin.....	13
2.2.1. Scutellarinin Kaynakları ve Genel Özellikleri .....	13
2.2.2. Scutellarinin Kullanım Alanları .....	15
2.2.3. Scutellarinin Farmakokinetiği ve Toksikolojik Etkisi .....	17
2.3. Lektinler.....	18
2.3.1. Lektinlerin Türleri ve Genel Özellikleri.....	19
2.3.2. Lektinlerin Fonksiyonu .....	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>24</b>
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	24
3.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Barınması.....	24
3.3. Deney Grupları .....	24
3.4. Histokimyasal Boyama .....	25
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>51</b>

<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>63</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>64</b>

## ÖZET

### DENEYSEL KOLİT OLUŞTURULAN RATLARDA SCUTELLARİNİN BAZI LEKTİNLERİN EKSPRESYONU VE LOKALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), kolonda yerleştiği yere ve şiddetine göre değişik semptomlar gösteren nedeni tam olarak bilinmeyen ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve indeterminate kolit olarak üç farklı şekilde ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu çalışmada da deneysel kolit oluşturulan ratlarda ECL, WGA, GSL 1, RCA, EEL, PSA, GNL, MAA ve SNA lektinleri üzerine scutellarinin etkileri histokimyasal tekniklerle araştırılmıştır. Çalışmada kontrol grubu, kolit grubu, scutellarin+kolit grubu, sülfasalazin+kolit grubu ve scutellarin grubu olmak üzere 5 farklı çalışma grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubuna 14 gün süreyle fizyolojik tuzlu su uygulanırken, kolit grubuna asetik asit verilerek kolit oluşması sağlanmıştır. Scutellarin+kolit ve sülfasalazin+kolit gruplarında scutellarin ve sülfasalazin 14'er gün boyunca uygulandıktan sonra asetik asit verilerek kolit oluşması sağlanmıştır. Yapılan uygulamalardan sonra kolon doku örnekleri alınıp histokimyasal tekniklerle boyandıktan sonra boyanma yoğunluğu ve dağılımları şekerlere spesifik oligosakkarit üniteleri biotinlenmiş işaretli lektinlerin kullanılması ile belirlenmiştir. Elde edilen verilere göre kolit bazı lektinlerin boyanma yoğunluğunu arttırmış scutellarin uygulaması ise kolon mukozası ve bağı dokusunda lektin pozitif alanların azalmasına neden olmuş, hücrelerin hasara karşı kendilerini korumak için oligosakkarit ünitelerini arttırdığı görülmüştür. Scutellarin uygulaması ile hasara karşı hafif ve ılımlı düzeyde etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

*Anahtar Kelimeler: Deneysel kolit, histokimya, lektinler, scutellarin, rat*



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SCUTELLARIN ON THE EXPRESSION AND LOCALIZATION OF SOME LECTINS IN RATS WITH EXPERIMENTAL COLITIS

Inflammatory bowel disease (IBD) is a disease that manifests itself in three different ways: ulcerative colitis, Crohn's disease and indeterminate colitis, the cause of which is unknown and shows different symptoms depending on its location in the colon and its severity. In this study, the effects of scutellarin on ECL, WGA, GSL 1, RCA, EEL, PSA, GNL, MAA and SNA lectins in rats with experimental colitis were investigated using histochemical techniques. In the study, 5 different study groups were created: control group, colitis group, scutellarin + colitis group, sulfasalazine + colitis group and scutellarin group. While physiological saline was applied to the control group for 14 days, acetic acid was administered to the colitis group to induce colitis. In the scutellarin+colitis and sulfasalazine+colitis groups, scutellarin and sulfasalazine were administered for 14 days and then acetic acid was administered to induce colitis. After the applications, colon tissue samples were taken and stained with histochemical techniques, and their staining intensity and distribution were determined by using biotinylated labeled lectins with sugar-specific oligosaccharide units. According to the data obtained, colitis increased the staining intensity of some lectins, scutellarin application caused a decrease in lectin positive areas in the colon mucosa and connective tissue, and it was observed that the cells increased their oligosaccharide units to protect themselves against damage. It has been determined that Scutellarin application has a mild and moderate effect on damage.

*Key Words: Experimental colitis, histochemistry, lectins, scutellarin, rat*

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DSS</b>	: Dekstran Sodyum Sülfat
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>LD 50</b>	: Öldürücü Doz 50
<b>STAT-4</b>	: Sinyal Dönüştürücü Ve Aktivatör Transkripsiyon-4
<b>TNBS</b>	: Trinitrobenzen Sülfonik Asit
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>PGPS</b>	: Peptidoglikan-Polisakkarit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ülseratif Kolin Patogenezi .....	7
Şekil 2.2. Scutellarinin Moleküler Yapısı.....	13
Şekil 2.3. Scutellarin Kaynağı Bitkiler .....	14
Şekil 2.4. Erigeron Breviscapus.....	15
Şekil 4.1. Kolin ECL. ....	28
Şekil 4.2. Kolin+Scutellarin ECL.....	28
Şekil 4.3. Kolin+Sülfasalazin ECL.....	29
Şekil 4.4. Kontrol ECL. ....	29
Şekil 4.5. Scutellarin ECL. ....	30
Şekil 4.6. Kolin EEL.....	30
Şekil 4.7. Kolin+Scutellarin EEL. ....	31
Şekil 4.8. Kolin+Sülfasalazin EEL.....	31
Şekil 4.9. Kontrol EEL. ....	32
Şekil 4.10. Scutellarin EEL.....	32
Şekil 4.11. Kolin GNL.....	33
Şekil 4.12. Kolin+Scutellarin GNL. ....	33
Şekil 4.13. Kolin+Sülfasalazin GNL.....	34
Şekil 4.14. Kontrol GNL.....	34
Şekil 4.15. Scutellarin GNL.....	35
Şekil 4.16. Kolin GSL 1.....	35
Şekil 4.17. Kolin+Scutellarin GSL 1. ....	36
Şekil 4.18. Kolin+Sülfasalazin GSL 1.....	36
Şekil 4.19. Kontrol GSL 1. ....	37
Şekil 4.20. Scutellarin GSL 1.....	37
Şekil 4.21. Kolin MAA.....	38
Şekil 4.22. Kolin+Scutellarin MAA. ....	38
Şekil 4.23. Kolin+Sülfasalazin MAA.....	39
Şekil 4.24. Kontrol MAA.....	39
Şekil 4.25. Scutellarin MAA.....	40
Şekil 4.26. Kolin PSA.....	40
Şekil 4.27. Kolin+Scutellarin PSA. ....	41

<b>Şekil 4.28.</b> Kolit+Sülfasalazin PSA.....	41
<b>Şekil 4.29.</b> Kontrol PSA. ....	42
<b>Şekil 4.30.</b> Scutellarin PSA.....	42
<b>Şekil 4.31.</b> Kolit RCA.....	43
<b>Şekil 4.32.</b> Kolit+Scutellarin RCA. ....	43
<b>Şekil 4.33.</b> Kolit+Sülfasalazin RCA.....	44
<b>Şekil 4.34.</b> Kontrol RCA.....	44
<b>Şekil 4.35.</b> Scutellarin RCA.....	45
<b>Şekil 4.36.</b> Kolit SNA. ....	45
<b>Şekil 4.37.</b> Kolit+Scutellarin SNA. ....	46
<b>Şekil 4.38.</b> Kolit+Sülfasalazin SNA. ....	46
<b>Şekil 4.39.</b> Kontrol SNA.....	47
<b>Şekil 4.40.</b> Scutellarin SNA.....	47
<b>Şekil 4.41.</b> Kolit WGA.....	48
<b>Şekil 4.42.</b> Kolit+Scutellarin WGA.....	48
<b>Şekil 4.43.</b> Kolit+Sülfasalazin WGA.....	49
<b>Şekil 4.44.</b> Kontrol WGA. ....	49
<b>Şekil 4.45.</b> Scutellarin WGA. ....	50

## 1. GİRİŞ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH), sindirim sisteminin kronik ve idyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıklarından biridir. İBH, Ülseratif Kolit, Crohn hastalığı ve her ikisinin arasında yer alan indeterminate kolit olarak ifade edilen üç klinik formda ortaya çıkabilir (Carter, 2004). Ülseratif kolit, genelde kalın bağırsağın kolon ve rektum bölümlerinin yangılaşması şeklinde görülürken, Crohn hastalığı sindirim sisteminin her hangi bir bölümünde görülebilir (Nagib ve ark., 2013). İBH'nin her iki formu da sindirim sistemiyle vücudun tamamını etkisi altına aldığından hem morbidite hem de mortalite de önemli bir etkidir. Bundan başka İBH etiolojinin enfeksiyöz etkenlere, allerjenlere, beslenme alışkanlıklarına, psikosomatik faktörlere ve otoantijenik immün yanıtla, mukozal savunma sistemindeki bozukluklara, sitokin ve mediatör sentezinde meydana gelen değişiklikler gibi bir çok faktöre bağlı olarak gelişmesi hastalığın teşhisinin yanı sıra koruyucu tedbirlerin alınmasını ve tedaviyi de zorlaştırmaktadır (Ordás ve ark., 2012). Ülseratif kolit, genellikle 30-40'lı yaşlarda ortaya çıkan bir bağırsak hastalığıdır. Hastalığın başlangıcı rektumdur. Buradan tüm kolon mukozasıyla birlikte submukozasına yayılabilir. Ülseratif kolitin sindirim sisteminden başka diğer organlarda da tutulum göstermesi bu hastalığın önemli hastalıklar kategorisinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Tsai ve ark., 2022).

Hayvan modelleri ve hücre modelleri, ilaç aktivitesini değerlendirmek ve ilaç mekanizmalarını keşfetmek için önemli farmakolojik araştırma yöntemleridir ve genellikle çeşitli modellerle birleştirilmiş in vitro ve in vivo yöntemlerle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Birçok bilimsel çalışmada deneysel kolit oluşturularak hem oluşum mekanizması hem de tedaviye yönelik protokoller geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaç doğrultusunda özellikle antioksidatif, antiinflamatuvar ve antitümoral etkili ürünlerin kullanıldığı görülmektedir. Bunlardan birisi olan scutellarin, *Scutellaria baicalensis* ve *Calendula officinalis*'te yaygın olarak bulunan doğal bir flavonoiddir. Scutellarinin geniş farmakolojik aktiviteye sahip olması anti-tümöral, anti-inflamatuvar ve anti-oksidasyon etkilerinden faydalanılan bir terapötik ajan olarak beyin enfarktüsü, anjina pektoris, serebral

tromboz, koroner kalp hastalığı, iltihaplı bağırsak yangısı gibi birçok sağlık sorununun tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır (Xie ve ark., 2024). Son yıllarda scutellarinin farklı farmakolojik aktivitelerine ilişkin çalışmalara dayanarak, bu çalışmada da kolit oluşturulmuş deney hayvanlarında scutellarinin bazı lektin türleri üzerine etkilerinin immunohistokimyasal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İBH etiyojisi belirgin bir şekilde ortaya konamayan hastalıklardan biri olsa da özellikle immünolojik, genetik ve çevresel nedenlere bağı olarak şekillendiği bilinmektedir. İBH, sindirim sistemi üzerine çok şiddetli etkileri bulunan kronik ve tekrarlayan yangıyla karakterize olmakla birlikte bağırsaklar dışında tutulum göstermektedir. Hastalığın çevresel, genetik ve immünoregulator faktörlerin kombinasyonu ile ortaya çıktığı ileri sürülmekle birlikte özellikle genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı aşırı bir immün yanıt oluştuğu ileri sürülmüştür (Cromer ve ark., 2011).

Dağı (2014)'ya göre Türkiye'de ülseratif kolit insidansı 4.4/100.000, Crohn hastalığı insidansı ise 2.2/100.000 olup gelişmiş ülkelere göre düşük, gelişmemiş ülkelere göre ise yüksektir. Bunun sebebi gelişmiş ülkelerde sanayileşme hızına bağı olarak endüstriyel atıklar, radyoaktif güneş ışığına maruz kalma, hava kirliliği ve kimyasallara maruz kalma gibi yaşam koşullarının değişmesi gösterilebilir (Hanauer, 2006). İBH'nin ortaya çıkması ve giderek yaygınlaşmasının altında yatan en önemli faktörün beslenme rejimiyle ilgili olduğu da düşünülmektedir. Teknolojik gelişmelere paralel bir şekilde endüstriyel hazır tüketim ürünlerinin daha fazla tüketilmeye başlanması, bu ürünler içinde bulunan koruyucu maddeler, yapay şekerler, trans yağlar, katkı maddeleri, tatlandırıcılar gibi etkenlerin İBH gelişimini tetikleyebileceği yapılan bazı araştırmalarda ifade edilmiştir. Bunlardan başka lifli gıda, meyve ve sebze tüketiminin azalmasıyla birlikte kafein içeriğinden zengin ve katkılı gıdaların, çikolata ve kolanın aşırı tüketilmesi ve sigaranın İBH riskini artırdığı bildirilmiştir (Dağı, 2014). İBH nedenlerinin tanımlanmasına yönelik çalışmalarda genetik faktörlerin İBH patogeneğinde önemli bir rolü olduğu ortaya çıkmıştır. İBH olan bireylerin yakın akrabalarında da 20 kata kadar İBH gelişmesi genetik faktörlere etiyojik olarak birinci derecede dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (Podolsky, 2002).

İnsanlarda ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve her iki form arası indeterminate kolit şeklinde ortaya çıkan İBH'nin teşhisi klinik, endoskopik ve histopatolojik bulguların bir araya getirilmesiyle yapılabilir (Goldman ve Schafer., 2016). İBH'de; bağırsakların lamina propriasında lenfositler, makrofajlar ve diğer savunma hücrelerinin infiltrasyonu söz konusu olduğundan epitel hücre bütünlüğünde bozulma, nitrojen metabolitlerin, sitotoksik proteinlerin, reaktif oksijen türevleri (ROS)'nin ve litik enzimlerin salınımı da artar. Bu nedenle dokularda hasarlanma oranı hastalığın şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterir (Ordas ve ark., 2012). İBH'de meydana gelen yangı sonucunda bağırsak mukozasının normal flora bariyerinin bozulması yüzünden mukozal bağışıklık sistemi sürekli bir biçimde aktive edilir ve anormal derecede immün yanıtlar ortaya çıkar. İmmün yanıtların şiddetine bağlı olarak yabancı elemanlarla normal hücreler birbirinden ayırt edilemediğinden sitokinlerin normal bağırsak hücrelerine saldırısı gerçekleşir (Yücesoy, 2005).

### **2.1.1. Ülseratif Kolit**

İBH'nin 2 ana formundan biri olan ülseratif kolit, rektumdan başlayıp kolonun proksimal segmentlerine yayılan, tekrarlayan mukozal inflamasyon ve ülserasyonla karakterize bir hastalıktır. Kolitte bağırsak zarının yüzeyinde ülserler gelişir ve bunlar kanayarak mukus üretebilir. İnflamasyon genellikle rektumda ve kolonun alt kısmında başlar, ancak kolonun tamamını etkileyebilir. Bu açıdan ele alındığında kolitin şekillendiği bölgeye göre sınıflandırılması ve adlandırılması daha kolay olmaktadır. Kolit sadece rektumu etkiliyorsa “proktitis”, kolonun sol kısmını etkisi altına almışsa “sol taraflı ya da distal kolit”, kolonun tamamını etkilemişse “total kolit ya da pankolit” adı verilir (Crohn's ve Colitis UK, 2019). Ülseratif proktit, sadece rektumun yaklaşık 12 cm'lik distal kısmının tutulması olup ülseratif kolitlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Sol taraf kolitinde inflamasyon splenik fleksuraya kadar ilerler, ülseratif kolitlerin yaklaşık %40'ı distal kolit türüdür. Pankolitler ise transvers kolon ve ilerisinin tutulması ya da kolonun tamamının etkilenmesi söz konusu olup ülseratif kolitlerin %30'unu oluşturmaktadır (Nak, 2009).



### **2.1.1.1. Ülseratif Kolitin Prevalansı**

Yapılan araştırmalara göre ülseratif kolitte cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık olmamakla birlikte hastalığın başlangıç yaşı genelde 30 ila 40 yaş arasındadır (Ungaro ve ark., 2017). 260 toplum temelli epidemiyolojik çalışmanın sistematik incelendiği bir çalışmada Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'daki Batı dünyasındaki bölgelerde 20. yüzyılın ikinci yarısında ülseratif kolit görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. 1990 yılından bu yana, çalışmaların %83'ünde Batı dünyasındaki ülkelerde ülseratif kolit insidansının stabilize olduğu veya azaldığı rapor edilmiştir. Genellikle birçok bölgede 100.000'de 5 ila 15 arasında yayılma sıklığı olan ülseratif kolitin en yüksek insidansı 100.000'de 40'ı bulan İskandinavya olduğu söylenebilir. Kuzey Amerika'da ülseratif kolit ile yaşayan yaklaşık 1,5 milyon kişinin bulunduğu ve ülseratif kolit prevalansının yaklaşık 100.000 kişide 15 kişi olduğu düşünülmektedir (Ng ve ark., 2017). Bu açıdan ele alındığında en yüksek ülseratif kolit vakalarının Kuzey Avrupa'da, Kanada'da ve Avustralya'da olduğu söylenebilir (Ungaro ve ark., 2017). Kanada ve İskoçya'da, ülseratif kolit prevalansı son 20 yılda yaklaşık %2 ila %3 oranında artarak 2023'te tahmini yaygınlığının 100.000'de 400'ü aştığı tahmin edilmektedir. 1990 yılından bu yana, Asya ve Latin Amerika'daki yeni sanayileşmiş ülkelerde ülseratif kolit görülme sıklığı artmıştır. Bundan başka 2023 yılında ülseratif kolit prevalansının dünya genelinde %0,4 olduğu da tahmin edilmektedir (Gros ve Kaplan, 2023).

### **2.1.1.2. Ülseratif Kolitin Nedeni ve Patogenezi**

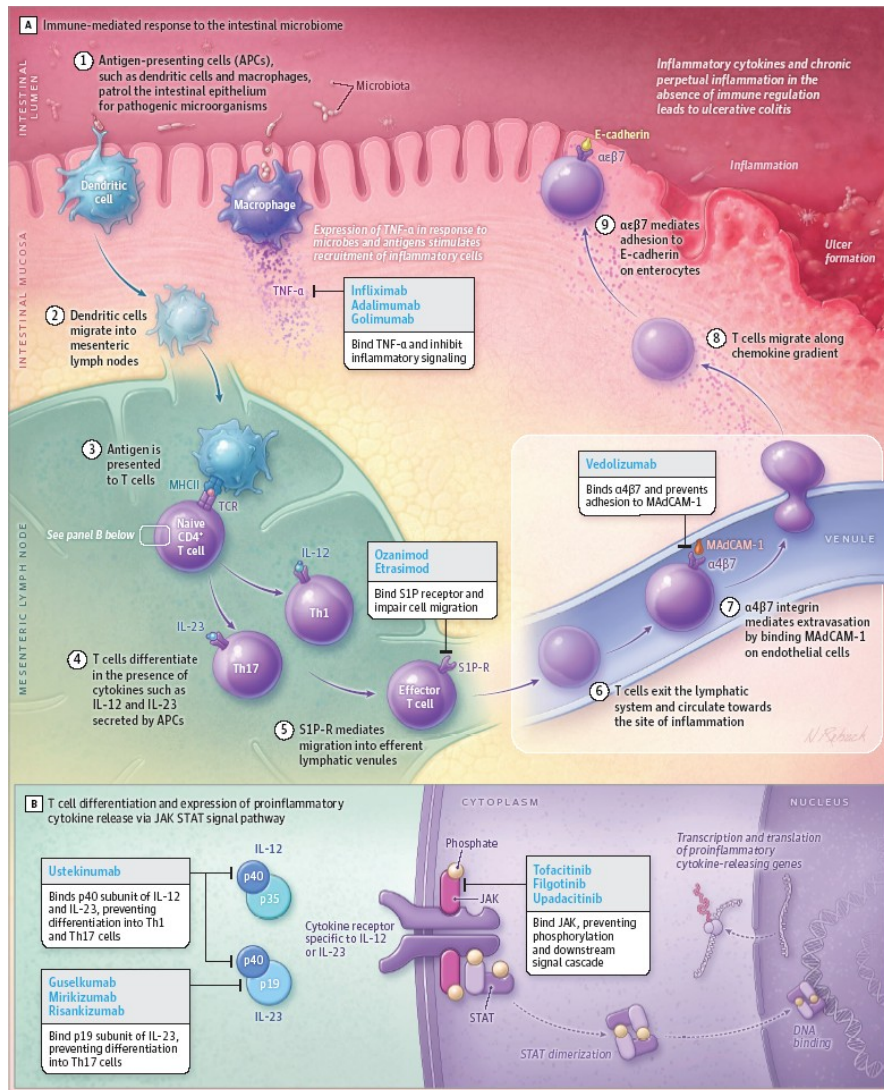
Ülseratif kolitin patogenezinde bağırsak mikrobiyomuna anormal bir bağışıklık sistemi tepkisine yol açan gen-çevre etkileşimlerinin neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda 200'den fazla genetik lokusun ülseratif kolit ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Chang, 2020). Genetik çalışmalara göre ülseratif kolit hastalarının yaklaşık %10'unda otozomal dominant geçiş olduğu, 12. ve 16. kromozomlar üzerindeki lokuslarla birlikte 1., 3., 6., 7., 14. ve 19. kromozomlarda meydana gelen değişikliklerin ülseratif kolit ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Farrell ve Peppercorn, 2002). Bunun yanı sıra çevresel faktörler de bir kişiyi ülseratif kolite yatkın hale getirebildiği yapılan araştırmalardan anlaşılmaktadır

(Kaplan ve Ng, 2017). Ülseratif kolitli hastaların %8-14'ünde ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü vardır ve birinci derece akrabalarda bu hastalığa yakalanma riski dört kat daha fazladır. Dünya çapında ülseratif kolitin artan insidansı, gelişiminde çevresel faktörlerin etkisini önemli hale getirmiştir. Daha önce sigara içmiş olmak ülseratif kolit ile ilişkili en güçlü risk faktörlerinden biridir. Karbohidrat, rafine şeker ve protein tüketiminin yüksek olması ve yüksek miktarda yağ asidi içeren besinlerin tüketilmesi, oral kontraseptif ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, hormon replasman tedavisi ülseratif kolit gelişim riskini artırırken, apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu bir etki sağladığı da görülmektedir (Ungaro ve ark., 2017).

Yapılan araştırmalara göre ülseratif kolitin bağırsak bakteri florasıyla da ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Özellikle yararlı ve koruyucu bakterilerle patojenik bakteriler arasındaki dengesizlikler (disbiyosis) ülseratif kolitin sebeplerinden biri olabilir. Bağırsak lümenindeki enterik kommensal bakteriler (Bacteroidetes gibi gram-negatif bakteriler ile Firmicutes gibi gram-pozitif bakteriler)'in sayısı 10<sup>11</sup>~10<sup>14</sup> civarında olmalıdır (Kim ve Cheon, 2017). Azalmış Firmicutes ve artmış Gamaproteobakteri, sülfid-redükleyici Deltaproteobakteriler ve Enterobakteriler özellikle *Escherichia coli* ülseratif kolitin oluşumunu indükleyen etkenlerdir (Ungaro ve ark., 2017).

Ülseratif kolit patogenezinde hem hücrel hem de humoral immün yanıt oynamaktadır. Gıda ile alınan bakteriler veya endojen antijenler ülseratif kolit hastalarında immünglobulin G (IgG) yanıtı oluştururken, lenfoid foliküllerde yer alan T lenfositler aktive olur, makrofajlar ve T helper hücreleri uyarılarak sitokinler salınır. Sitokin salınımı humoral yanıtın oluşması için B lenfositleri uyararak IgG salınımını indüklemiş olur. IL-8 ile aktive edilen nötrofillerden salınan inflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türevleri ve lökotrienler bağırsaklardaki epitel hücrelerini hasara uğratar. Bundan başka inflamatuvar yanıtların şekillenmesini sağlayan sitokinler, proteazlar ve araziidonik asit metabolitleri makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile uyarılır (Bing, 2018). Salınan sitokin yoğunluğuna ve inflamatuvar hücrelere bağlı olarak yangının da şiddeti değişir. Bu durumda aktifleşen T lenfositler, bağırsak mukozasında kript hiperplazisine ve villöz atrofisine neden olur. İnflamasyonu başlatan lüminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik hassasiyete

sahip bireylerde ve olumsuz çevresel koşullarında hızlı bir şekilde inflamatuvar yanıt meydana gelerek ülseratif koliti oluşacaktır (Kiliç ve ark., 2004). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında inflamasyonun temel patofizyolojik mekanizmasında yardımcı T hücrelerinin aktivasyon bozukluğu, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, INF- $\gamma$ , TNF-alfa, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-1 reseptör antagonisti, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2 arasındaki dengenin bozulması, artmış IL-5 ve IL-13, düşük IL-4'ün etkili olduğu bildirilmiştir (Strober ve Fuss, 2011). Şekil 2.1'de de görüldüğü gibi tümör nekroz faktör (TNF)'ü inhibe eden monoklonal antikorlar,  $\alpha 4\beta 7$  integrin, interlökin (IL) 12 ve IL-23, janus kinazı inhibe eden oral küçük moleküller ve lenfositlerin lenf düğümlerinden çıkışını engelleyen sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörleri ülseratif kolitin patogeneziinde rol alan moleküller olarak ifade edilebilir (Gros ve Kaplan, 2023).



Şekil 2.1. Ülseratif kolitin patogenezi (Gros ve Kaplan, 2023).

### 2.1.1.3. Ülseratif Kolitin Klinik Semptomları

Ülseratif kolitin semptomları hafiften şiddetliye kadar değişebilir ve kişiden kişiye bu semptomlarda da farklılık görülebilir. Bundan başka, sağlığın iyi olduğu ve hiçbir semptomun görülmediği remisyon dönemlerinden sonra nüksetmeler veya alevlenmeler dönüşümlü olarak zaman içinde de ortaya çıkabilir. Ülseratif kolit, belirgin bir şekilde kişiye göre değişiklik gösteren bir durum olduğundan bazı insanlar uzun süre hatta yıllarca iyi kalabilirken, diğerleri sık sık alevlenmeler yaşayabilir. Bunun nedeni kolonun ne kadar iltihaplandığı ve iltihabın ne kadar şiddetli olduğuyla ilişkilendirilebilir (Crohn's ve Colitis UK, 2019). Gastrointestinal kanalda ülseratif kolit semptomları kolondaki inflamasyonun konumuna ve ciddiyetine bağlı olarak değişiklik gösterse de klasik semptom hastaların %90'undan fazlası tarafından bildirilen ve hastalığın şiddetine göre eser miktardan açık kanamaya kadar değişen rektal kanamalardır. Hastaların %90'undan fazlasında dışkı kıvamında bir azalma veya günde 3 defadan fazla meydana gelen dışkı sıklığında artış, tenesmus, dışkı inkontinansı, gece bağırsak hareketleri ve kramp tarzında karın ağrısıdır. Kolon mukozasında şiddetli inflamasyonun şekillendiği kişilerde yorgunluk, ateş, dehidrasyon ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar da yaşanabilir (De Simone ve ark., 2021; Dubinsky ve ark., 2022).

Klinik tablo, hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişebilir. Proktitli hastalarda ağırlıklı olarak acil tuvalet ihtiyacı ve tenesmus görülürken, pankolitte kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin olabilir. Proktit veya sol taraflı kolitli hastaların %10'a kadarı paradoksal kabızlıktan yakınabilir. Fizik muayenede anemi, karın hassasiyeti ve rektal muayenede kan belirtileri ortaya çıkabilir. Karın şişliği ve perküsyonda timpani kolon dilatasyonunu gösterebilir ve acil radyolojik değerlendirme gerektirir. Ülseratif kolitli hastalarda ishal kaynaklı deformasyonlara bağlı olarak anal fissürler oluşabilir, ancak anal veya perianal fistüllerin varlığı Crohn hastalığı şüphesini de gösterir. *Clostridium diffi cile* alevlenmelerin önemli bir tetikleyicisidir ve artan cerrahi ve mortalite riskiyle ilişkilidir (Ungaro ve ark., 2017). Hastalarda alevlenmeler sırasında en sık görülen semptomlar genel olarak aşağıdaki gibi sıralanabilir (Crohn's ve Colitis UK, 2019);

•*İshal*; kan ve mukuslu dışkı çoğunlukla karşılaşılan bir durumdur.

•*Ağrı*; karın bölgesinde kramp tarzı, çok şiddetli olabilir ve sıklıkla dışkılamadan önce ortaya çıkar.

•*Yorgunluk ve bitkinlik*; hastalığın kendisinden, anemiden veya geceleri ağrı veya ishalle kalkmak zorunda kalınan uyku yetersizliğinden kaynaklanabilir.

•*Genel olarak kendini iyi hissetmemek*; bazı kişilerin ateşi yükselebilir ve kalp atışlarının hızlanmasıyla birlikte ateş hissedilebilir, iştah kaybı ve kilo kaybı gelişebilir.

• *Anemi*; çok fazla kan kaybetmeye bağlı olarak veya iyi beslenememe sonucunda anemi gelişebilir. Bu semptom kişinin kendini çok yorgun hissetmesine de neden olabilir.

Ülseratif kolit, gastrointestinal kanal dışında da önemli semptomlarla kendini gösterebilir. Ülseratif kolitte meydana gelen inflamasyonun şiddetine göre deri lezyonları, eklem ağrıları, göz inflamasyonları ve karaciğer hastalıkları şekillenebilir (Hildebrand ve ark., 1994). Bu belirtiler ülseratif kolitli hastalıkların yaklaşık %27'sinde ortaya çıkabilir. Örneğin ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %4'ünde sakroiliit, ankilozan spondilit (Kilic ve ark., 2023), %11'inde periferik artrit, %2'sinde oküler belirti, %90'ında eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum, %2,5'inde primer sklerozan kolanjit görülebilir (Harbord ve ark., 2016). Bağırsak dışı bulgular yaklaşık bir yıl içinde ortaya çıkabilir. Ülseratif kolitli hastaların üçte birinde ve dörtte birine kadarında inflamatuvar barsak hastalığı tanısından önce ekstraintestinal bulgular şekillenebilir. Periferik artrit en sık görülen ekstraintestinal bulgulardan biridir. Primer sklerozan kolanjit ve piyoderma gangrenozum ülseratif kolitte Crohn hastalığına göre daha yaygındır. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda venöz tromboembolizm riski üç ila dört kat artabilir (Ungaro ve ark., 2017).

#### **2.1.1.4. Ülseratif Kolutin Tedavisi**

Ülseratif kolutin tekrarlayan-düzelen bir seyri olduğundan tedaviyi sağlamak ve sürdürmek için farklı terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyulur. Ülseratif kolutin bilinen bir tedavisi olmamakla birlikte tedaviye yaklaşım ortaya çıkan semptomları gidermek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve komplikasyonları önlemektir (Gros ve

Kaplan, 2023). Hafif ila orta dereceli ülseratif kolit tedavisinde aminosalisilatlar ana seçenek olarak kullanılabilir. Bundan başka topikal ve sistemik steroidler, immün baskılayıcılar ülseratif kolit tedavisinde kullanılabilen diğer seçeneklerdir. Yapılan araştırmalara göre tanı konulan hastaların 5 yıl içinde yaklaşık %20'sinin hastaneye yatırıldığını ve %7'sinin kolektomi operasyonu geçirdiği anlaşılmaktadır (Tsai ve ark., 2022). Ülseratif kolit tedavisinde aminosalisilatlar (5-ASA), steroidler, immün modifikatörler (azatioprin, 6-MP ve metotrexat), siklosporinler, anti-tümör nekrozis faktör terapisi, nikotin, antibiyotikler, probiyotikler, balık yağı, takrolimus, Trişirus suis, rozilitazon gibi medikal ya da alternatif yaklaşımlar sıklıkla kullanılabilir (Garud ve Peppercorn, 2009). Tıbbi tedavi ile başarı sağlanamaması durumunda cerrahi tedavi bir diğer seçenek olarak düşünülebilir (Ordas ve ark., 2012). Cerrahi için mutlak endikasyonlar arasında kontrolsüz kanama, perforasyon ve kolorektal karsinom veya endoskopik olarak çıkarılması mümkün olmayan displastik lezyonlar yer alır. Cerrahi tedaviye dirençli akut şiddetli ülseratif kolit veya tıbbi olarak dirençli hastalıkta da endikedir. Ülseratif kolit için en yaygın cerrahi işlem, ileal poş-anal anastomoz (IPAA)'lu restoratif proktokolektomidir (Øresland ve ark., 2015).

### **2.1.2. Deneysel Kolit**

Kronik ve tekrarlayan bir sorun olarak birçok insanın hayat kalitesini düşüren ve belirgin bir tedavisi bulunmayan kolit ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalarda bir yandan kolite neden olan faktörlerin etki mekanizmasının tam olarak belirlenmesi diğer yandan semptomlarının hafifletilmesi için yapılması gereken medikal tedavi stratejilerinin oluşturulması amacıyla birçok deneysel kolit modeli geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalarda öncelikle kimyasallarla indüklenen metotlar geliştirilmiş ardından hücre transferi, mutant ve genetik modifikasyonlarla çok sayıda hayvan modeli oluşturulmuştur (Mizoguchi, 2012). Yapılan araştırmalardan elde edilen verilere göre İBH modellerini beş ana gruba ayırmak mümkündür. Bunlar;

- Kimyasal olarak indüklenmiş model,
- Hücre transfer model,
- Spontan model,
- Konjenital (spontan gen mutasyonu) modeli

- Transgenik model.

Özel olarak üretilen C3H/HeJBir ve SAMP1/Yit farelere herhangi bir müdahale olmadan bağırsaklarında inflamasyon oluşması beklenen model spontan model olarak bilinir. Bu modelde deney hayvanına ulaşım zor olduğundan fazla tercih edilmez (Goyal ve ark., 2014). Transgenik-knockout modelde genin aşırı ekspresyonu söz konusu olduğundan organ veya hücrelere spesifik olarak IL-7, HLA-B27 ve  $\beta$ 2 mikroglobulin genlerinin ekspresyonu kolite neden olabilir. Sinyal dönüştürücü ve aktivatör transkripsiyon-4 (STAT-4), Th1 lenfosit uyarısını sağlayan IL-12'nin önemli bir transkripsiyon faktörü olduğundan STAT-4 de transgenik farelerde Th1 tip kolit meydana getirir (Jurjus ve ark., 2004). Bu modellerden en kolay ve en az maliyetli olanları kimyasal olarak indüklenen modellerdir. Bunları kısaca açıklamak gerekirse;

*Trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS)*; Bu modelde hücre aracılı immün yanıtlar ortaya çıkar ve bağırsaklarda insan İBH'sine benzeyen artmış lökosit infiltrasyonu, ödem ve ülserasyon oluşur. TNBS alkolde çözülür ve intrarektal olarak deney hayvanlarına verilir. Bu modelde alkolün hem TNBS'yi çözmesi ve taşınması hem de mukozal bariyeri kırarak bağırsaklarda yangılanmayı indüklenmesi beklenir. TNBS, efektör sitokinlerden IL-12 ve TNF-alfa artışı sağlanarak inflamasyona neden olacaktır. Sıçanlarda kolit indüksiyonunda 10 mg TNBS, 0,25 ml %50 etanol; 0,8 ml %5 TNBS %50 (h/h) etanol veya 1 ml %3 TNBS ve 0.5 ml TNBS %40 etanol içinde çözülerek intrarektal olarak uygulanabilir (Ek ve ark., 2014; Park ve ark., 2012).

*Dekstran sodyum sülfat (DSS)*; DSS ile indüklenen kolit modelinde insanlarda meydana gelen ülseratif kolite morfolojik ve semptomatik bir benzerlik vardır. Bu modelin uygulanması ve maliyet düşüklüğü araştırmalarda daha sık kullanılmasına neden olmaktadır. Bundan başka DSS'nin kalın bağırsağın orta ve uzak üçte birlik kısmında, ince bağırsağın distalinde ve ileumda da yangılaşmaya neden olduğuna dair veriler bu modelin kullanımını yaygınlaştırmıştır. DSS'nin en önemli etkisi bağırsak epitel hücrelerinde bozulma ve erozyona sebep olur. DSS'nin molekül ağırlığı (50.000 Da)'na eşit birçok maddenin bağırsak epitelinden geçmesi sonucunda kanlı ishal, hiperemi, ülserasyonlar, submukozal ödem gibi akut kolit semptomları özellikle distal kolonda şiddetli bir şekilde ortaya çıkar. TNF- $\alpha$

seviyelerinde artış DSS'nin neden olduğu kolitin ayırt edici özelliği olduğu söylenebilir (Geier ve ark., 2009).

*Oksazolon (4-etoksilmetilen-2-feniloksazol-5-on)*; Etanolde çözülmüş yüksek doz (6 mg/kg) oksazolon intrarektal uygulanır, 2 gün sonra inflamasyon oluşması beklenir. Bu kolit modelinde hemorajik inflamasyon ve şiddetli submukozal ödem meydana gelir.

*Asetik asit*; Kolay bir şekilde kolitin indüklendiği bu model, insanlarda görülen İBH semptomları göstermesi nedeniyle en çok tercih edilen bir deneysel kolit modelidir. Seyreltik asetik asit çözeltisi intrarektal verilerek bağırsak dokusunda nötrofil infiltrasyonu, mukozal ve submukozal nekroz, vasküler dilatasyon, ödem ve submukozal ülserasyonlarla karakterize inflamasyon oluşması beklenir. Bu amaç doğrultusunda sıçanlara anestezi altında bir poliüretan tüp kullanılarak, intrarektal olarak (6~8 cm ilerleyerek) 1~2 ml (% 3~4) asetik asit uygulaması ile kolit oluşturulabilir. Bu model daha çok oksidatif strese bağlı (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hipoklorik asit, hidroksil radikal ve azot türevleri) reaktif oksijen türevlerinin kolit oluşumlarına yönelik mekanizmalar için tercih özellikle antioksidan tedaviye yönelik çalışmalar için uygundur (Randhawa ve ark., 2014).

*Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler)*; Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç modelinde %100 alkolde çözüldürülen indometasin %5 w/v sodyum bikarbonat çözeltisiyle seyreltilerek iki gün boyunca 7,5 mg/kg dozunda uygulanarak sıçanlarda kolit oluşturabilir. Diğer yandan akut kolit 2 hafta 200 ppm'lik dozda piroksikamla da indüklenebilir (Randhawa ve ark., 2014).

*Karajenan*; kırmızı alglerden elde edilen yüksek molekül ağırlıklı sülfatlı bir polisakkarit olan karajenan çeşitli hayvan türlerinin kolonunda ülserasyonlara neden olan bir kimyasaldır. Sıçanların içme suyuna 6 hafta boyunca %2 lambda-karajenan eklenerek kolit indüklenebilir (Pricolo ve ark., 1996).

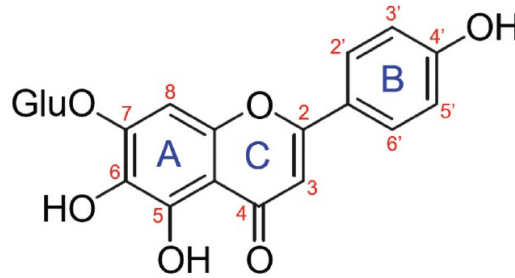
*Peptidoglikan-polisakkarit (PGPS) modelleri*; Bakterilerin hücre duvarı bileşenlerinden biri olan PGPS farelerde immünojenik etki göstererek sıçan



modelinde T-hücre kaynaklı reaksiyonlarla inflamasyon oluşturabilir. Bu modelde kronik, kendiliğinden nükseden granümatöz enterokolit gözlemlenebilir. Artmış vasküler geçirgenlik ve akut bağırsak inflamasyonu 1-2 gün içinde gelişir ve 10 gün içinde kademeli olarak azalsa da 14. günde aniden aktifleşerek kronik granümatöz inflamasyonla Crohn hastalığını taklit eder (Reingold ve ark., 2013).

## 2.2. Scutellarin

Scutellarin (4',5,6,7-tetrahidroksiflavon-7-O-glukuronid),  $C_{21}H_{18}O_{12}$  moleküler formülüne ve 462,35 g/mol moleküler ağırlığa sahip bir flavon glikozittir. Scutellarinin moleküler yapısı, birbirine kaynamış A ve C halkasının 2. pozisyonundaki bir fenil halkası B'ye bağlanan aromatik A ve C halkalarından oluşur. Molekülün C5, C6 ve C4'e bağlı bir -OH grubu, C7'de bir glukuronid (-OGlu) kısmı, C4'te bir karbonil grubu ve bir C2-C3 çift bağı vardır (Plochmann ve ark., 2007).

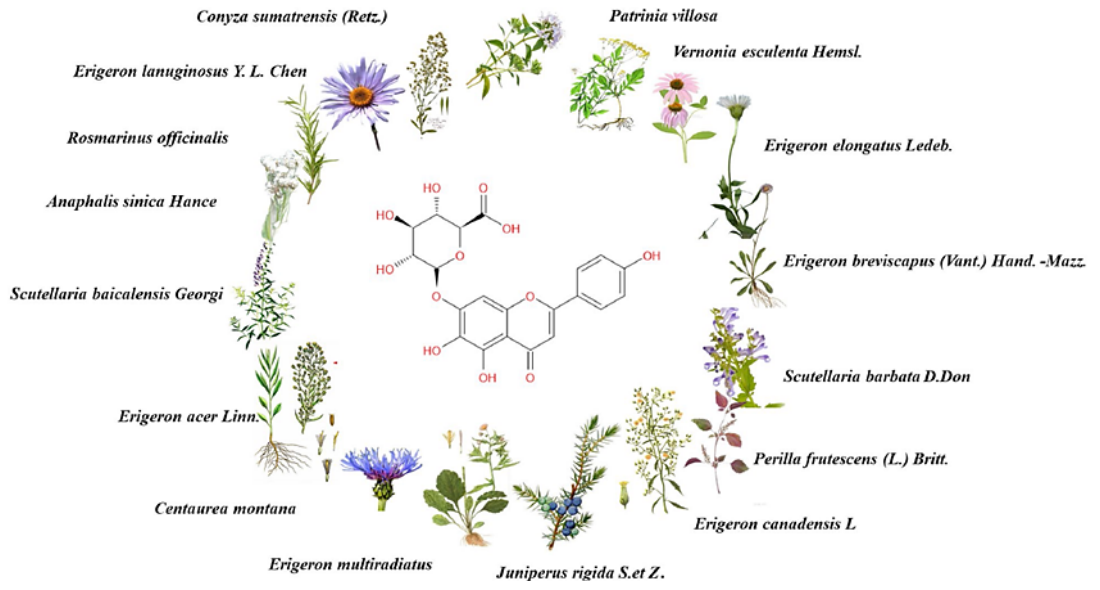


Şekil 2.2. Scutellarinin moleküler yapısı.

### 2.2.1. Scutellarinin Kaynakları ve Genel Özellikleri

*Erigeron breviscapus*, papatya familyasına ait bir metre yüksekliğinde öbekler oluşturan çok yıllık bir bitkidir. *E. breviscapus*'un kurutulmuş bitkilerinden flavonoidler (apigenin, apigenin-7-O-glukuronid, luteolin, skutellarein ve scutellarin) ve fenolik asitler (kafeik asit, klorojenik asit, sinarin, izoklorojenik asit ve neoklorojenik asit) elde edilebilir. Scutellarinin *S. altissima*, *S. Barbata*, *S. multiradiatus*, *S. acer* gibi türleri bulunmaktadır (Chan ve ark., 2019).

Çeşitli doğal bitkilerden elde edilebilen doğal bir flavonoid olan scutellarin, yalnızca Erigeron bitkilerinde değil, aynı zamanda Scutellaria bitkilerinde, Opuntia bitkilerinde, Centaurus bitkilerinde ve Anaphalis bitkilerinde yaygın olarak bulunan ana aktif maddelerden biridir. Kümülatif verilere göre scutellarinin *Conyza sumatrensis* Retz, *Centaurea montana*, *Anaphalis sinica* Hance gibi çeşitli bitkilerden izole edilebileceğini göstermektedir (Xie ve ark., 2024). Scutellarinin yapısı, kaynağı ve işlevi Şekil 3’te gösterilmektedir.



Şekil 2.3. Scutellarin kaynağı bitkiler (Xie ve ark., 2024).



**Şekil 2.4.** *Erigeron breviscapus* (Chan ve ark., 2019).

### 2.2.2. Scutellarinin Kullanım Alanları

Düşük toksisite ve geniş bir kaynak yelpazesinin avantajlarına dayanarak araştırmacılar; scutellarinin antiinflamatuvar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, çeşitli kanser tedavilerinin tedavisi dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu bulmuşlardır. Son yıllarda scutellarin, diyabetin neden olduğu karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının, alkolün neden olduğu beyin, kalp, karaciğer ve böbrek organlarının hasarları ve göz hastalıklarının tedavi ve koruyucu etkilerinde kullanılmıştır (Xie ve ark., 2024). Kan dolaşımını teşvik etmek ve kan stazını ortadan kaldırmak için etkili bir bileşen olan scutellarinin antikoagulan etkisi pıhtılaşma sorunu olan canlılarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (Wu ve ark., 2021). Bu kapsamda scutellarinin kullanım alanlarına yönelik araştırmalarda antioksidan, nöroproteksiyon, kardiyoproteksiyon, anti-inflamatuvar, anti-diyabetik, anti-obezite, anti-HIV anti-tümöral etkisinden faydalanılabileceği bildirilmektedir. Bundan başka scutellarinin miyokard enfarktüsü, nöroinflamasyon, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyotoksisite ve serebral iskemi gibi rahatsızlıklara karşı da koruma sağlayabileceği söylenebilir (Chan ve ark., 2019).

Scutellarinin farmakolojik özellikleri üzerine yapılan araştırmalarda karaciğer, prostat, akciğer, meme, kolon, dil ve böbrek kanserleri dahil olmak üzere geniş bir kanser hücre yelpazesine karşı anti-kanser aktivitelere sahip olduğunu ortaya konulmuştur (Chan ve ark., 2019). Scutellarin anti-oksidasyon, anti-serbest radikal, anti-koagulan, anti-inflamatuar, anti-apoptoz ve anti-fibrozis gibi birçok etkisi olan bir flavonoidtir. Farmakolojik deneysel alışmalar, MCAO sıçan modelinde scutellarinin TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve diğer inflamatuvar faktörlerin salınımını inhibe ettiğini, MMP-9, Kaspaz 3 ekspresyonunu azalttığını, anti-apoptotik faktör Bcl- ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (Chen ve ark., 2020).

Scutellarin apoptoz ve hücre döngüsüyle ilgili etkisinden yararlanılan çalışmalarda kanser hücrelerinin çoğalması ve ilerlemesini durdurduğu bildirilmektedir. Scutellarinin apoptotik etkilerinde Bcl-2, Bax ve kaspaz-3 reglsayonu, reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibisyonu, sinyal transdserini ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) 3 yolunu ve Bcl-XL ve Mcl-1'in transkripsiyonel hedeflerini inhibe ederek karaciğer kanseri hücrelerinin apoptozunu indükleyebileceği düşünülmektedir(Xu ve Zhang, 2013). Scutellarin prostat kanseri hücrelerine karşı apoptozu indükler, G2/M hücre döngüsü durdurur, DNA'ya zarar vererek ve MCM protein-7 modülasyonunu sağlayarak hücre çoğalmasını baskılar, akciğer kanseri hücrelerinde mikroRNA-7'yi artırarak hücre büyümesini inhibe eder ve apoptozu artırır, ERK/p53 ve c-met/AKT sinyal yolaklarıyla apoptozu ve otofajiyi arttırdığı rapor edilmiştir (Chan ve ark., 2019). Bundan başka scutellarin, meme kanseri hücrelerine karşı Hippo/YAP sinyal yolağını etkileyerek hücre proliferasyonunun inhibisyonu (Hou ve ark., 2017), dil kanseri hücrelerine karşı MMP-2 ve -9 ekspresyonunun azaltılması, av $\beta$ 6 integrin ve E-kadherin üretimini düzenleyerek hücre gücünün inhibisyonu, kaspazların aktivasyonu yoluyla B-lenfoma hücrelerinin apoptozunu indüklediği rapor edilmiştir (Feng ve ark., 2012).

Scutellarin, kaspaz-6'nın aktivasyonu ve ephrinb2 sinyallemesinin inhibisyonu yoluyla kolon kanseri hücrelerinin apoptozisini de artırabilir (Chan ve ark., 2019). Scutellarinin hücre içi ROS üretimini büyük ölçüde teşvik ederek insan kolorektal kanser hücre hattının çoğalmasını, SW620 hücrelerinin gücünü ve istilasını etkili bir şekilde inhibe ederek antitümöral bir rol oynadığı bilinmektedir.

Bundan başka kolitisle ilişkili kolorektal kanser modellerinde de tedavi edici bir etki oluşturduğu bildirilmektedir (Zeng ve ark., 2022).

### **2.2.3. Scutellarinin Farmakokinetiği ve Toksikolojik Etkisi**

Scutellarinin farmakokinetiği ve mutlak biyoyararlanımı üzerine yapılan çalışmalarda köpeklerde scutellarinin intravenöz uygulanmadan sonra metabolize edildiğini, hızla atıldığını ve eliminasyon yarı ömrünün kısa olduğunu göstermiştir. Scutellarin kana enjekte edildikten sonra dağılım fazının yarı ömrü çok kısadır (tavşanlarda 1,3 dakika, evcil köpeklerde 7 dakika) (Wu ve ark., 2021). Bunun yanı sıra ağızdan uygulamalarda scutellarinin neredeyse emilmediği ve mutlak biyoyararlanımının yalnızca %0,2-0,75 olduğudur. Scutellarinin oral biyoyararlanımının düşük olmasının ana nedenleri, gastrointestinal sıvıda düşük çözünürlük, zayıf membran geçirgenliği, gastrointestinal kanalda ilk geçiş metabolizması ve taşıma proteinlerinin akışıdır (Xia, 2016). Scutellarin bağırsak kanalında sadece pasif difüzyon yoluyla emilir ve emilim 50-400 µg/ml aralığındaki konsantrasyonla doğrusal olarak ilişkili olup pH 6,0-7,4'te etkilenmez. Bu açıdan oral uygulamanın mutlak biyoyararlanımı yalnızca %0,40±0,19'dur. Sıçanlara, uygulamadan 4, 8 ve 12 saat sonra intragastrik olarak 80 mg/kg scutellarin verilmesi halinde scutellarin içeriği böbrekte en yüksek iken bunu kalp, karaciğer ve beyin takip etmektedir.

Çok çeşitli farmakolojik etkilere ve pozitif klinik terapötik sonuçlara sahip olmasına rağmen, scutellarinin sınırlı biyoyararlanımının olması uygulama alanlarını kısıtlamaktadır. Bu nedenle biyoyararlanılığının artırılmasına yönelik araştırmalar güncelliğini korumaktadır. Yang ve ark. (2022), scutellarin yüklü poli (laktikhidroksiglikolik asit) nanopartiküllerinin, scutellarinin biyoyararlanımını ve terapötik etkisini iyileştirdiğini bildirmektedir. Bu çalışma verileri serbest scutellarin ile karşılaştırıldığında in vitro salınım spektrumunun ve kan dolaşım süresinin uzadığı, iskemik beyin dokusunda scutellarin seviyelerinin arttığı ve serebral enfarktüs hacmini önemli ölçüde azalttığı söylenebilir. Moleküler biyolojinin sürekli gelişmesiyle birlikte kitosan ve siklodekstrinler gibi aktif maddeler de scutellarinin terapötik etkisini artırmak için biyotaşıyıcı olarak kullanılabilir (Liao ve ark., 2020).

Toksikolojik alışmalar incelendiğinde scutellarinin hafif toksik veya toksik olmayan doğal küçük moleküllü bir flavon bileşiği olduğunu ve LD50 değerinin güvenli dozunun 10 g/kg olduğu anlaşılmaktadır (Xie ve ark., 2024). Erigeron breviscapus'tan elde edilen dengzhanxixin enjeksiyonunun akut toksisite testi, farelerde anormal zihinsel davranış ve nefes almada zorluk, ardından tek bir intravenöz veya intraperitoneal enjeksiyonundan sonra davranış bozuklukları, konvülsiyonlar ve ölümün gerçekleştiği bildirilmektedir. Uzun süreli toksisite testinde, 2 ay boyunca günde bir kez intraperitoneal olarak 480 mg kg-1 dengzhanxixin enjekte edilen sıçanların vücut ağırlığının yavaş yavaş arttığı ve patolojik incelemelerde böbrek dokusunun korteksindeki bazı renal tübüler epitelyumda hafif derecede şişlik olduğu tespit edilmiştir. Breviskapin enjeksiyonuna ilişkin bir güvenlik testi çalışmasında da uygulamadan sonraki 14 ve 21 gün boyunca kobayların karın boşluğuna  kez art arda intravenöz olarak enjeksiyonun herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmadığı, hemolitik testlerde breviskapin enjeksiyonunun hemoliz ve agltinasyona neden olmadığı grlmştir. Tavşanlarda kas içine breviskapin enjeksiyonunun kas yüzeyinde belirgin bir hiperemi, kızarıklık ve şişlik oluşturmadığı, 5 gün kulaklarına yapılan uygulama sonrasında da kulak damarlarında herhangi bir anormal reaksiyon gözlenmemiş, histolojik incelemelerde anormallik tespit edilmemiştir. Uzun süreli bir toksisite testinde, sıçanlar günde bir kez 0.9, 0.45 ve 0.225 g/kg dozlarında 10 hafta boyunca sürekli uygulama sonrasında vücut ağırlığı, kan biyokimyasal incelemesi, organ doku yapısı normal ve ilaç toksisitesine ilişkin belirgin herhangi bir spesifik patolojik değişiklik bulunmamıştır (Wu ve ark., 2021).

### 2.3. Lektinler

1888'li yıllardan itibaren tespit edilen lektinler, hayvan kan hücrelerini aglütine etme veya çapraz bağlama yeteneklerinden dolayı başlangıçta aglütinin/hemagltinin/fitoagltinin olarak adlandırılmıştır (Andr'e ve ark., 2015). Lektin kelimesi Latince "Lecte" kelimesinden, "seçilmiş" anlamına gelen Legere fiilinden türetilmiştir. Oxford sözlüğünün tanımına göre, "lektinler, belirli şekerlere spesifik olarak bağlanan ve dolayısıyla belirli hücre tiplerinin agltinasyonuna neden

olan, esas olarak bitki kökenli olan bir protein sınıfından herhangi biridir” (Ahmed ve ark., 2022).

Karbonhidratlar, karbonhidrat aktif enzimler, glikan bağlayıcı proteinler ve antikorlar olmak üzere üç kapsayıcı protein grubu tarafından tanınır. Karbonhidrat aktif enzim grubu, glikosidik bağların oluşumu, modifikasyonu veya bozulmasında rol oynayan glikosiltransferazlar ve glikosidazlar gibi enzimleri içerir. Glikan bağlayıcı proteinler karbonhidratların tanınmasında rol oynayan lektinler ve sülfatlanmış glikozaminoglikan bağlayıcı proteinler olarak iki aileye ayrılır (Naithani ve ark., 2021).

### **2.3.1. Lektinlerin Türleri ve Genel Özellikleri**

Lektinler; antijenler yerine genlerle kontrol edilen, kendilerine has karbonhidratlara bağlandıklarında enzimlerden farklı olarak karbonhidratların yapılarını değiştirmeyen, çözeltilerdeki polisakkarit ve glikoproteinler arasında çapraz bağlar oluşturarak çökmelerini sağlayan moleküllerdir (Harmankaya ve ark., 2014; Mazalovska ve Kouokam, 2020).

Lektinlerin aglütinasyon aktiviteleri, D-galaktoz, L-fukoz, N-asetil-D galaktozamin ve N-asetil-D-glukozamin gibi karbonhidrat türlerini inhibe ederek gerçekleştirirler (Şener ve ark., 1996). Hücrelerin yüzey reseptörlerinde bulunan bu karbonhidratlara bağlanan lektinler, hücrelerin aglütine olmasını sağlar. Bunun gerçekleşebilmesi için karbonhidrat zincirlerinden yalnızca bir tanesine bağlanması aglütinasyon etkisi göstermesini sağlayamaz. Bu nedenle lektinlerin spesifik mono ve oligo sakkaritlerden en az iki adedine bağlanması gerekir (George ve ark., 2007).

Günümüzde 150’den fazla lektin türü saflaştırılarak yapıları hakkında ayrıntılı bilgilere ulaşılmıştır. İlk memeli lektini keşfedildikten sonra bakterilerde, mantarlarda, protozoalarda, deniz yosunlarında, omurgasızlarda ve omurgalıların, sürüngenlerde, balık yumurtalarında, memelilerin hücre membranlarında birçok lektin türü tanımlanmıştır (Şener ve ark., 1996). Şu anda lektinlerin evrensel olarak kabul edilmiş bir sınıflandırması yoktur; dolayısıyla çoğunlukla kaynaklarına göre

gruplandırılırlar (yani hayvan, bitki ve mikrobiyal lektinler gibi) (Ahmmed ve ark., 2022). Kendilerine spesifik karbonhidratlara (mono ve oligo) geri dönüşümlü olarak bağlanan ve yapısal olarak çeşitli proteinlerden oluşan lektinleri; mikrobiyal lektinler, hayvansal lektinler ve bitkisel lektinler ya da endojen lektinler ve eksojen lektinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Endojen lektinler, memelilerde bulunan lektinler, eksojen lektinler ise bitkilerde bulunan lektinler olarak gruplandırılabilir. Bunlardan başka lektinleri buldukları yere göre de farklı isimler altında incelemek mümkündür. Örneğin insan plasentasında bulunan lektinler “galaktin-1”, sığır kalbinde bulunan lektinler “sarkolektin”, bitkilerde bulunanlar ise genellikle bitki isminin sonuna aglütinin eklenerek isimlendirilmiştir (Örneğin soya fasulyesi aglütinin, ökse otu aglütinin gibi) (Öztabak, 2005).

Hayvansal kaynaklı lektinleri fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre C- ve S-tipi lektinler; hücrelerde yerleşim yerlerine göre de zara bağlanan lektinler ve çözünen proteinler olarak ayrılabilir. Lektinleri bağlandıkları karbonhidrat türlerine göre ise glukoz/mannoz grubu lektinler, N-asetilglukozamin grubu lektinler, N-asetilgalaktozamin/galaktoz grubu lektinler, L-Fukoz grubu lektinler, sialik asit grubu lektinler, ramnoz bağlayıcı lektinler olarak sınıflandırılırlar (Şener ve ark., 1996). Deniz organizmalarından elde edilen lektinler genellikle C-tipi lektinler, galektinler (eski adıyla S-tipi lektinler), F-tipi lektinler, X-tipi lektinler, I-tipi lektinler P-tipi lektinler, pentraksinler, risin-tipi, zambak-tipi lektinler ve mannan bağlayıcı lektinler adıyla isimlendirilebilir (Ahmmed ve ark., 2022).

Bakteriyel lektinler yaygın olarak fimbria (tüyler) veya pili (iplikler) olarak bilinen, konakçı hücreler üzerindeki glikoprotein ve glikolipid reseptörleri ile etkileşime giren uzun, çok alt birimli protein uzantılarına sahiptir. Mikrobiyal lektinlerin çoğu, başlangıçta kırmızı kan hücrelerinin hemaglutinasyonunu toplama veya indüklemeye yeteneklerine dayanarak tespit edilmiştir. İnfluenza virüsü hemaglutinin, 1950'lerin başında Alfred Gottschalk tarafından, konakçı hücre yüzeyi glikokonjugatlarının sialik asit bileşeni yoluyla eritrositleri ve diğer hücreleri bağladığı gösterilen ilk patojen glikan bağlayıcı proteindir. Nathan Sharon ve çalışma arkadaşları ilk kez 1970'lerde bakteriyel yüzey lektinlerini tanımlamışlardır. Bunlar bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyon için bir ön koşul olan, bakterilerin konakçı hücrelere bağlanmasını veya yapışmasını kolaylaştıran proteinler olup adezinler



olarak da adlandırılır. Karbonhidrat tanıma alanları (CRD'ler) aracılığıyla konakçı hücrelerin yüzeyindeki glikan reseptörlerine bağlanırlar. Viral glikan bağlayıcı proteinin ilk keşfedilen ve en iyi çalışılan örneği ise influenza virüsü hemaglutininidir. Diğer lektin-glikan etkileşimlerinin çoğuna benzer şekilde, bu sialik asit bağlayıcı lektinin afinitesi düşüktür (Lewis ve ark., 2022).

### 2.3.2. Lektinlerin Fonksiyonu

Hücrelerin birbiriyle iletişimi hücre yüzeylerinde bulunan sialik asitin negatif elektrik yükü yüzünden doğrudan şekillenmez. Bu nedenle iletişimde lektinler, integrinler ve karbonhidratların aracı rolüne ihtiyaç vardır. Özellikle lektinlerin karbonhidratlarla yapmış oldukları bağlanmalar sayesinde;

- Hücreler arası haberleşmeler,
- Sinyal transferleri,
- Hücre içi proteinlerin transportu,
- Hücre farklılaşmasının regülasyonu
- Hücre adezyonları,
- Makrofajların fagositik aktivitelerinin başlatılması,
- Metastaz, endositoz ve ekzositoz,
- Vücut savunma sistemlerine katılım,
- Damar endotel hücrelerinin inflamasyonu,
- Virüslerin konak hücreye bağlanmasının engellenmesi gibi fonksiyonlar yerine getirilebilir (Harmankaya ve ark., 2014).

Şener ve ark. (1996) yapmış oldukları derleme çalışmalarında lektinlerin fonksiyonlarını literatür bilgilerine dayanarak aşağıdaki gibi özetlemişlerdir.

- Bitkileri zararlı mikroorganizmalar ya da böcek istilasından korumak (Bu etkiyi organizmaların enzimlerini inhibe ederek gösterirler)
- Bitkilerin büyüme ve gelişim aşamaları için fizyolojik bir etki oluşturur.
- Hücreler arası ya da hücre zarında bulunan karbonhidratlara spesifik moleküllerin tanınmasında rol alırlar,
- Bitkilerde enzimatik reaksiyonlarda aktivatördürler,

- Glusitlerle reaksiyona girerek hücre zarındaki glikoprotein ve glikolipitlere bağlanırlar
- Eritrositlerin aglütinasyonu, lenfosit mitojenik uyarım, tümör hücrelerinin büyümesini inhibe edebilirler.

Lektinler biyofizyokimyasal özelliklerine göre farklılık gösterirler; mantarlar, virüsler ve böcekler dahil olmak üzere çeşitli organizmaları inhibe ederken aynı zamanda immünomodülatör moleküller olarak da görev yaparlar. Ek olarak lektinler bağışıklık savunmasında, hücre göçünde, hücreden hücreye etkileşimlerde, embriyogenezde, organ oluşumunda ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayan moleküllerdir (Mazalovska ve Kouokam, 2020).

Çeşitli glikan bağlayıcı proteinler, mikroorganizmaların konakçı hücre veya dokulara yapışmasına aracılık eder. Bu etkileşimler genellikle enfeksiyon veya simbiyoz için bir ön koşuldur. Mikrobiyal yüzey lektinleri tarafından tanınan glikanların, bakterilerin hayvan hücrelerine yapışmasını in vitro ve in vivo olarak bloke ettiği ve dolayısıyla hayvanları bu tür mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı koruyabildiği gösterilmiştir. Örneğin, E. coli kaynaklı idrar yolu mikrobiyal yük, Streptococcus pneumoniae'nin solunum epitel hücreleri ve nazofarinkste kolonizasyonun önlenmesi, kemirgen pnömokok enfeksiyonlarının seyrini hafifletilmesi gibi etkileri olabilir (Lewis ve ark., 2022).

Lektinlerin hücre yüzeylerindeki oligosakkaritlere bağlanması hücre farklılaşmasını, gelişimini, biyolojik bilginin kodlanması ve iletimini, hücrede meydana gelen patolojik reaksiyonlara yanıt verilmesini sağladığından hücre içi ve dışı reseptörlerle ilişkili bilimsel araştırmalarda sıklıkla incelenmektedir. Lektinlerin fertilizasyon, hücre gelişimi, immün modülatör etkilerinin yanı sıra antiviral, antibakteriyel, antifungal, antitümör ve antikanser aktiviteleri gibi terapötik faydaları da yıllardır birçok araştırmanın konusu haline gelmiştir (Ahmed ve ark., 2022). Örn: George ve ark. (2007) karbontetraklorür zehirlenmesinde lektin histokimyasını; Danjulli ve Aksit (2016) karbontetraklorür zehirlenmesine karşı N asetil sistein ile lektin arasındaki ilişkiyi; Zorlu ve ark. (2013) sığır jejunumunda yer alan müsin glikoproteinleri ile Canavalia ensiformis, Arachis hypogaea, Ulex europaeus ve Glycine max lektinleri arasındaki ilişkiyi belirlemiştir. Lektinlerin medikal kullanım

alanlarından birisi patolojik dokuların teşhis edilmesidir. Bu amaçla normal dokulardan farklı olarak bulunduğu yer ve yoğunluğa bağlı olarak biyokimyasal, histolojik gelişim, histopatolojik değişiklikler ve immünolojik reaksiyonlar histokimyasal ve immunohistokimyasal boyamalarla değerlendirilebilir (Scillitani ve ark., 2007).

Hedef ligandlarla lektin etkileşimleri, çok çeşitli hidrojen bağlarının yanı sıra hidrofobik ve polar olmayan van der Waals etkileşimlerini içerir. Karbonhidrat bağlanma alanlarındaki küçük yapısal değişiklikler, biyolojik fonksiyonlarda önemli değişikliklerle birlikte ligand bağlanmasında büyük farklılıklara yol açabilir. Lektinler, glikoproteinler ve glikolipitler üzerindeki terminal şekerlerle yüksek özgüllükle etkileşime girdiğinden, kanserde hücre yüzeyi değişikliklerini karakterize etmeye yardımcı olabilirler. Bu kapsamda hepatosellüler karsinom, kolon, pankreas, tiroid, ovaryum, prostat kanserlerinin diyagnostik teşhislerinde lektinlerin kullanılabilmesi bildirilmiştir (Mazalovska ve Kouokam, 2020). Dokularda lektinlerin artışına yönelik araştırmalarda genellikle birçok dokuda kanser oluşumu ile lektin pozitif alan arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Öztabak, 2005). Bazı çalışmalarda bitki lektinlerinin tümör hücre yüzeyine bağlanma ve apoptotik ve otofajik hücre ölümünü teşvik etme yeteneğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle bitki lektinlerinin kanser hücreleri üzerinde nasıl antiproliferatif ve sitotoksik etkiler gösterdiğini anlamak, yeni güçlü antikanser ajanlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir (Yau ve ark., 2015).

Yukarıdaki çalışmalardan da anlaşıldığı gibi lektinlerin bağırsak mukozasının bütünlüğünün korunmasında, inflamasyonun önlenmesinde, immunmodülasyonunda önemli rolleri bulunmaktadır. Bu çalışmada da deneysel kolit oluşturulan ratlarda antioksidatif, antiinflamatuvar, anti tümöral etkilere sahip scutellarinin kolon dokusundaki lektinler üzerine etkilerinin histokimyasal tekniklerle belirlenmesinin literatüre önemli bir katkı sunacağı düşünülmüştür.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı**

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'unun 24.06.2021 tarihli ve 2021-6 sayılı izni ile yürütülmüştür (Ek 1). Araştırmanın histokimyasal analizleri Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminin 2022/025 nolu proje desteği ile desteklenmiştir (Ek 2).

#### **3.2. Deneysel Hayvanlarının Temini ve Barınması**

“Deneysel Kolit Oluşturulan Ratlarda Scutellarinin Bazı Lektinlerin Ekspresyonu ve Lokalizasyonu Üzerine Etkilerinin Araştırılması” isimli çalışma, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 24/06/2021 tarih ve 2021/6 sayılı etik kurul izni ile deney hayvanlarından alınıp uygun saklama koşullarında tutulmuş kolon dokularında yürütülmüştür. Deneylerde kullanılan toplam 40 adet Wistar-albino türü erkek ratlar 280-420 gr ağırlığında 8-12 haftalık yaşlarda rastgele olarak seçilmiştir. Ratlar  $22 \pm 2$  °C'de, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ayarlanmış ve bağıl nemi %45-65 olan ortamda, standart kafeslerde, serbest pelet yem ve su alımı (ad libitum) sağlanarak barındırılmıştır. Deneysel prosedürler boyunca ratların genel durumlarının yanı sıra yem ve su tüketimleri de günlük olarak takip edilmiştir. Deney sonunda alınan dokular uygun saklama koşullarında depolanmıştır.

#### **3.3. Deneysel Grupları**

Yapılan çalışmada 40 adet 280-420 g ağırlığında 8-12 haftalık Wistar albino türü erkek rat rastgele ve eşit sayıda beş gruba ayrılmıştır. Gruplar;

*Grup 1 (Kontrol grubu):* Fizyolojik tuzlu su 14 gün süreyle 0.2 ml i.p. yolla uygulandı ve 14. günün sonunda 2 ml intrarektal olarak kolona verilmiştir.

*Grup 2 (Kolit grubu):* Fizyolojik tuzlu su 14 gün süreyle 0.2 ml i.p. yolla uygulandıktan sonra 14. günün sonunda %3'lük asetik asitten 2 ml intrarektal olarak kolona verilmiştir.

*Grup 3 (Scutellarin+kolit grubu):* 14 gün süreyle Scutellarin (Fizyolojik tuzlu su içinde çözdürülerek) 20 mg/kg dozda 0.2 ml i.p. yolla uygulanmış, 14. günün sonunda %3'lük asetik asitten 2 ml intrarektal olarak kolona verilmiştir.

*Grup 4 (Sülfasalazin+kolit grubu):* 14 gün süreyle sülfasalazin (Fizyolojik tuzlu su içinde çözdürülerek) 100 mg/kg dozda gavajla uygulanmış, 14. günün sonunda %3'lük asetik asitten 2 ml intrarektal olarak kolona verilmiştir. SS ve AA dozlarının seçilmesinin sebebi önceki çalışmaya dayanmaktadır (Soliman ve ark, 2019).

*Grup 5 (Scutellarin grubu):* 14 gün süreyle Scutellarin 20 mg/kg dozda 0.2 ml i.p. yolla uygulanmıştır SCU dozlarının seçilmesinin sebebi önceki çalışmaya dayanmaktadır (Marva ve ark, 2019).

Her grubun son uygulamasından 24 saat sonra isofluran anestezisi altında servikal dislokasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Distal kolondan doku örnekleri alınarak fizyolojik tuzlu suyla yıkandıktan sonra %10'luk formolün içerisine atılarak tespit olmaları sağlanmıştır. Formolden çıkartılan doku örnekleri çeşme suyunda 24 saat yıkandıktan sonra alkol serilerinden (%70-%80-%90-%100-%100) geçirilerek dehidrasyon işlemi yapılmıştır. Daha sonra ksilen serilerinden geçirilen dokular parafine gömülerek uygun saklama koşullarında tutulmuştur.

### **3.4. Histokimyasal Boyama**

Histolojik incelemeler için parafin bloklara gömülen doku örnekleri 5-6 mikron kalınlığında kesilerek poly l lysin kaplı lamalar üzerine alınmış ve etüvde

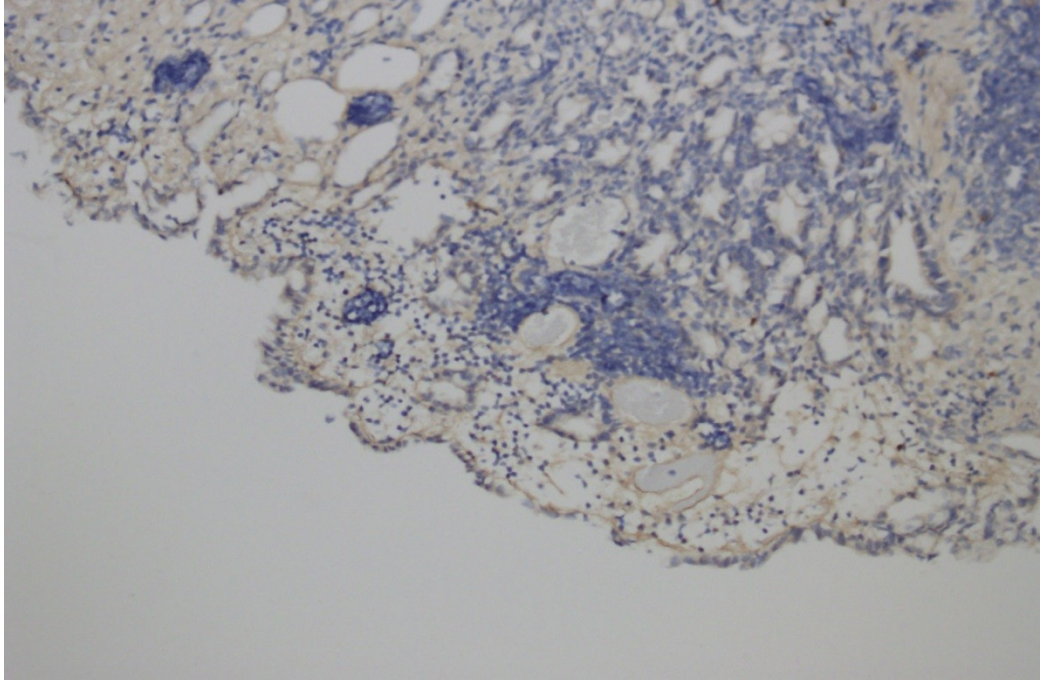
kurutulmuştur. Boyama işlemine geçileceği zaman 30 dk boyunca 70 °C’de tutularak parafin eritme işlemi yapılan kesitlerin üzerindeki parafin kalıntıları önce saf ksilolde giderilmiş daha sonra %96, 80 ve 70’lik alkollerde 5’er dakika bekletilerek distile suya alınmıştır. Çalışmada, fosfat tamponu (Phospate-Buffer Saline, PBS) (pH:7.4) solüsyonların hazırlanması, boyama işlemleri sırasında ve kesitlerin yıkanmasında kullanılmıştır. Bu aşamadan sonra histokimyasal tekniklerle dokuların boyama işlemine geçilmiştir.

Kesitler, endojen peroksidazların bloklanması için H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit) solüsyonunda 10 dakika, uygun konsantrasyonda hazırlanan lektin solüsyonlarında ise 1 saat boyunca bekletilmiştir. Ardından PBS ile 10 dakika arayla 3 kez yıkanan kesitler Avidin-Biotin-Peroksidaz enzim kompleksi ile 45 dk inkübe edilmiş daha sonra da PBS ile 10 dakika arayla 3 kez tekrar inkübe edilerek yıkanmıştır. Dokulardaki immun pozitif kısımların açığa çıkartılması amacıyla hazırlanan Diaminobenzidin (DAB) solüsyonu ile kesitler 5 dk boyunca inkübe edildikten sonra hücre çekirdeklerinin boyanması için zıt boyama amacıyla hematoksilen ile boyanmıştır. Lamel ile kapatılıp kurumaya bırakılmış ve boyanan doku örnekleri ışık mikroskopik incelemelere hazır hale getirilmiş, lektin pozitif yoğunluğu ve alanları mikroskopta incelenmiştir.

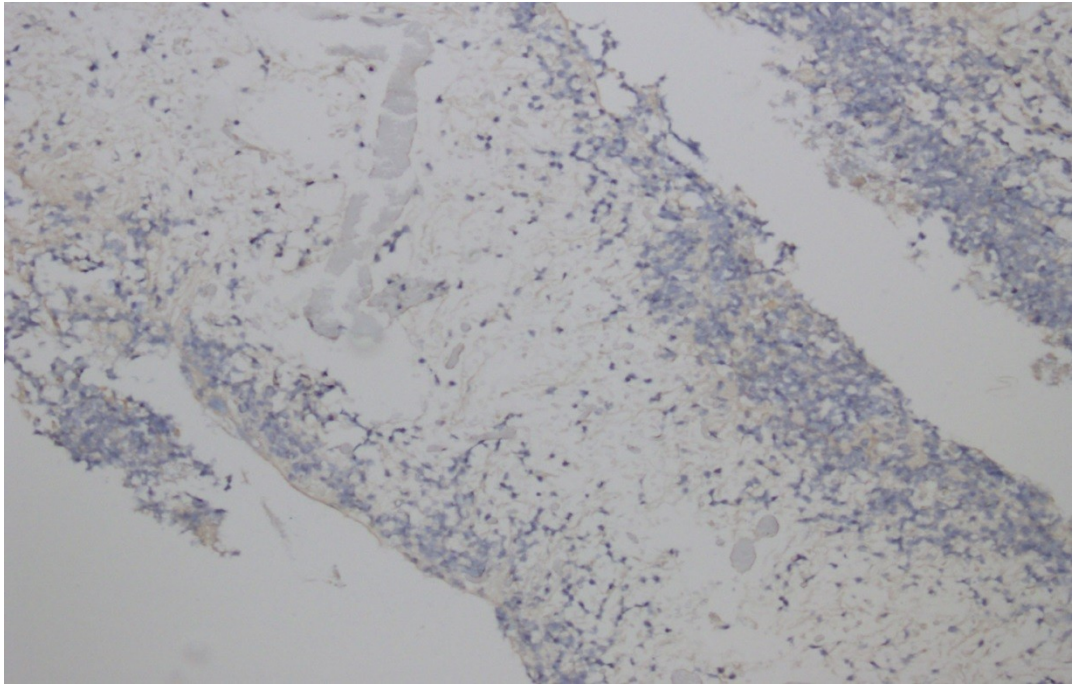
#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada deneysel kolit modelinde, scutellarinin N-asetilglikozamine spesifik **ECL** ve **WGA**, N-asetil galaktozamine spesifik **GSL 1** ve **RCA**, galaktoza spesifik **EEL**, früktoza spesifik **PSA**, mannoza spesifik **GNL**, sialik asite spesifik **MAA** ve sialik asitin galaktoz ünitelerine spesifik **SNA** lektinleri üzerindeki ekspresyon ve lokalizasyonu histokimyasal tekniklerle değerlendirilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda immün reaksiyonların kolonun bağ dokusunda çok hafif pozitif reaksiyon verdiği saptanmıştır. Bu reaksiyonlarla ilgili değerlendirmelerde aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır;

- N-asetilglikozamin ünitelerine spesifik **ECL** lektini ile yapılan boyamalarda deneysel kolit modelinde boyanma yoğunluğunun hafif arttığı ve scutellarin uygulanması ile azaldığı ama bariz bir farklılığın olmadığı, diğer grup ve gruplar arasında immunopozitif alan yoğunluğu açısından önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir.
- N-asetilglikozamin ünitelerine spesifik **WGA** lektini ile yapılan boyamalarda immunopozitif reaksiyonların diğer gruplara oranla kolit grubunda hafif olarak arttığı scutellarin uygulaması ile azalma olduğu ama önemli bir farklılığın olmadığı gözlemlenmiştir.
- N-asetil galaktozamine spesifik **GSL 1** lektin boyamaları açısından gruplar arası fark olmadığı, **RCA** lektini ile yapılan boyamalarda pozitif reaksiyonların diğer gruplara oranla kolit grubunda hafif olarak arttığı scutellarin uygulaması ile azalma olduğu ve galaktoz ünitelerine spesifik **EEL** lektini, fruktoz ünitelerine spesifik **PSA** lektinler, mannoz ünitelerine spesifik **GNL**, sialik asitin galaktoz ünitelerine spesifik lektin **SNA**, sialik asite spesifik lektin olan **MAA** ile yapılan boyamalarda immunopozitif reaksiyonların diğer gruplara oranla kolit grubunda hafif düzeyde arttığı scutellarin uygulaması ile azalma olduğu ama önemli bir farklılığın olmadığı, diğer gruplar arası bir farklılığın ise olmadığı belirlenmiştir (Şekil 5-49).

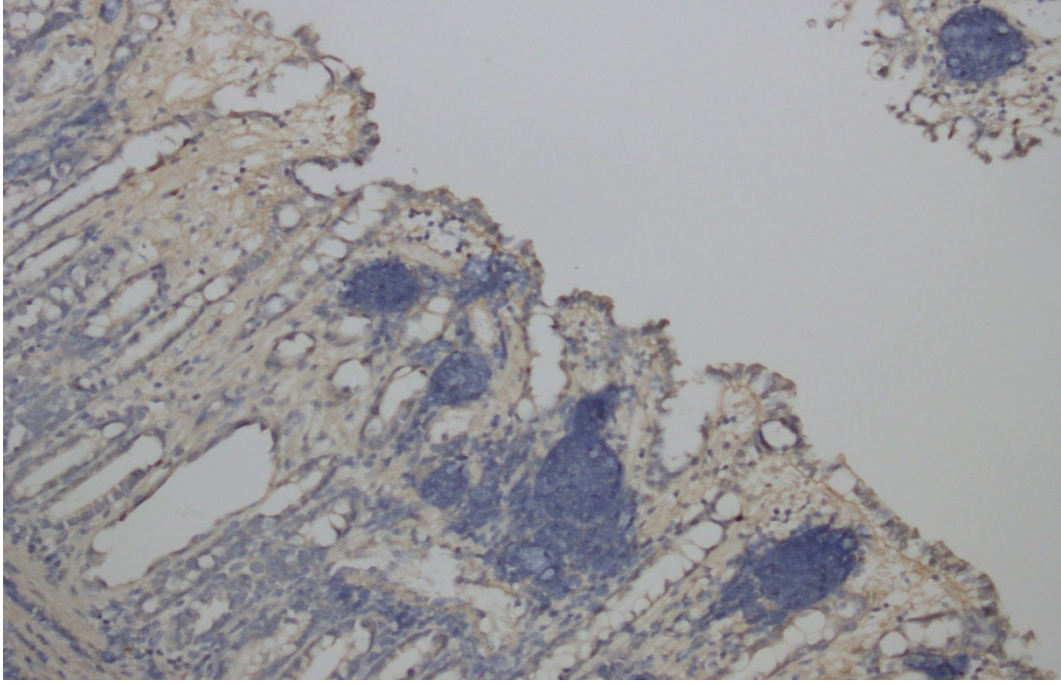


**Şekil 4.1.** Kilit ECL.

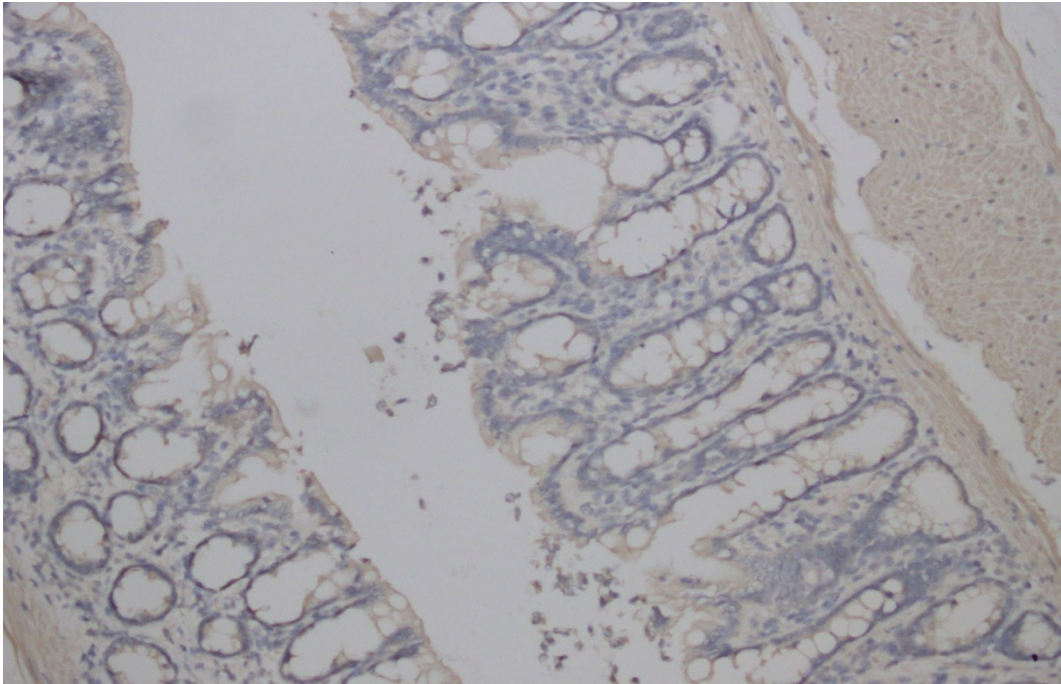


**Şekil 4.2.** Kilit+Scutellarin ECL.

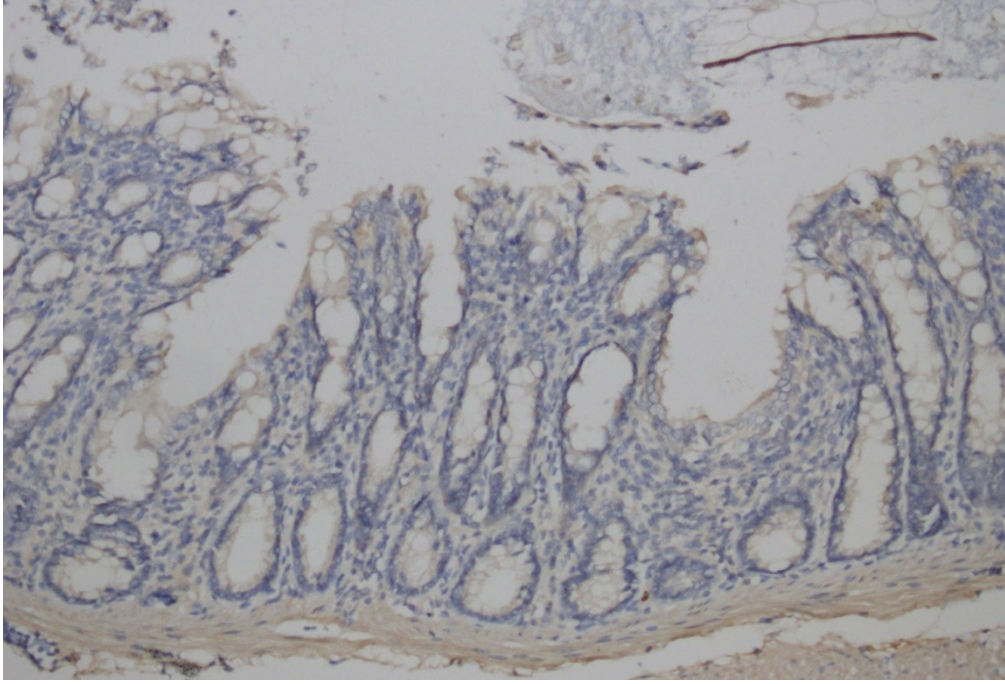




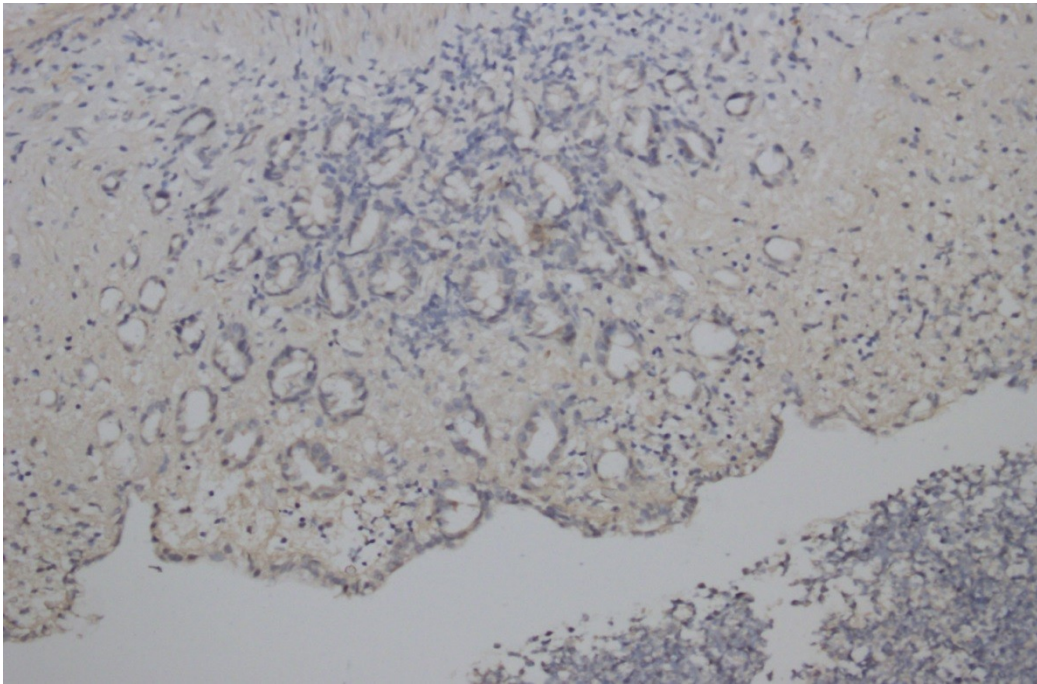
**Şekil 4.3.** Kolit+Sülfasalazin ECL.



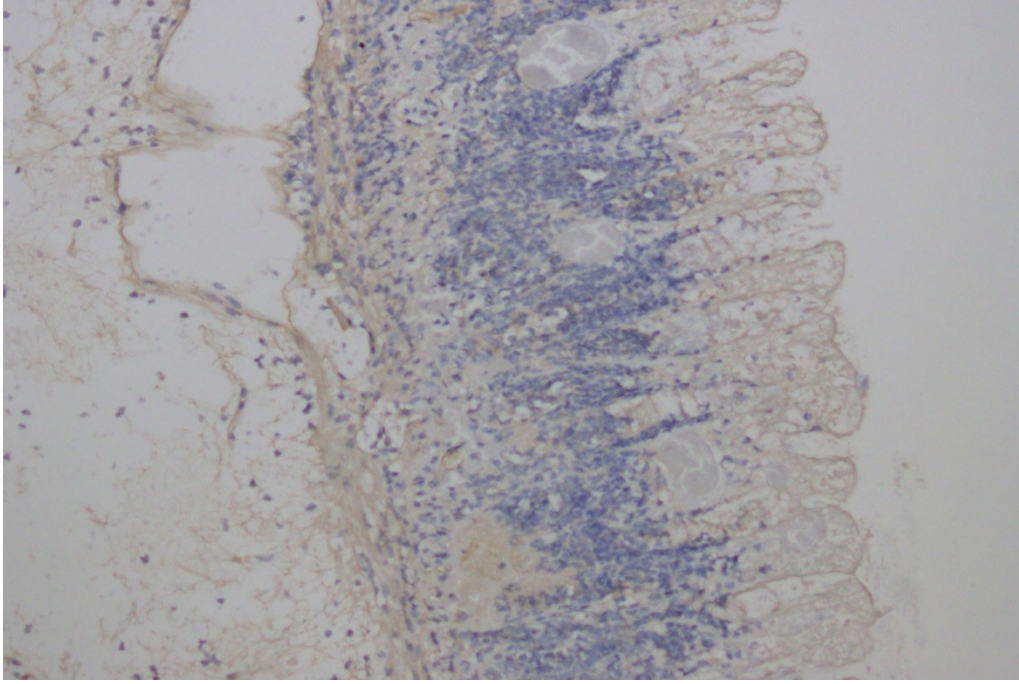
**Şekil 4.4.** Kontrol ECL.



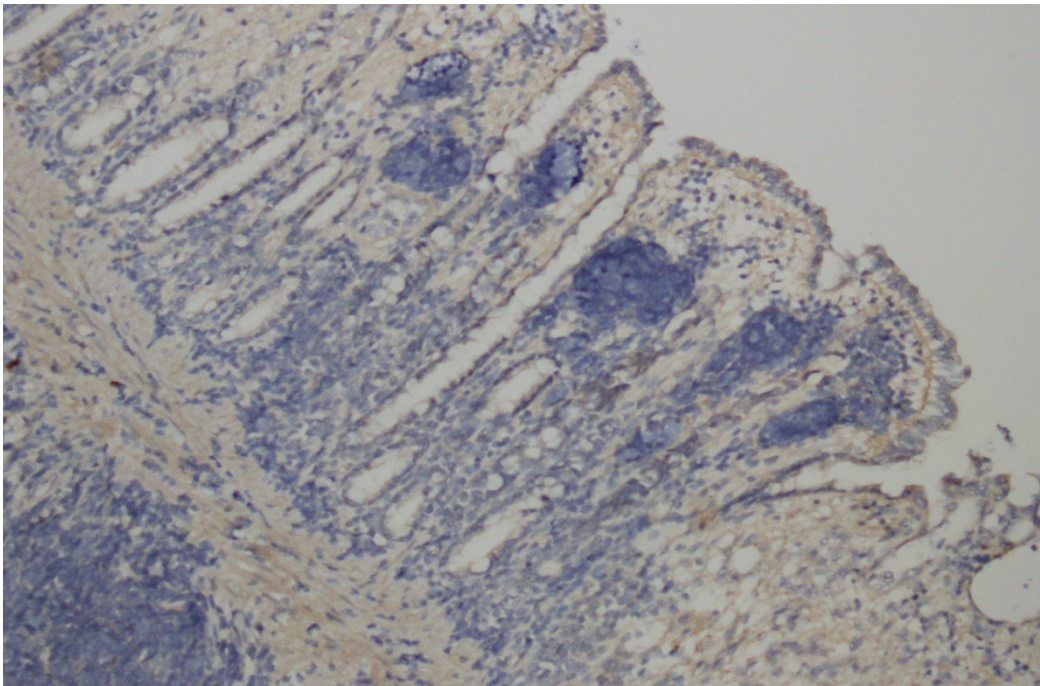
**Şekil 4.5.** Scutellarin ECL.



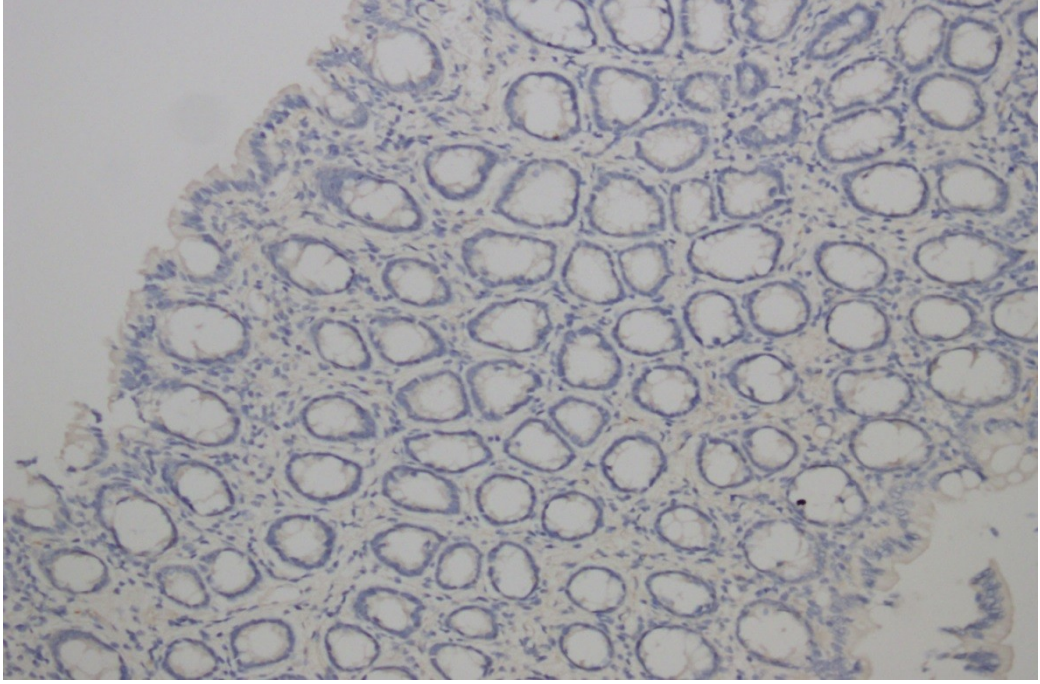
**Şekil 4.6.** Kolit EEL.



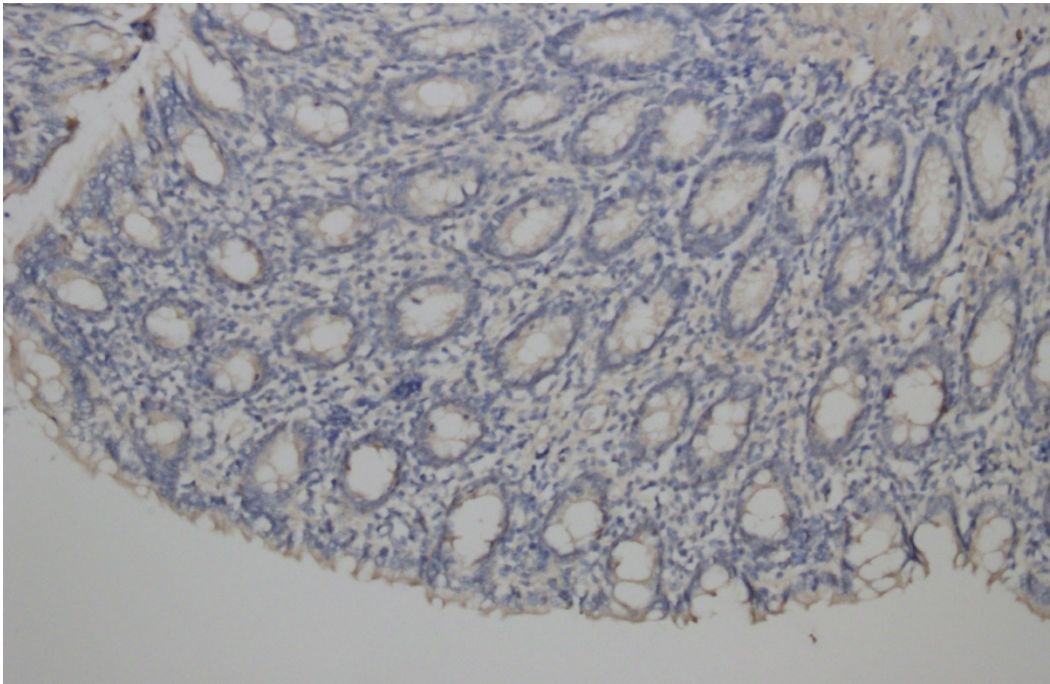
**Şekil 4.7.** Kolit+Scutellarin EEL.



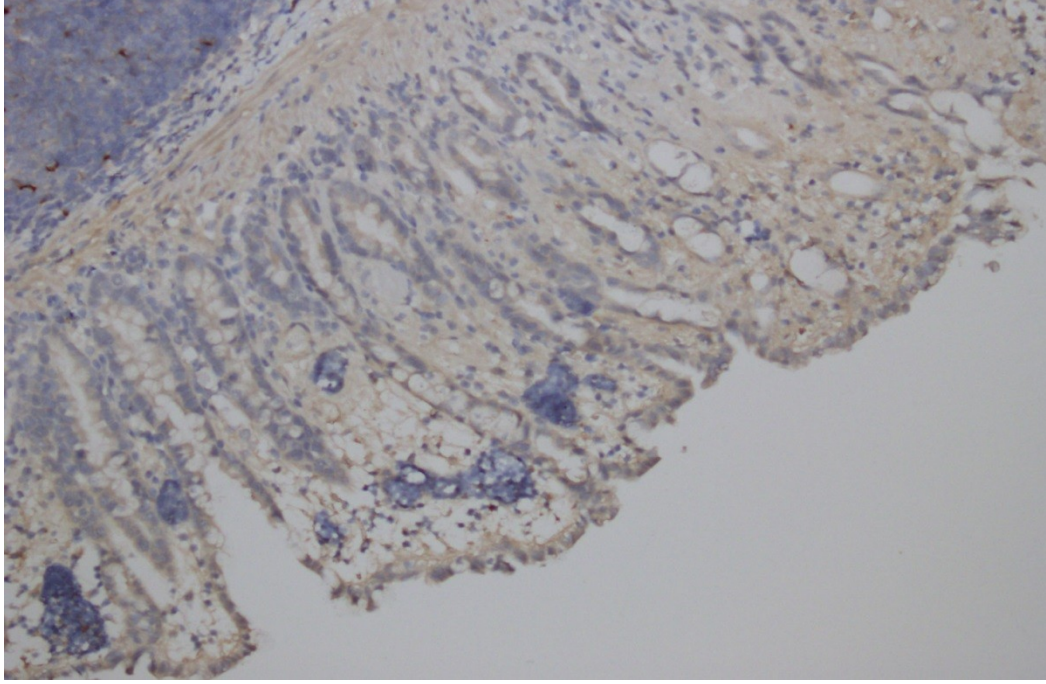
**Şekil 4.8.** Kolit+Sülfasalazin EEL.



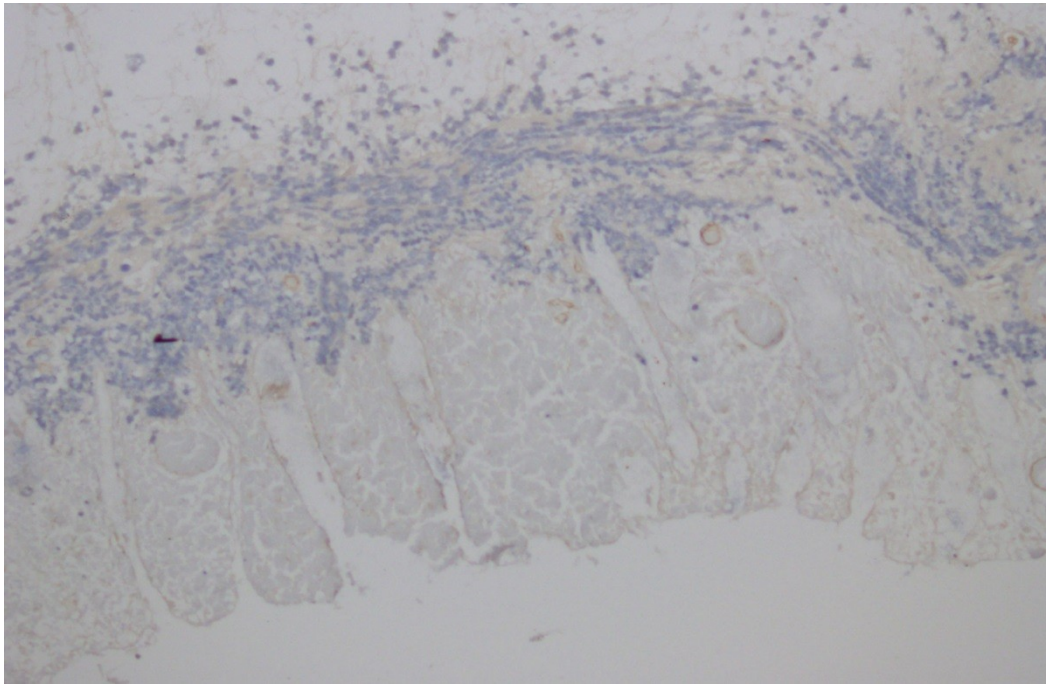
**Şekil 4.9.** Kontrol EEL.



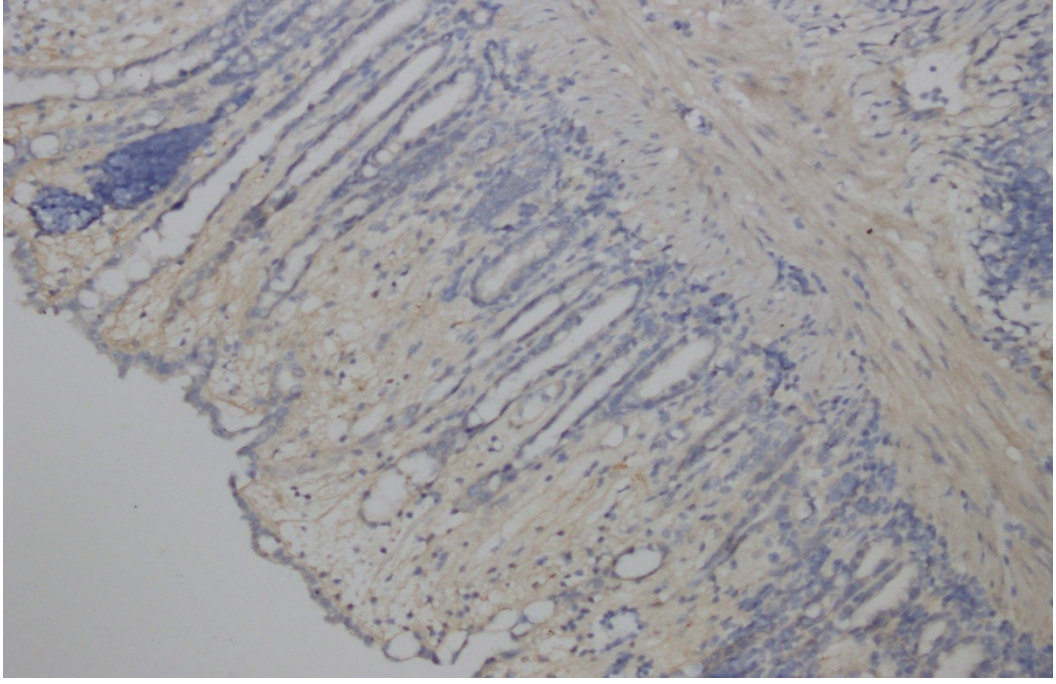
**Şekil 4.10.** Scutellarin EEL.



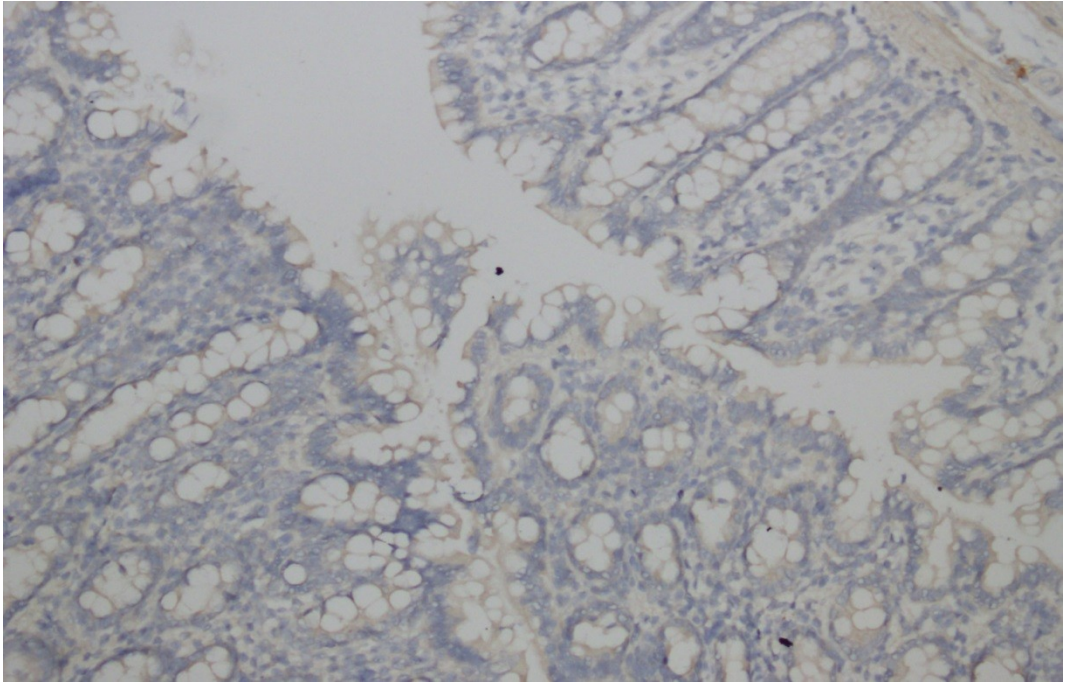
**Şekil 4.11.** Kolit GNL.



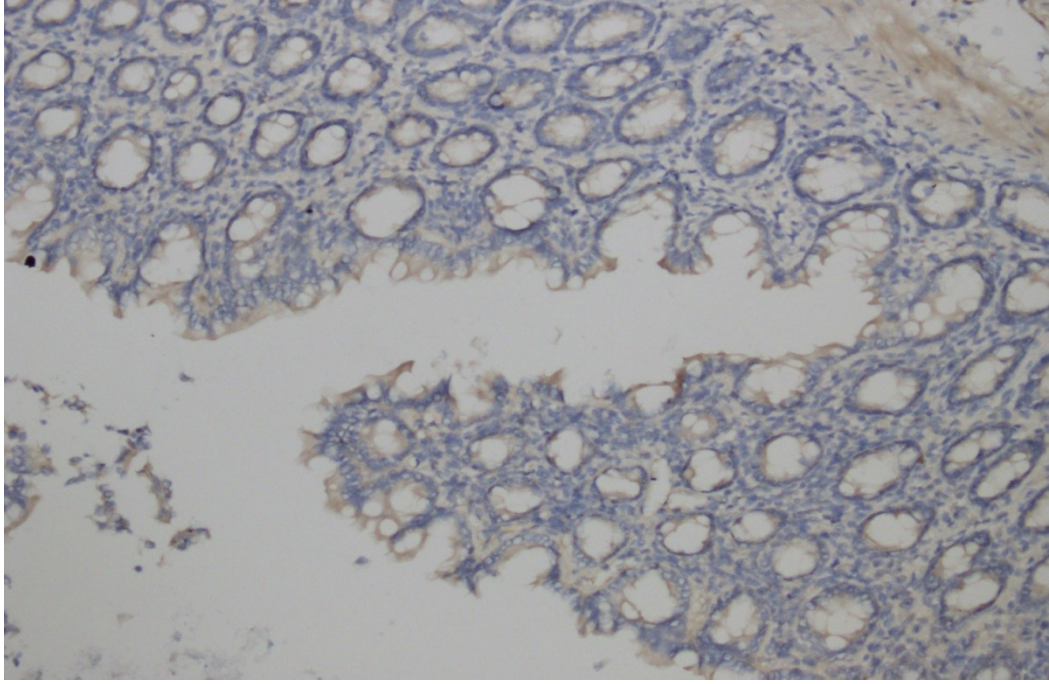
**Şekil 4.12.** Kolit+Scutellarin GNL.



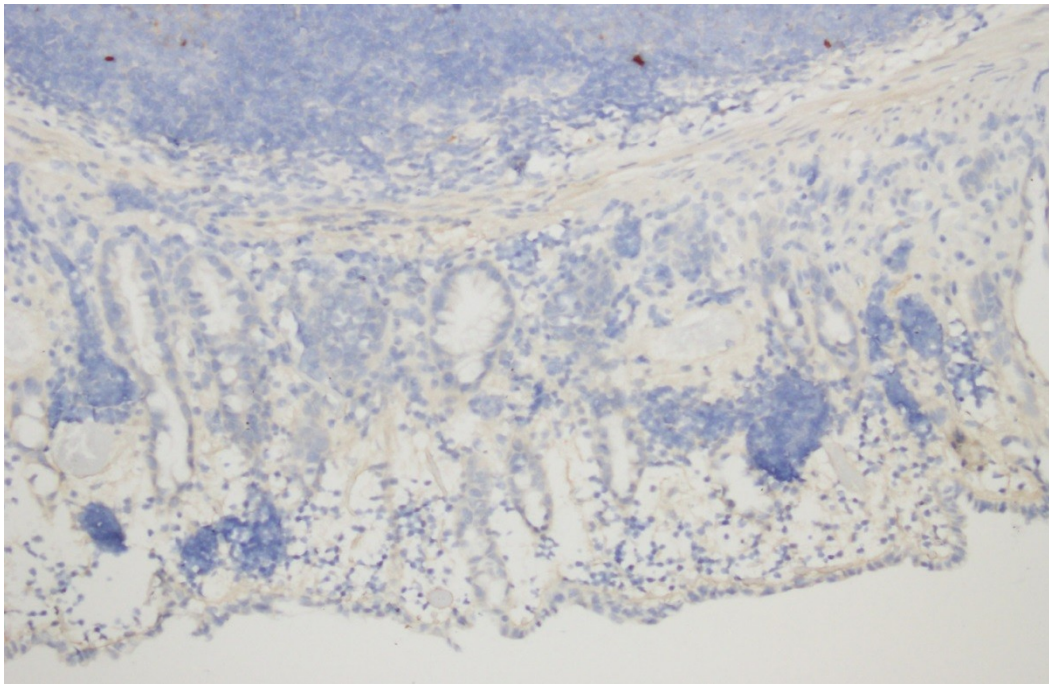
**Şekil 4.13.** Kolit+Sülfasalazin GNL.



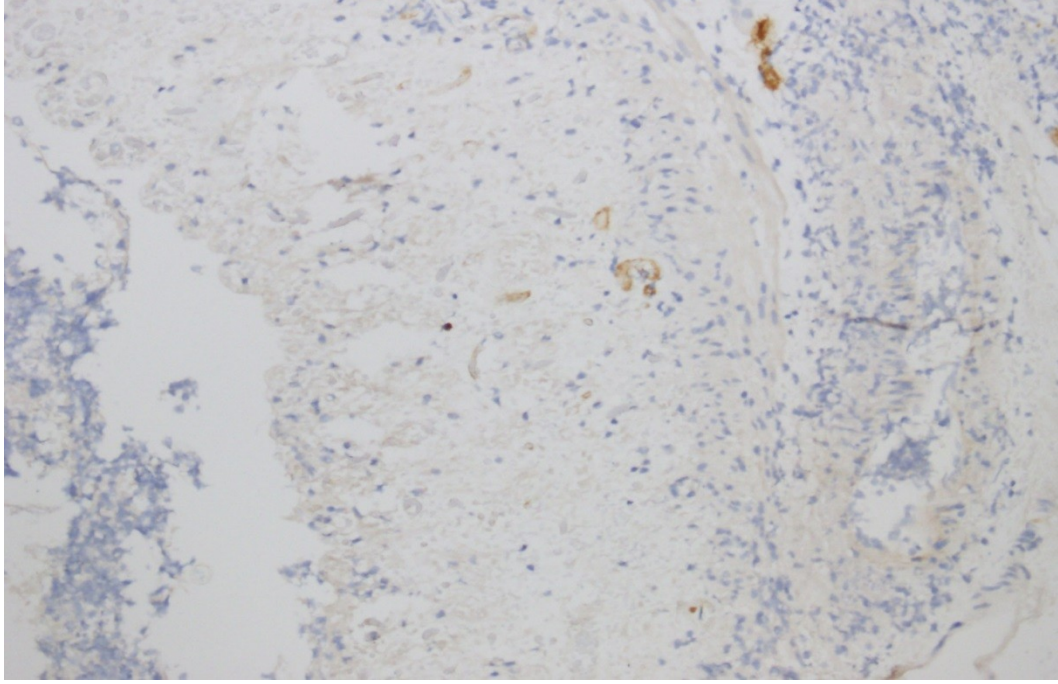
**Şekil 4.14.** Kontrol GNL.



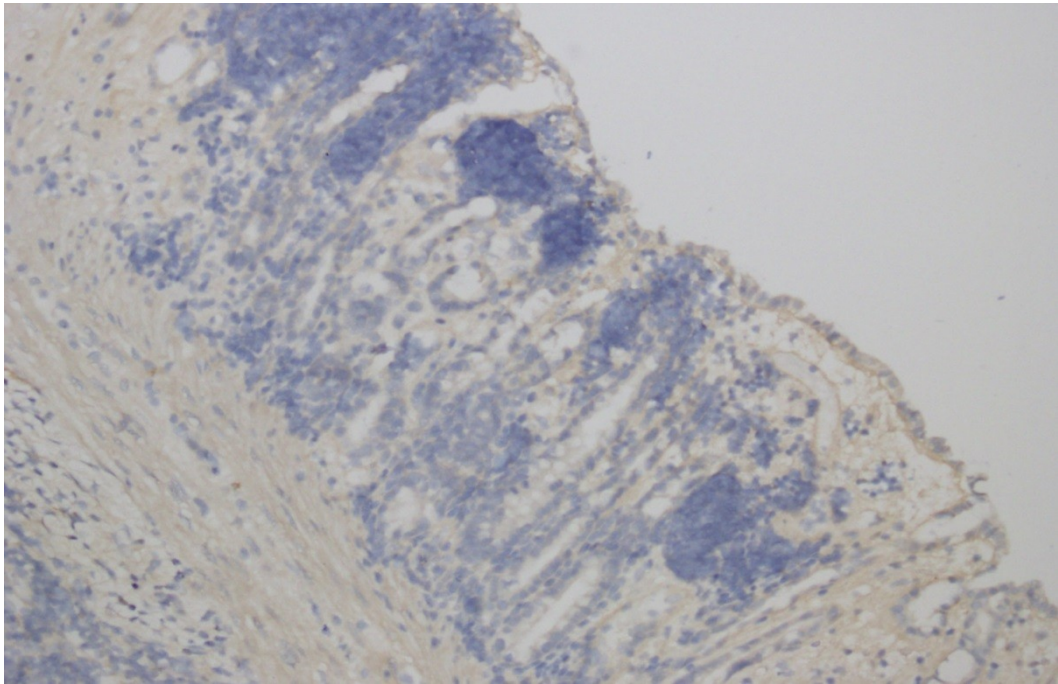
**Şekil 4.15.** Scutellarin GNL.



**Şekil 4.16.** Kolit GSL 1.

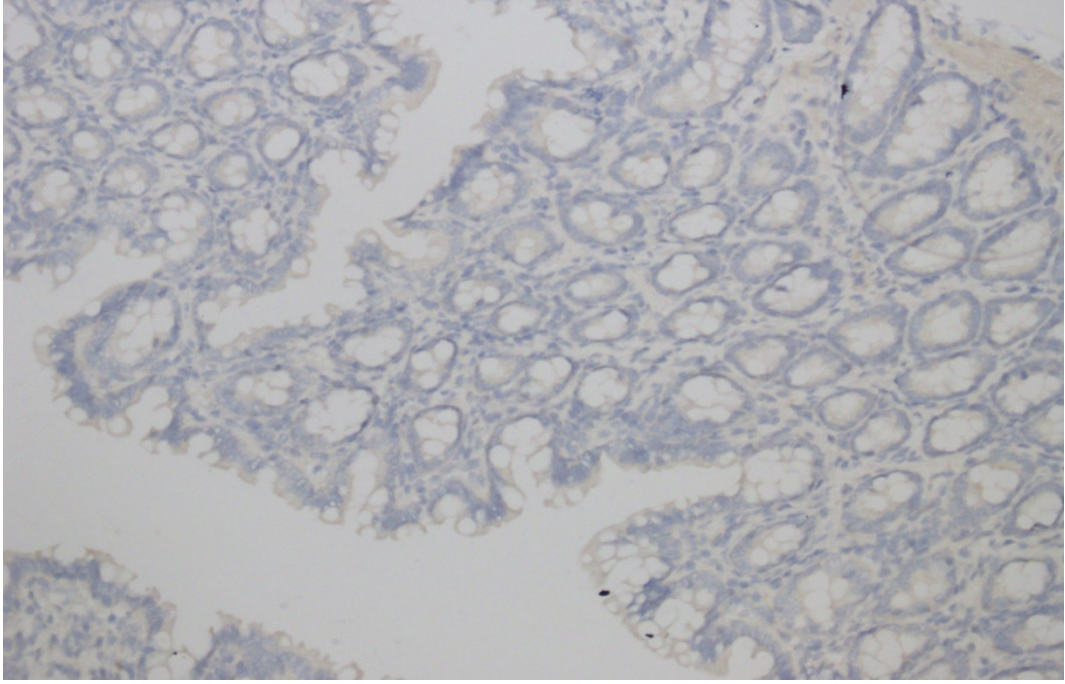


**Şekil 4.17.** Kolit+Scutellarin GSL 1.

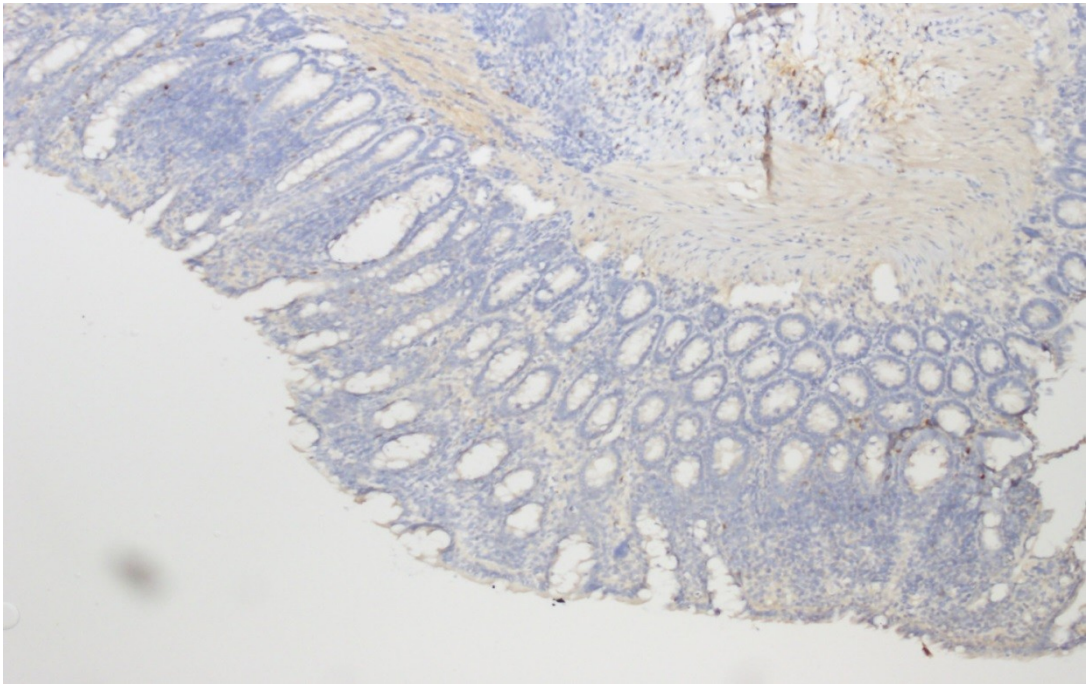


**Şekil 4.18.** Kolit+Sülfasalazin GSL 1.

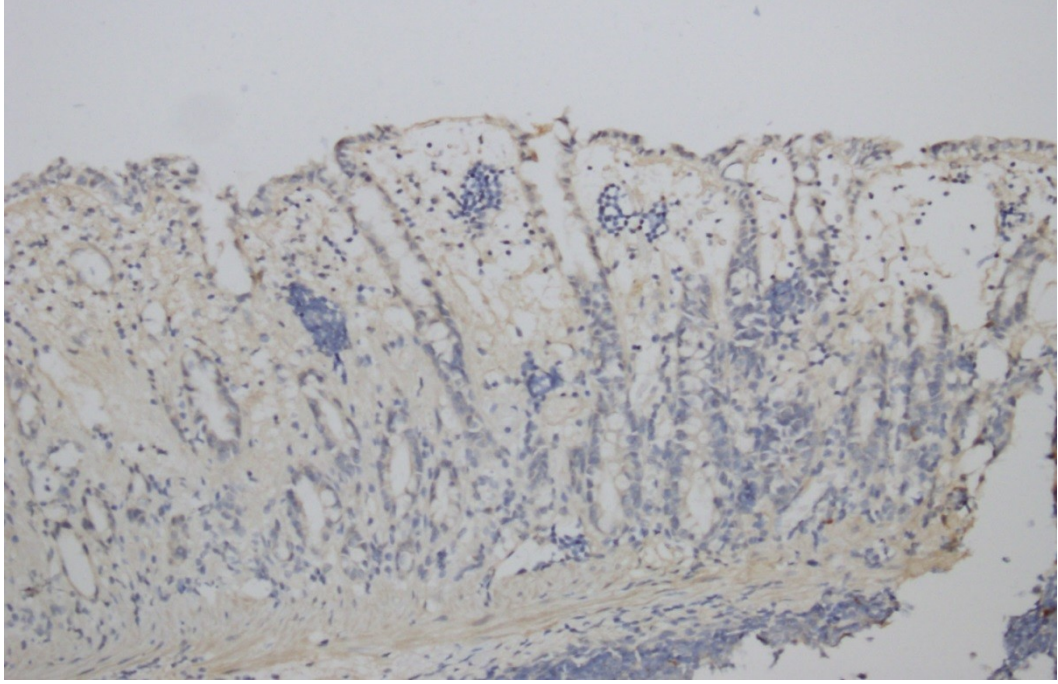




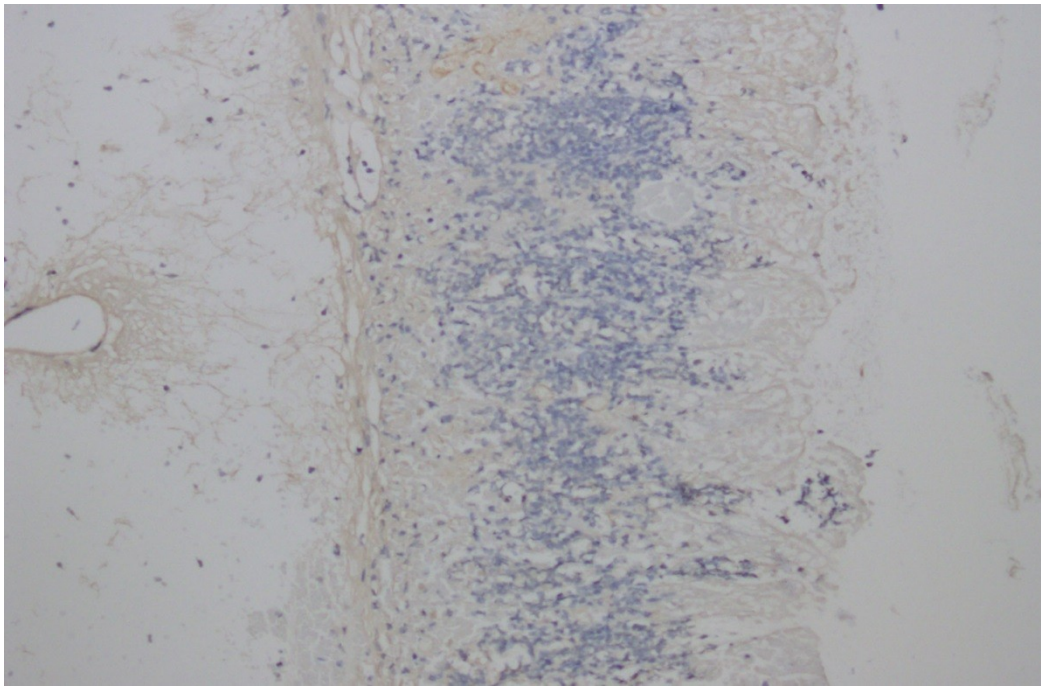
**Şekil 4.19.** Kontrol GSL 1.



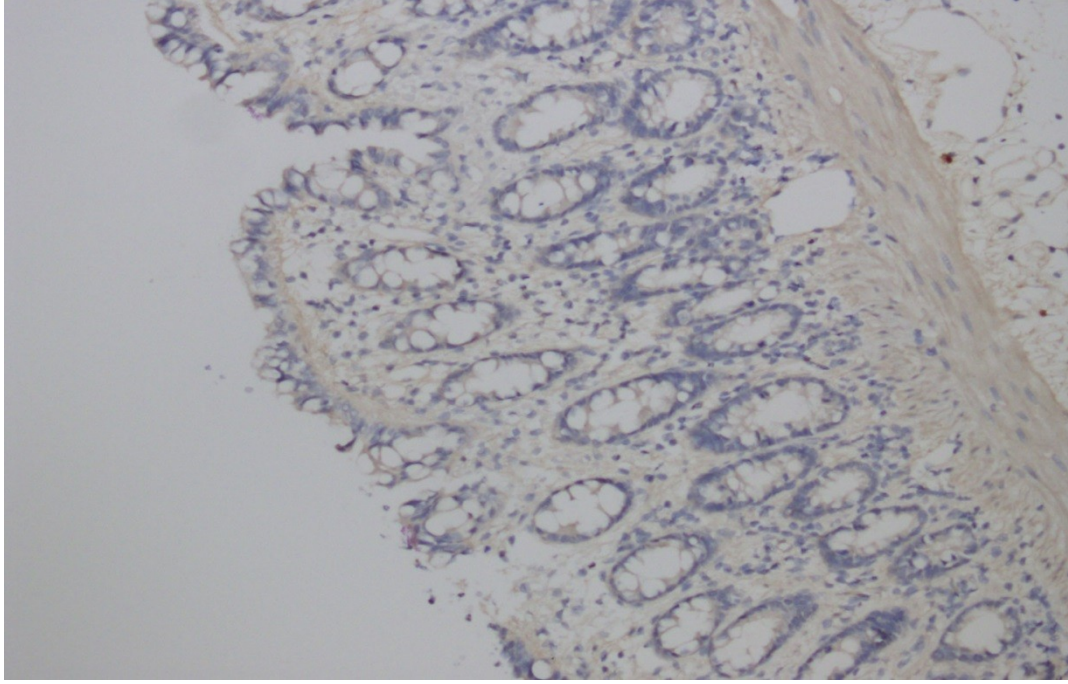
**Şekil 4.20.** Scutellarin GSL 1.



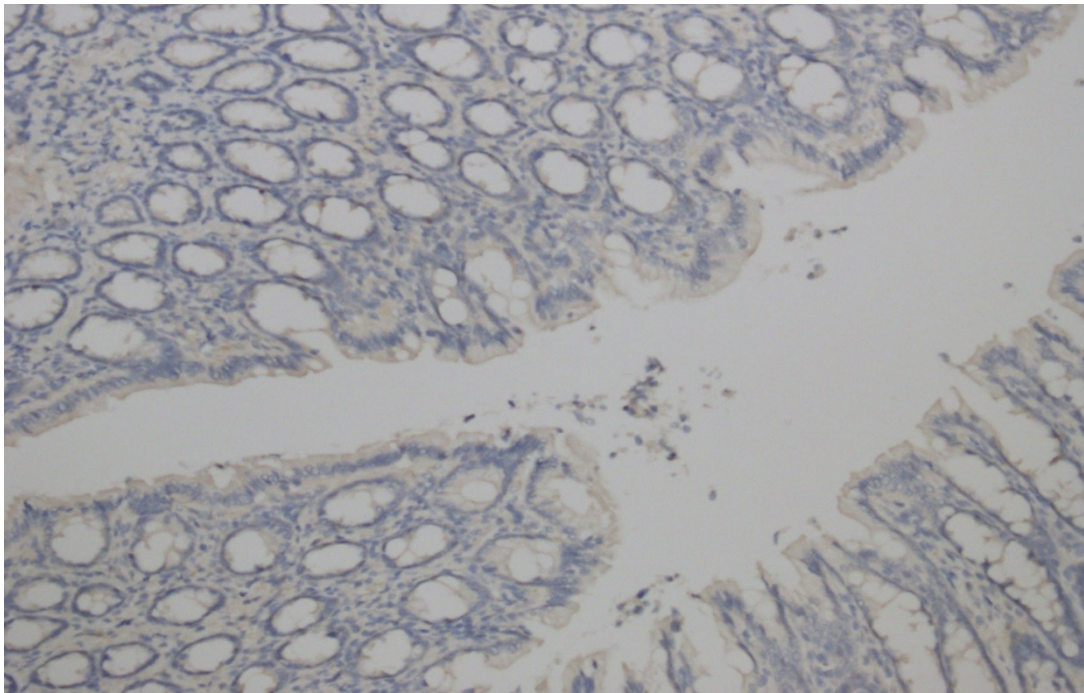
**Şekil 4.21.** Kolit MAA.



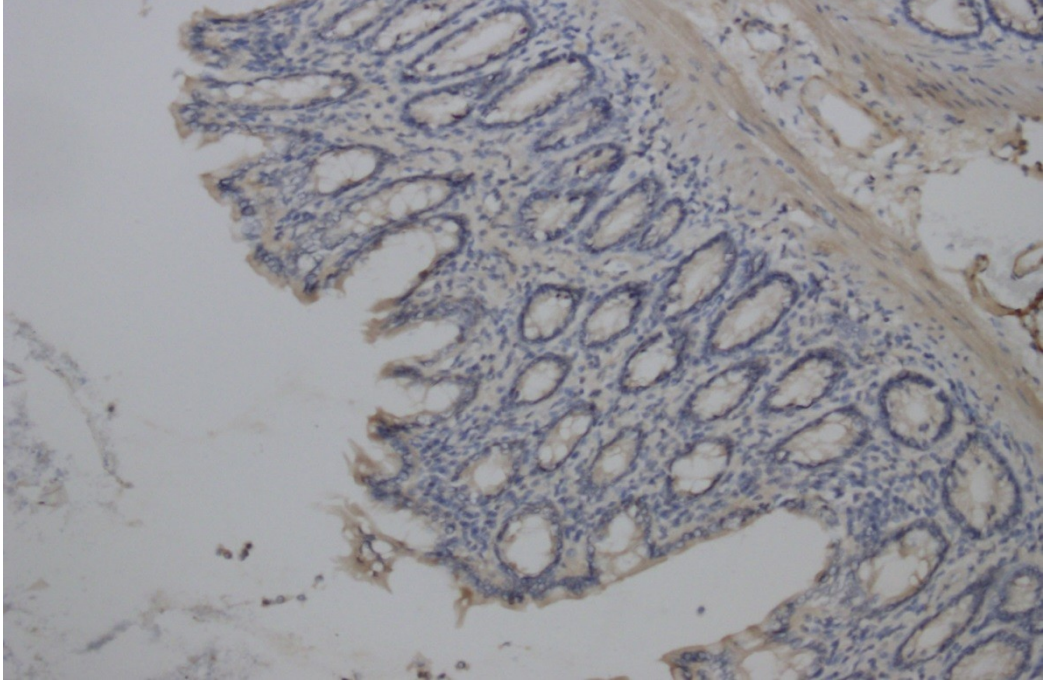
**Şekil 4.22.** Kolit+Scutellarin MAA.



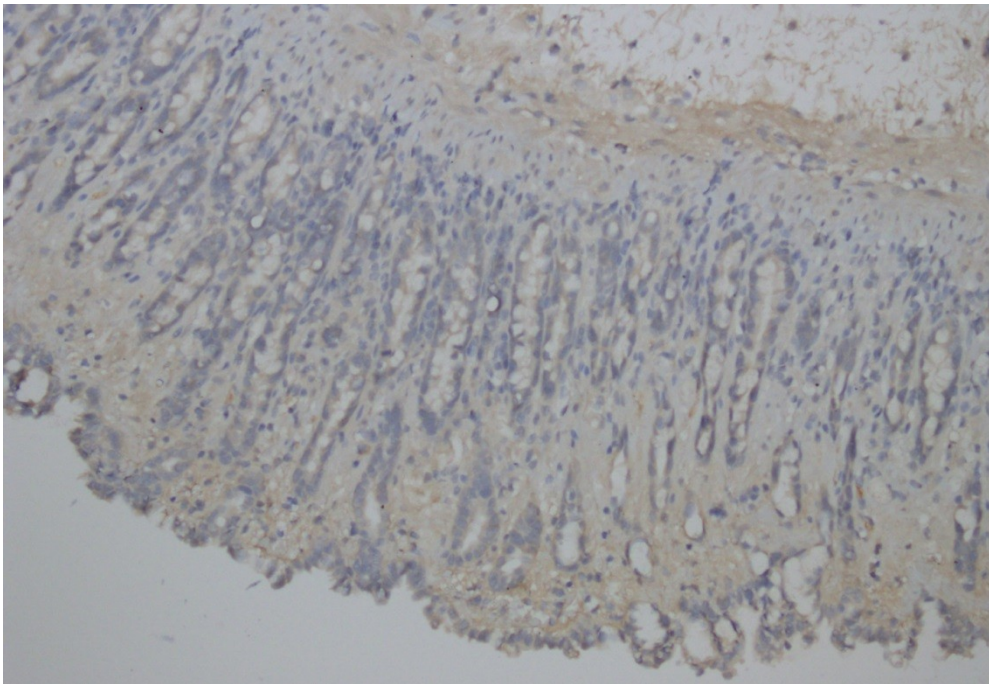
**Şekil 4.23.** Kolit+Sülfasalazin MAA.



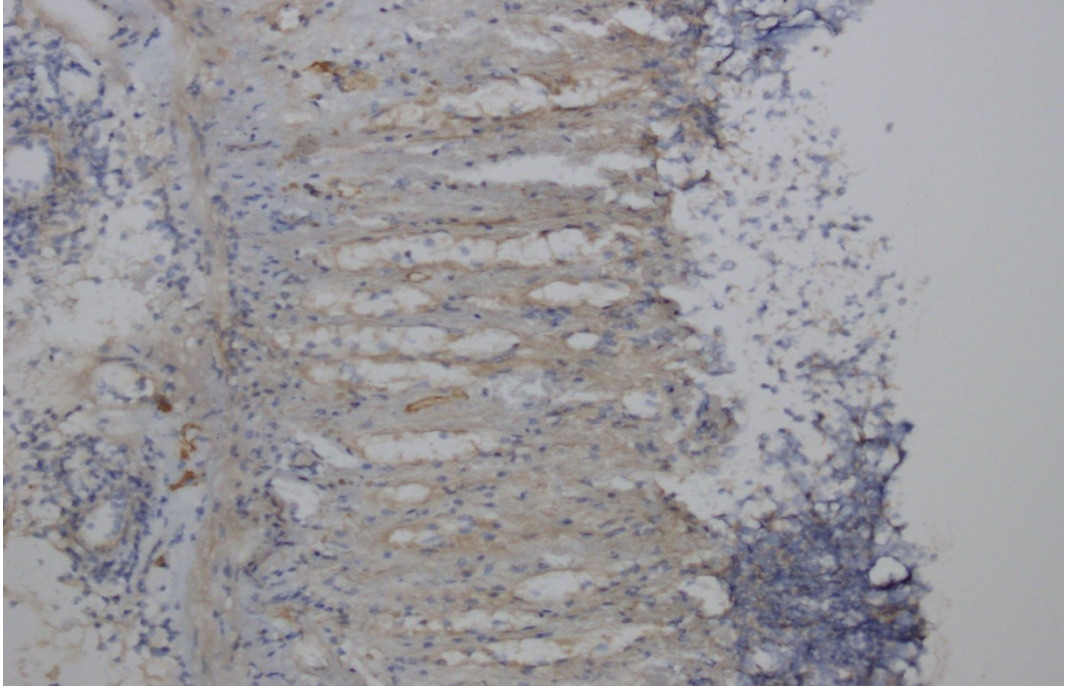
**Şekil 4.24.** Kontrol MAA.



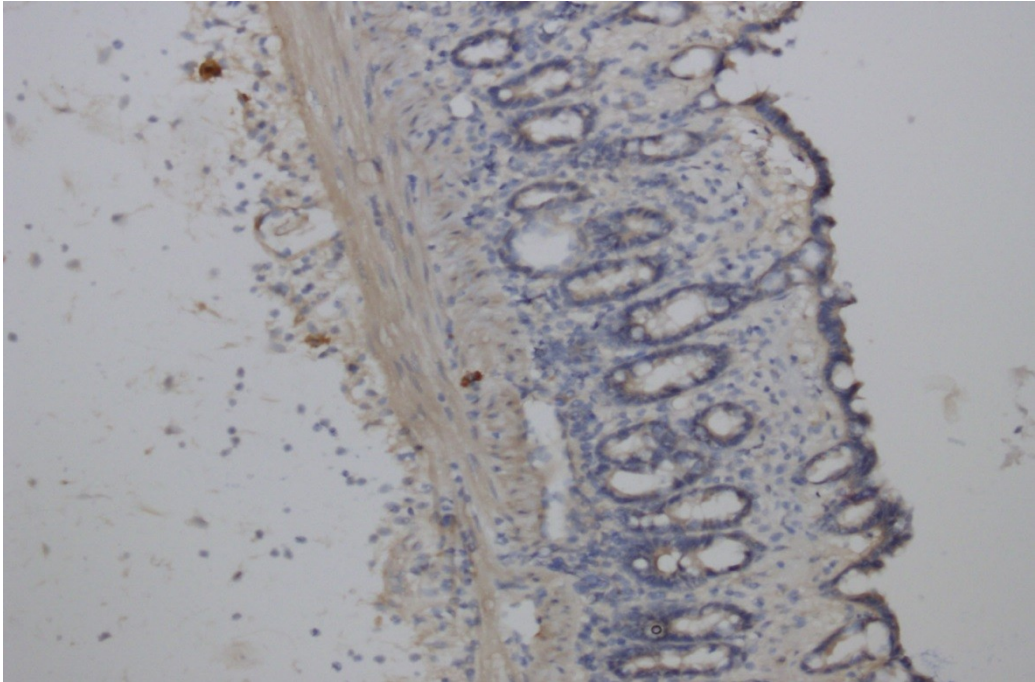
**Şekil 4.25.** Scutellarin MAA.



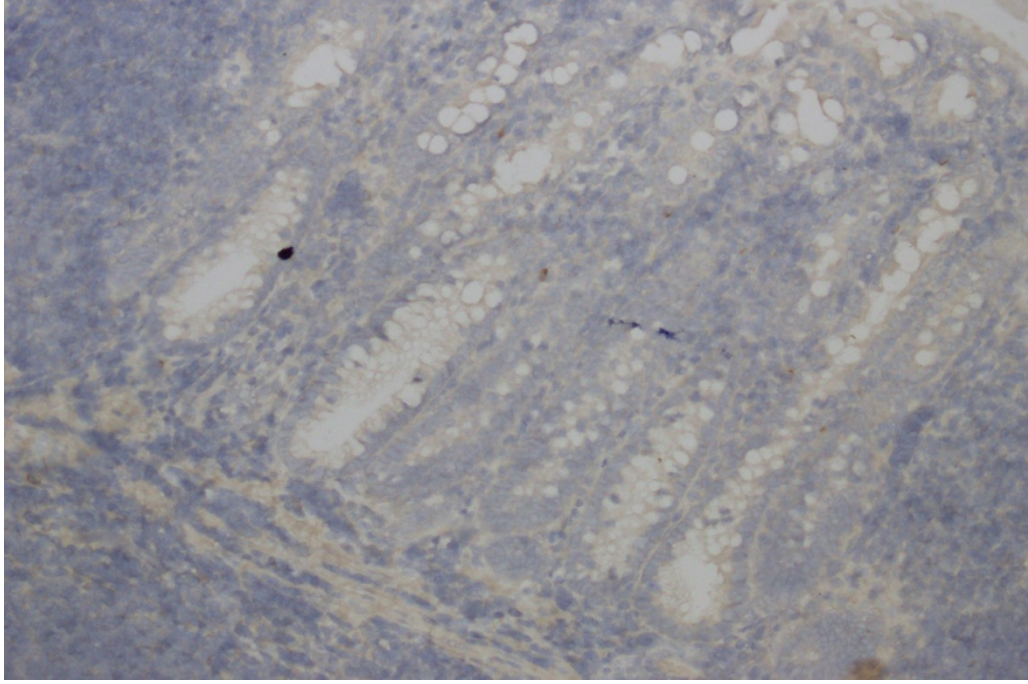
**Şekil 4.26.** Kolit PSA.



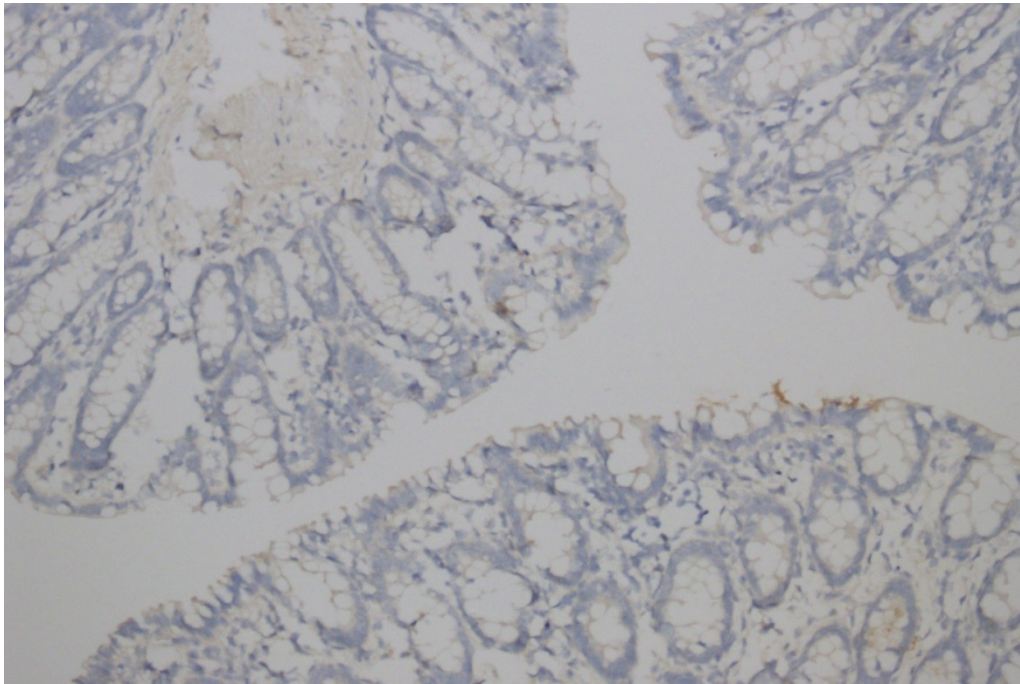
**Şekil 4.27.** Kolit+Scutellarin PSA.



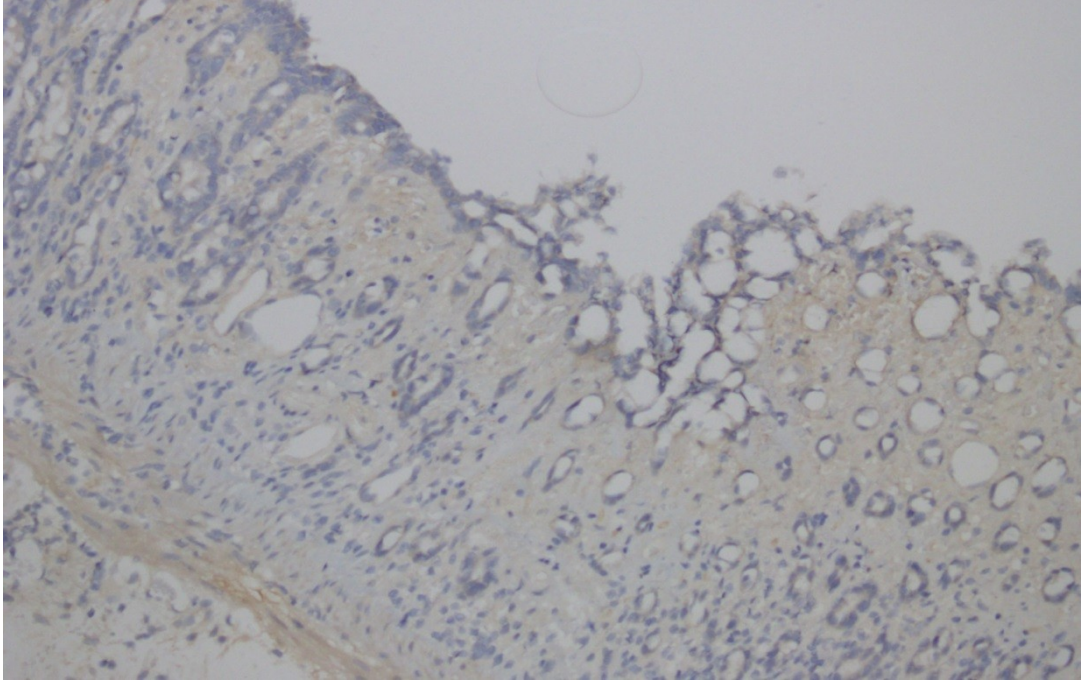
**Şekil 4.28.** Kolit+Sülfasalazin PSA.



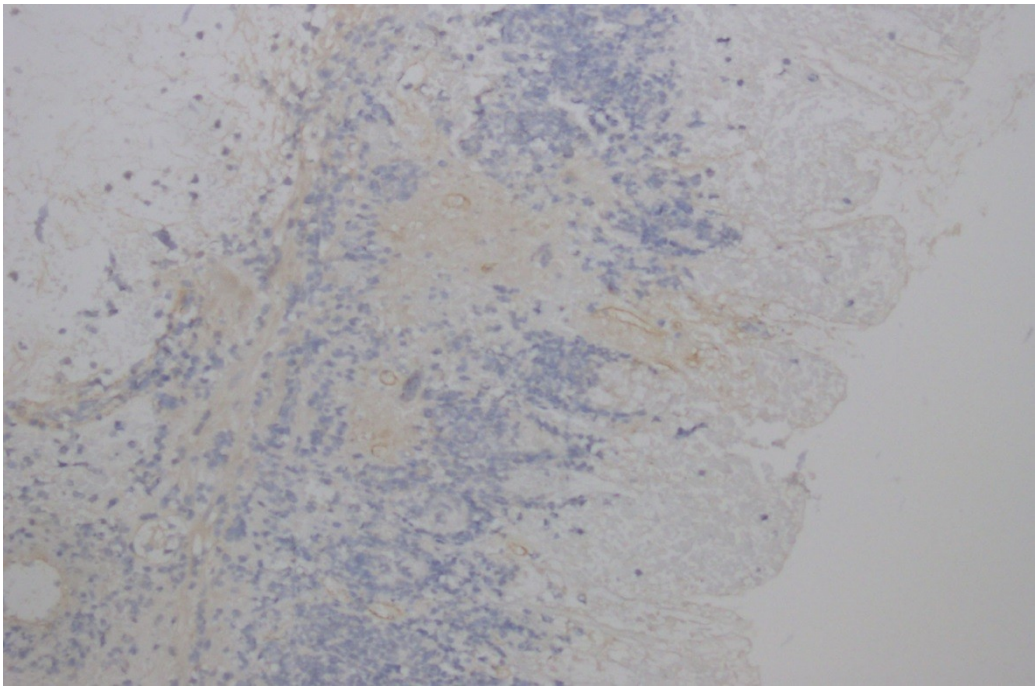
**Şekil 4.29.** Kontrol PSA.



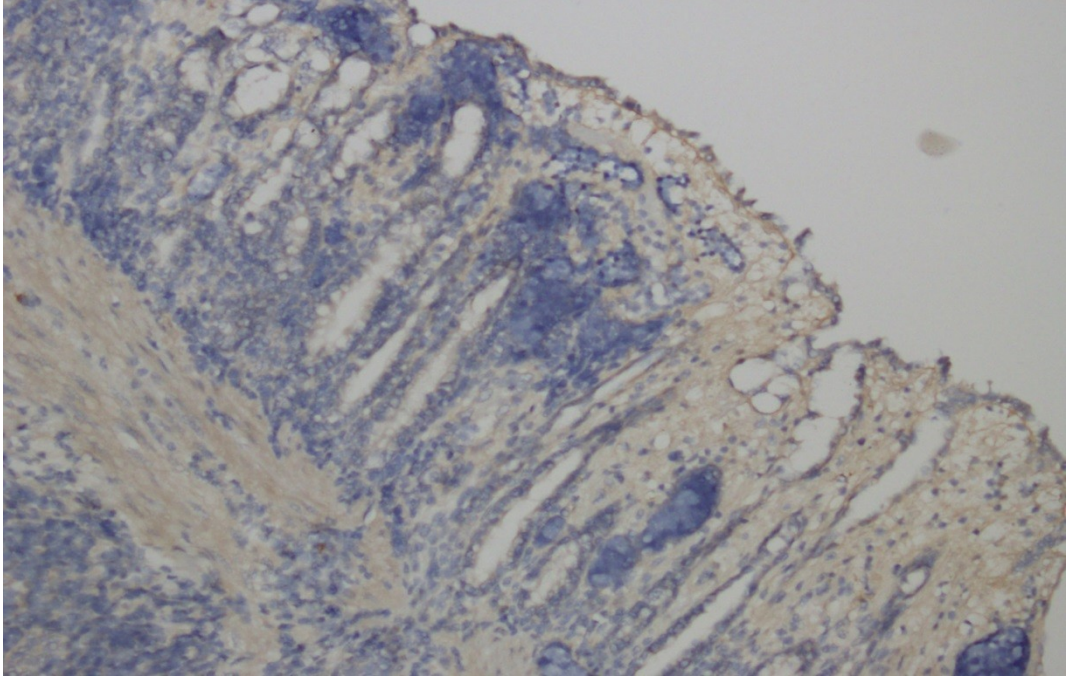
**Şekil 4.30.** Scutellarin PSA.



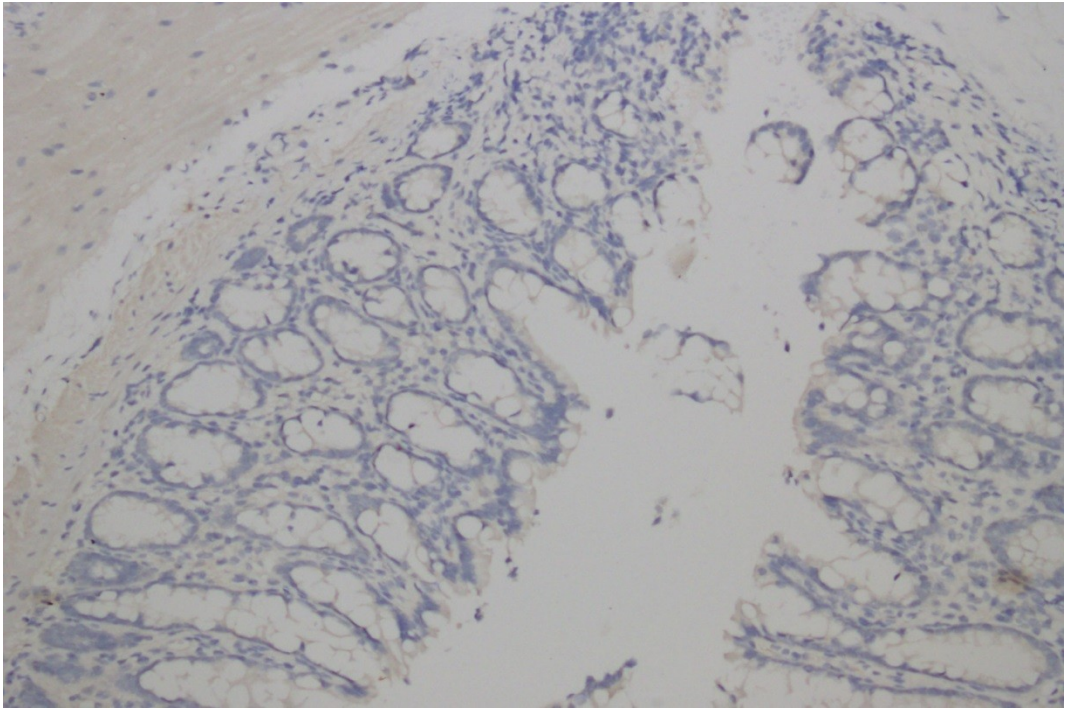
**Şekil 4.31.** Kolit RCA.



**Şekil 4.32.** Kolit+Scutellarin RCA.

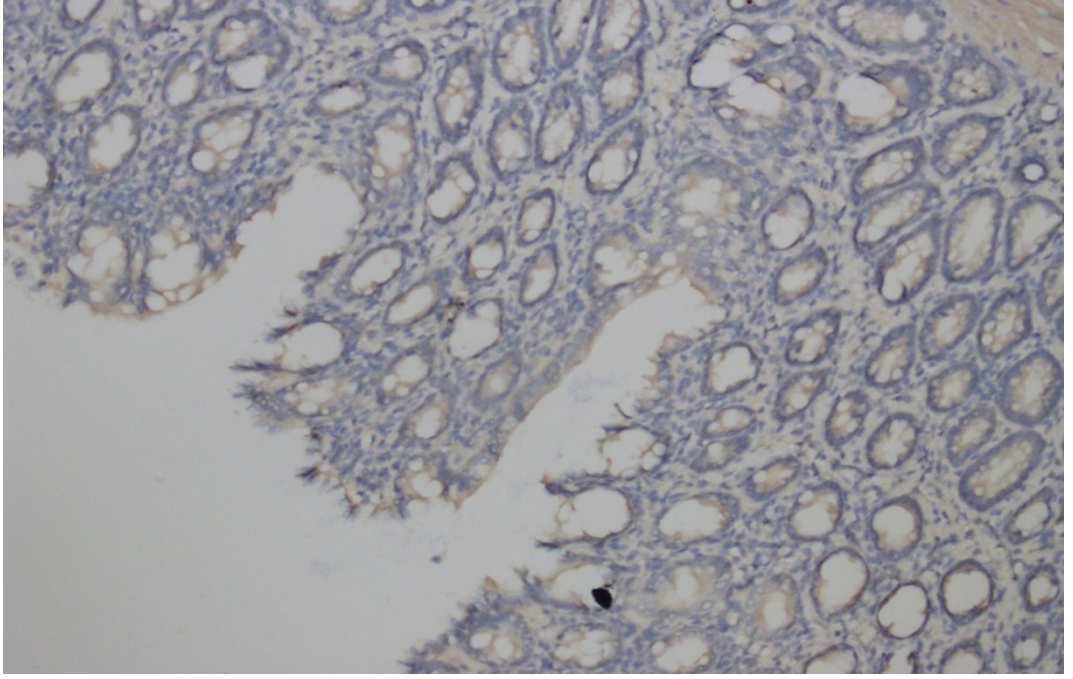


**Şekil 4.33.** Kolit+Sülfasalazin RCA.

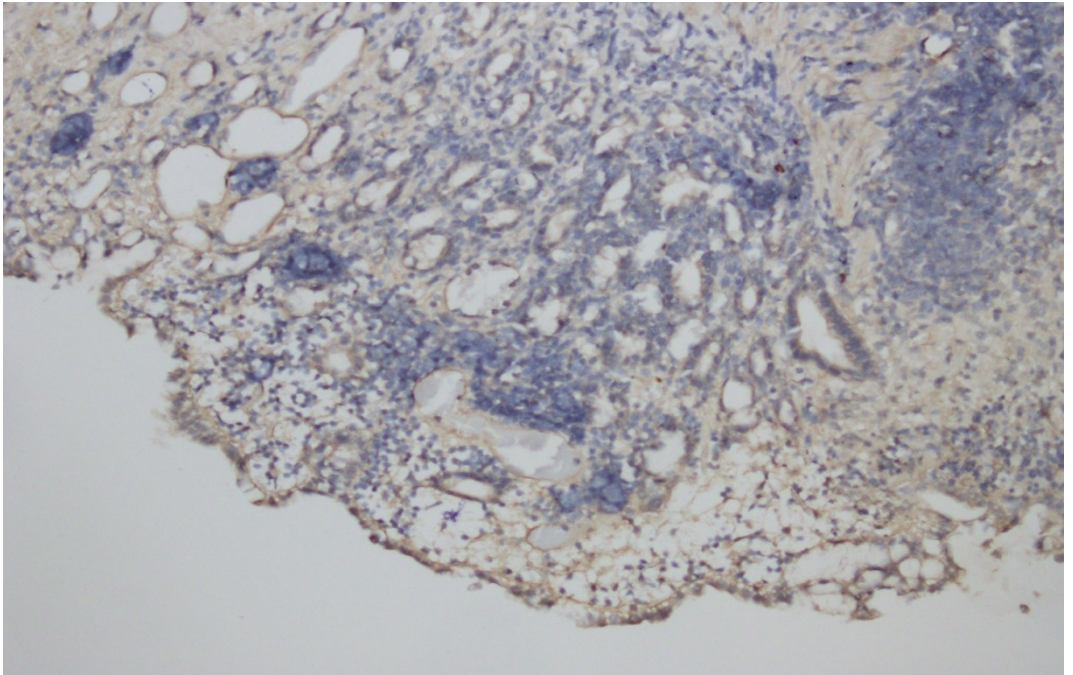


**Şekil 4.34.** Kontrol RCA.

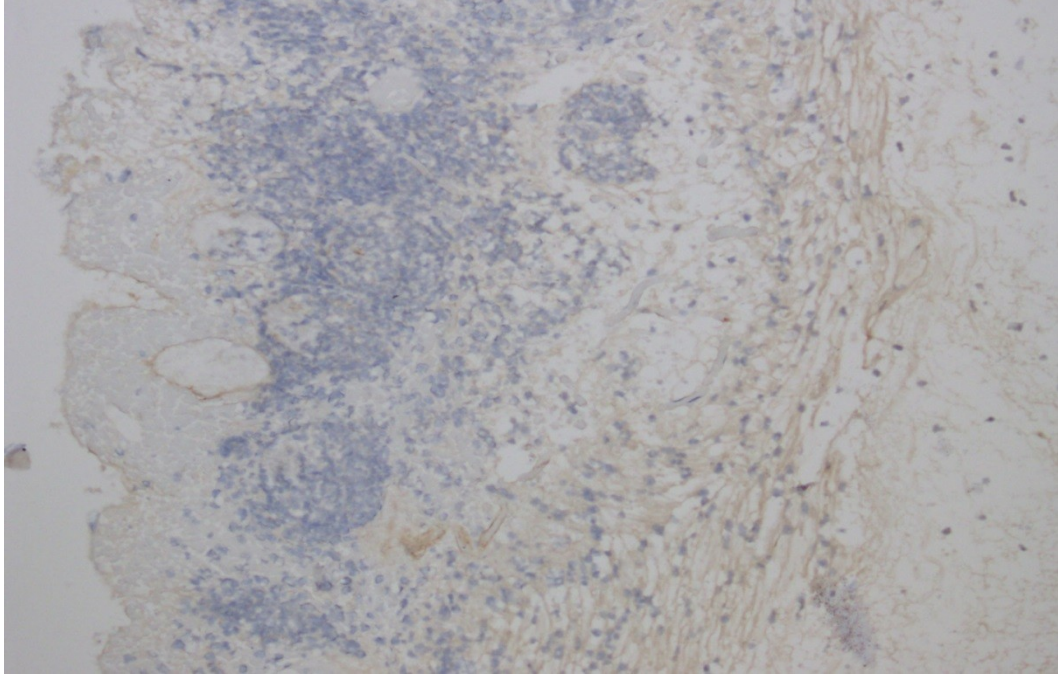




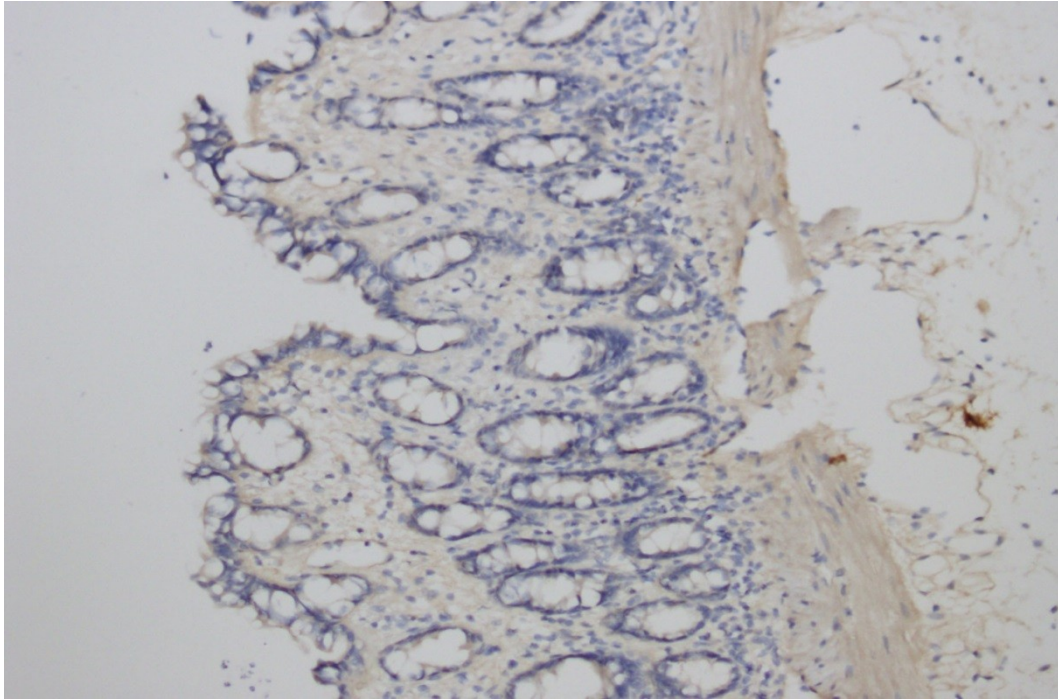
**Şekil 4.35.** Scutellarin RCA.



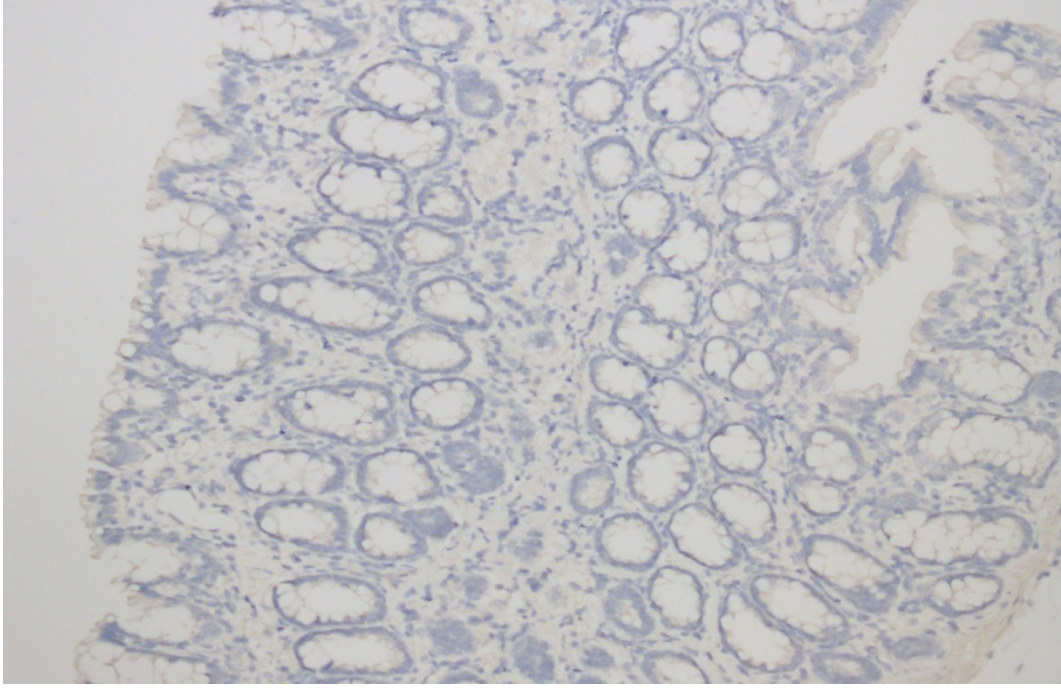
**Şekil 4.36.** Kolit SNA.



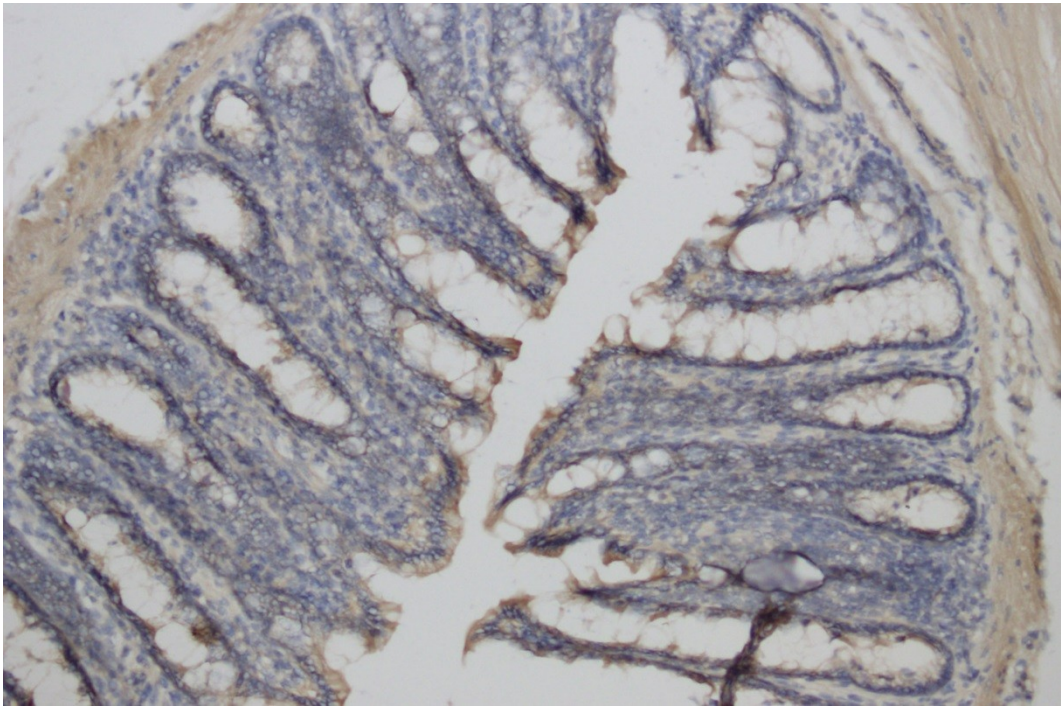
**Şekil 4.37.** Kolit+Scutellarin SNA.



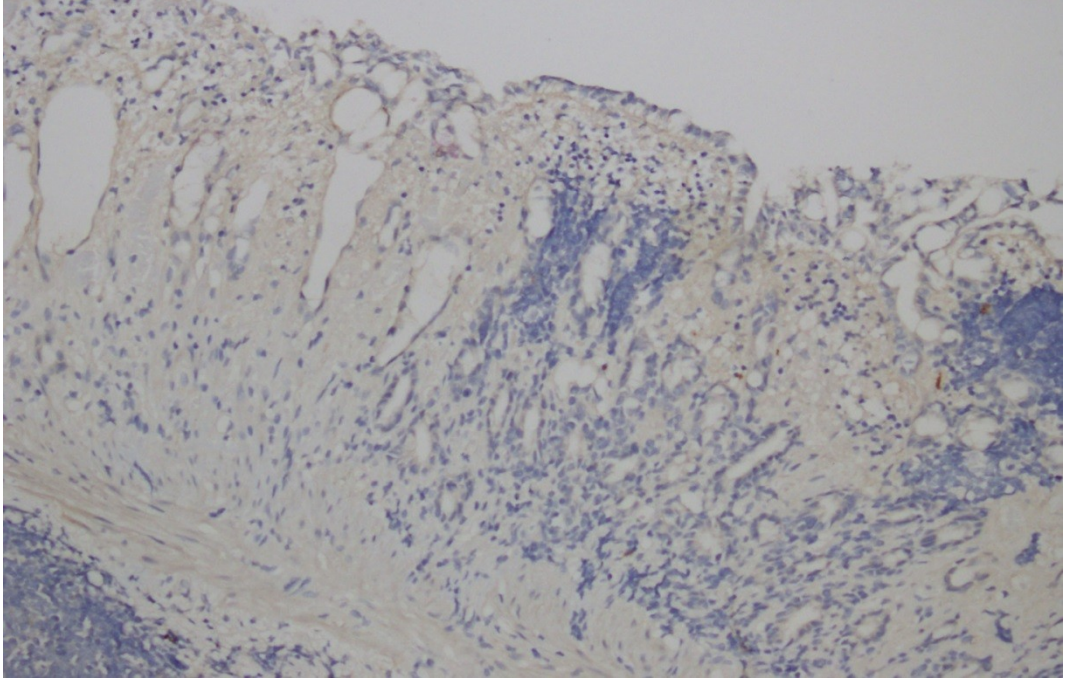
**Şekil 4.38.** Kolit+Sülfasalazin SNA.



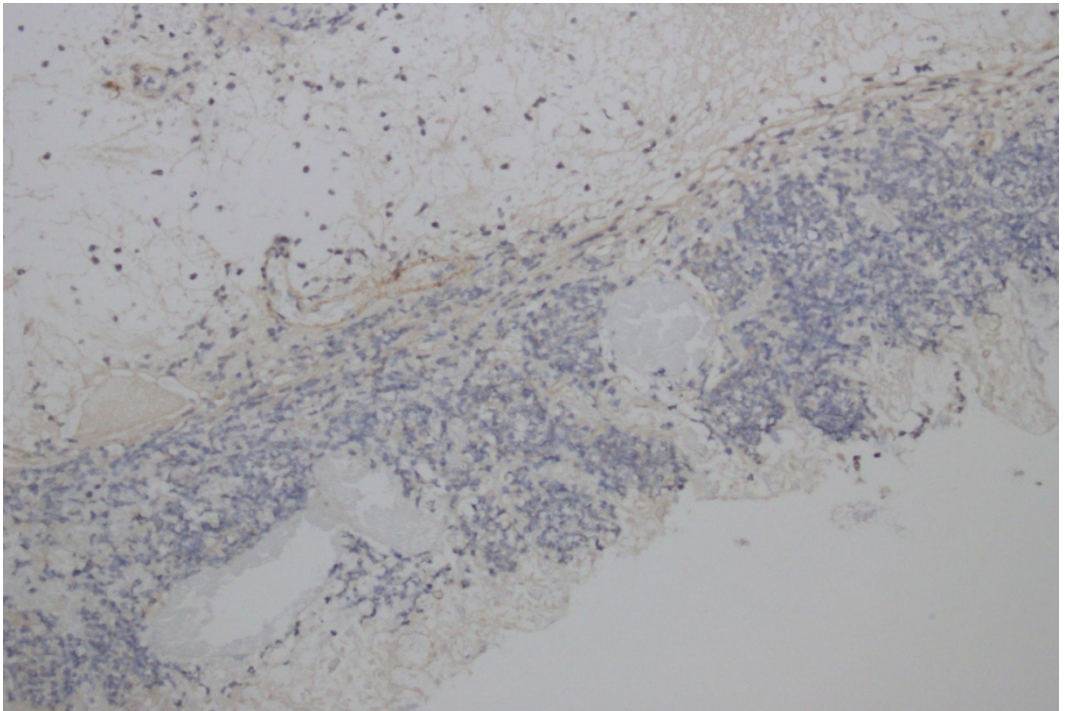
**Şekil 4.39.** Kontrol SNA.



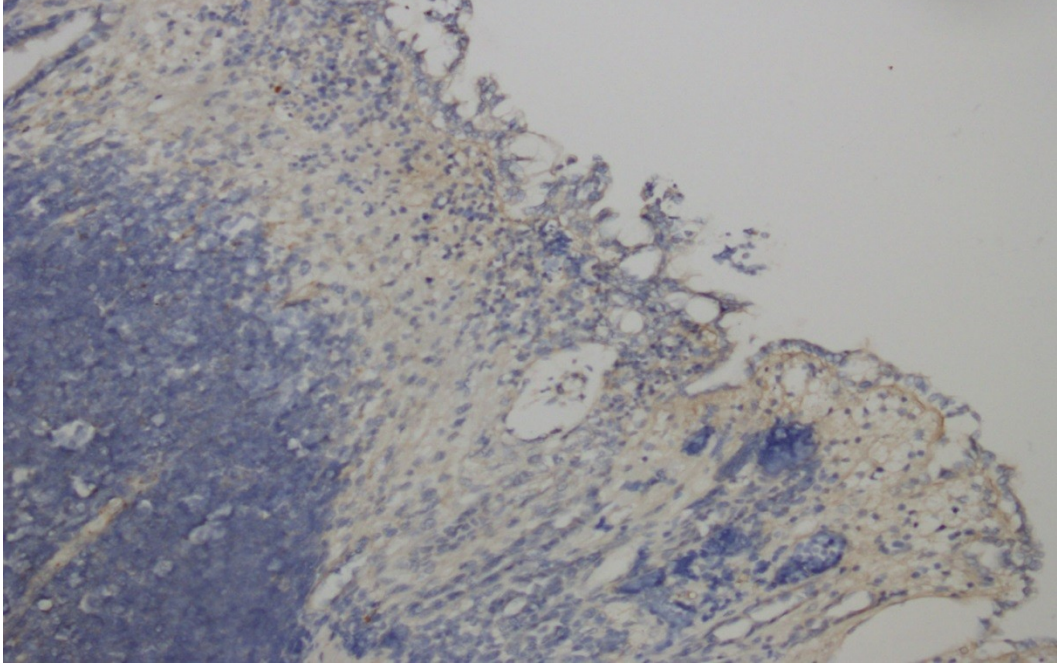
**Şekil 4.40.** Scutellarin SNA.



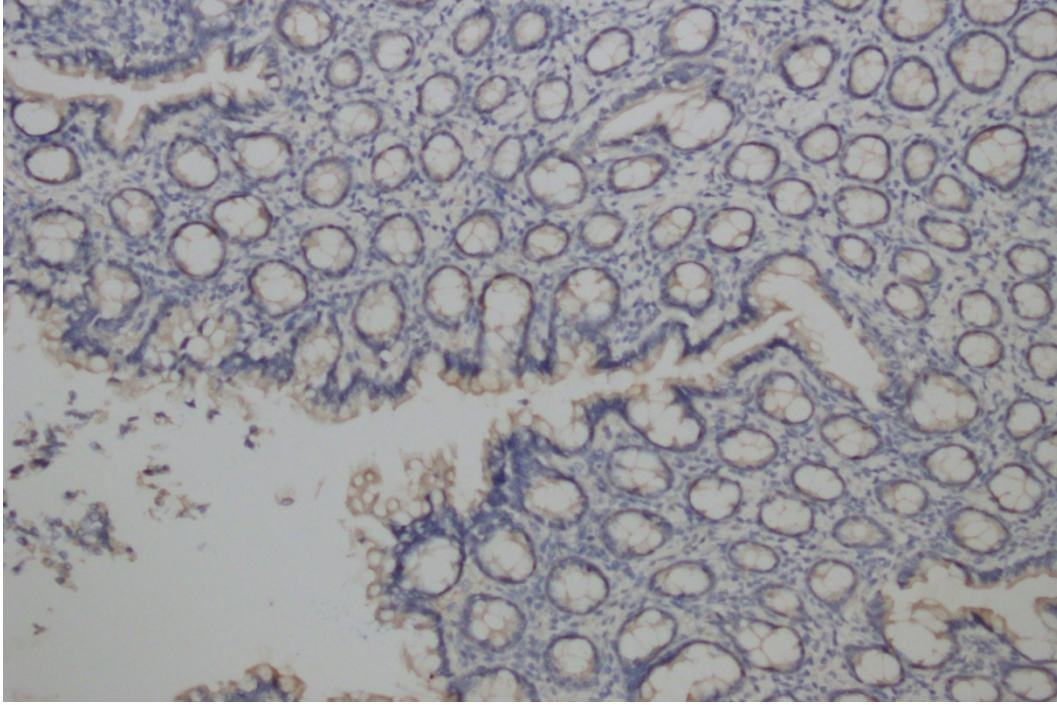
**Şekil 4.41.** Kolit WGA.



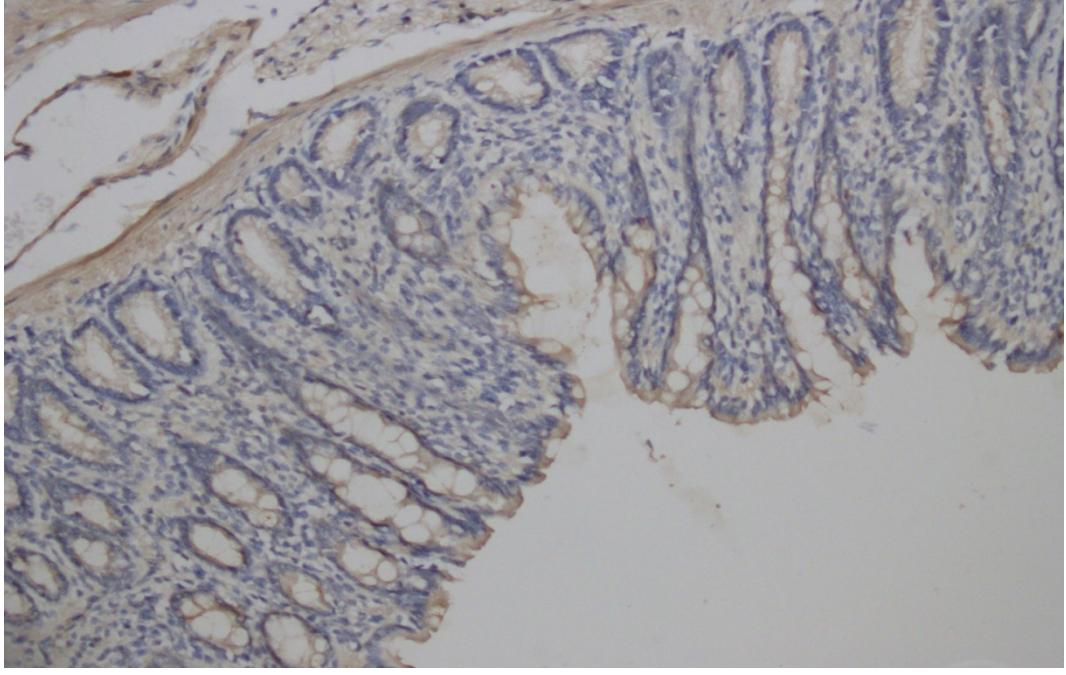
**Şekil 4.42.** Kolit+Scutellarin WGA.



**Şekil 4.43.** Kolit+Sülfasalazin WGA.



**Şekil 4.44.** Kontrol WGA.



**Şekil 4.45.** Scutellarin WGA.

## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, sindirim sisteminin kronik ve idyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıklarından biri olup ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve indetermine kolit olarak üç klinik forma sahiptir (Carter, 2004). Bu klinik formlardan biri olan ülseratif kolit, genelde kalın bağırsağın kolon ve rektum bölümlerini yangılaştırır (Nagib ve ark., 2013) vücudun tamamını etkisi altına alan, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan ve belirgin bir tedavisi olmayan bir hastalık çeşitidir (Ordás ve ark., 2012; Tsai ve ark., 2022). İBH kaynaklı hastalıklarda rektal kanamalar, dışkı kıvamında azalma ya da günde 3'ten fazla dışkılama, tenesmus, karın ağrıları, yorgunluk, ateş, dehidrasyon ve kilo kaybı gibi semptomlar görülebilir (Dubinsky ve ark., 2022). Ülseratif kolitin tekrarlayan ve düzelen bir seyir göstermesi tedavisinde sadece semptomların giderilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve komplikasyonların önlenmesine yönelik uygulamaları zorunlu hale getirmiştir (Gros ve Kaplan, 2023). Bu amaç doğrultusunda aminosalisilatlar, topikal ve sistemik steroidler, immün baskılayıcılar (Tsai ve ark., 2022), siklosporinler, anti-tümör nekrozis faktör terapisi, nikotin, antibiyotikler, probiyotikler, balık yağı, takrolimus (Garud ve Peppercorn, 2009) gibi yaklaşımların yanı sıra cerrahi tedavi de bir seçenek olarak düşünülebilir (Øresland ve ark., 2015).

Medikal tedavilerin yetersiz kaldığı birçok hastalık durumunda hastalar bitkisel tedavilere yönelirken, bilimadamları özellikle antitümöral, antiinflamatuvar, antioksidatif özelliklere sahip alternatif ürünlere daha fazla ilgi duymaya başlamıştır. Bu ürünlerden birisi olan scutellarin de özellikle papatya familyasına ait *Erigeron breviscapus*'ta bol miktarda bulunan bir flavoniddir (Chan ve ark., 2019). Scutellarin diyabetin neden olduğu karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının düzeltilmesinde, alkol kaynaklı beyin, kalp, karaciğer ve böbrek hasarlarının giderilmesinde, göz hastalıklarının tedavisinde (Xie ve ark., 2024), kan dolaşımının regülasyonu ve kan stazının çözülmesinde (Wu ve ark., 2021), kolit kaynaklı epitel dejenerasyonların önlenmesi ve rejenerasyonun artırılmasında, kolon kanser hücrelerinin apoptozunda, kolitle ilişkili kolorektal kanserlerde tedavi edici olarak kullanılabilir (Zeng ve ark., 2022). Hücre yüzeylerinde bulunan lektinler ise hücreler arası haberleşme,

hücre içi protein transportu, hücre farklılaşması, makrofajların fagositik aktivitelerinin başlatılması, vücut savunma sistemlerine katılım, damar endotel hücrelerinin inflamasyonu, virüslerin konak hücreye bağlanmasının engellenmesi gibi fonksiyonlara katılmaktadır (Harmankaya ve ark., 2014). Bu çalışmada da deneysel kolit oluşturulan ratlarda scutellarinin bazı lektinlerin (ECL, WGA, GSL 1, RCA, EEL, PSA, GNL, MAA ve SNA) ekspresyon ve lokalizasyonu üzerine etkileri histokimyasal olarak araştırılarak, scutellarinin lektin artışı ya da azalışıyla ilişkisi olup olmadığı belirlenmiştir.

Yapılan incelemeler sonucunda lektin immun reaksiyonların hem deney gruplarının hem de az da olsa kontrol grubundaki ratların kolon bağ dokularında pozitif reaksiyon verdiği saptanmıştır. Bundan başka, lektin ile yapılan boyamalarda deneysel kolit modelinde lektin boyanma yoğunluğunun hafif olarak arttığı kolit olan gruba scutellarin uygulanan grupta ise immunopozitif alan yoğunluğunun diğer gruplardakilere göre daha az olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulara göre scutellarinin kolit vakalarında lektin ekspresyon ve yoğunluğunu azalttığı söylenebilir.

N-asetillaktozaminle zenginleştirilmiş glikokonjugatlara olan afiniteleriyle karakterize edilen bir hayvansal lektin ailesi olan galektinler, doğuştan gelen ve edinsel bağışıklık tepkilerinin seyrini şekillendiren lektinlerdir. Mukozal inflamasyonun benzersiz özellikleri ve gastrointestinal sistem boyunca galektinlerin farklı ekspresyonu göz önüne alındığında, burada galektinlerin özellikle Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve çölyak hastalığının yanı sıra bağırsak inflamasyonunda önemli etkileri bulunduğu söylenebilir (Sundblad ve ark., 2018). Örneğin akut ve kronik TNBS kaynaklı kolitin fare modelinde, rekombinant Gal-1 ile tedavisinde hastalığın klinik, histopatolojik ve immünolojik belirtilerinde iyileşme olduğu belirlenmiştir. Bundan başka CD4+ T hücrelerinin apoptozunun arttığı, aktive edilmiş T hücrelerinin yüzdesinin azaldığı ve proinflamatuvar ve Th1 tipi sitokinlerin azaldığı da bildirilmiştir (Santucci ve ark., 2003). Bağırsak iltihaplanmalarında proinflamatuvar uyarıların Gal-1'in bağırsak epiteline bağlanmasını teşvik ederek bağırsak epitelinin inflamatuvar yanıtlardan koruduğu, proinflamatuvar sitokinlerin modülasyonu veya epitelyal kaynaklı antiinflamatuvar faktörlerin doğrudan uyarılması yoluyla Gal-1'in bağırsak iltihabının azalmasına aracılık ettiği söylenebilir (Muglia ve ark., 2016). Yapılan bir araştırmaya göre de çölyak hastalarında glutensiz diyetle



ilişkili anti-inflamatuar ve tolerojenik tepkiye eşlik eden Gal-1 seviyelerinde önemli bir artış meydana gelmiş, lektinin inflamasyonun çözülmesinde ve mukozal homeostazın restorasyonunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, anti-inflamatuar veya proinflamatuar yanıtların galektin ve bunların glikosile edilmiş ligandları vasıtasıyla fizyolojik ve patolojik ortamlarda bağırsak epitel hücrelerine yönelik bağışıklık sistemini regüle ettiği bildirilmiştir (Sundblad ve ark., 2018). Yangısal reaksiyonlar karşısında galaktinlerin dolaşım sisteminde artarak inflamatuvar reaksiyonlara karşı koruma sağladığı düşünülse de Morosi ve ark. (2021) kontrol grubu ile deney grupları arasında galaktin seviyelerinin önemli bir farklılık içermediğini belirlemişlerdir. Çalışmamızda da kolit grubunda artan lektinlerin yapılan boyamalarda immunopozitif reaksiyonların kontrol grubuna göre diğer gruplarda daha fazla olması hem kolitli gruplarda bağırsağın kendini koruma mekanizmasını artırdığı hem de kolite karşı uygulanan scutellarin ve sülfasalazinin de bazı lektinleri regüle ettiği düşünülebilir.

Kolonik makrofajların, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ana efektörleri olduğu kabul edilir ve bağırsak inflamasyonunun C tipi lektin reseptörleri yoluyla kontrolü son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Kolit sırasında miyeloid hücrelerdeki dektin-1 kaybının bağırsak iltihabını önlediği, mannoz reseptörü eksikliğinin ise onu şiddetlendirdiği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Rahabi ve ark., 2020). Kommensal bakteriler ve İBH etiyojisi bağlamında C tipi lektin reseptörleriyle ilgili yapılan bir araştırmada da nonintegrin homolog ilişkili 1'in proinflamatuar sitokinler IL-1b, TNF-a ve IL-6'nın seviyelerini azaltarak hastalık şiddetinde ve kolon hasarında azalmaya neden olduğu ve deneysel kolite duyarlılığı azalttığı belirlenmiştir (Saunders ve ark., 2010). Kolon veya rektumdaki inflamasyonun neden olduğu inflamatuvar bir bağırsak bozukluğu olan ülseratif kolitin nedenleri iyi bilinmese de bu hastalarda İntelektin-1'in artışının deneysel kolit şiddetindeki artışla paralellik gösterdiği bildirilmektedir (Schutt ve Yamasaki, 2023). Çalışmamızda da GSL 1 lektini hariç diğer lektinlerde kontrol grubuna göre hem kolitli gruplarda hem de kolite karşı uygulanan scutellarin ve sülfasalazin gruplarında lektinlerin immunopozitif reaksiyonların fazla olması literatürle tam anlamıyla benzer çalışma olmasada yakın çalışmalara paralellik göstermektedir.

Aksit ve ark. (2023), asetik asit kolit modelinde scutellarinin etkisini TNF- $\alpha$ , IL-6 ve NO inflamatuvar sitokinleri, oksidatif stres, MDA, SOD, TAS antioksidatif biyomarkerlerinin yanı sıra apoptotik hücre yoğunluğunu Bcl-2, Bax ve TUNEL boyamalarla belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada araştırmacılara göre scutellarin inflamatuvar hücre infiltrasyonlarını, mukozal ödemi, goblet hücre kayıplarını, konjesyonu önemli oranda düzeltmiştir (Aksit ve ark., 2023). Bundan başka scutellarinin proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği (Durmus ve ark., 2021), kolitli ratlarda azalan SOD ve TAS ile birlikte artan NO ve MDA düzeylerinin scutellarin uygulamasıyla regüle edildiği (Wang ve ark., 2011), özellikle SOD düzeylerinin arttığı da bildirilmektedir (Aksit ve ark., 2023). Bu çalışmada da kolitli gruplar ile tedavi grupları karşılaştırıldığında araştırmacılara paralel bulgular elde edilmiş, kolitli ratlara göre scutellarin uygulanan kolitli ratlarda lektin boyanma yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir.

Gabolde ve ark. (2001)'na göre virus ya da bakterileden kaynaklanan hepatotoksik hasar, immun yetersizlik, kistik siroz ile Mannoze Bağlayıcı Lektin (MBL) artışı arasında önemli bir ilişki söz konusudur. Bacigalupo ve ark. (2013)'na göre de Galektin 1, 3, 4, 8, 9 ile karaciğerde kronik inflamasyon ve fibrozis arasında bir bağlantı bulunmaktadır. Diğer yandan Danjoli (2015) yapmış olduğu yüksek lisans tez çalışmasında karbon tetraklorür uygulanan ratlarda lektin boyama yoğunluğunun arttığını, N Asetil Sistein uygulamasıyla ise lektin immunopozitif boyanma yoğunluğunda azaldığını bildirmiştir. Araştırmacıya göre N asetil sistein uygulaması lektinleri baskılayarak CCl<sub>4</sub>'ün zararlı etkilerini göstermesini azaltmıştır. Bu durumda literatüre göre bazı lektinler ile yangısal reaksiyonların artışı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmada da lektinlerin yara iyileşmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmamasına rağmen proliferatif etkili olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte HeLa hücrelerinde apoptotik ve nekrotik ölümü (Liu ve ark., 2008) aktive ederek akciğer kanser hücre hatlarında monnoz spesifik lektinlerin (Mehta ve ark., 2013) özellikle sitotoksik etki artışıyla kanserin geriletilmesine önemli katkı sunduğu bildirilmiştir (Kapoor ve ark., 2008). Bu durum özellikle oligosakkaritleri bağlama özelliğine sahip proliferatif etkili lektinden zengin bitkilerin kanser vakalarında dikkatli kullanılması gerektiğini de göstermiştir.

Çalışmamızda da kolitli gruplarda lektin pozitif alan yoğunluğunun kontrol ve diğer gruplara göre daha fazla olması literatürle uyumludur. Bundan başka scutellarin uygulanan kolitli ratlarda lektin yoğunluğunun azalması lektin immunnegatif alan artışıyla gösterildiğinden scutellarinin protektif bir kimyasal olduğu da söylenebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatür verilerine göre lektinlerin bağırsak mukozasının bütünlüğünün korunmasında, inflamasyonun önlenmesinde, immunmodülasyonunda önemli rolleri bulunmaktadır. Bu çalışmada da deneysel kolit oluşturulan ratlarda antioksidatif, antienflamatuvar, anti tümöral etkilere sahip scutellarinin ECL, WGA, GSL 1, RCA, EEL, PSA, GNL, MAA ve SNA lektinlerinin ekspresyon ve lokalizasyonu üzerine etkileri histokimyasal tekniklerle araştırılmıştır.

Yapılan değerlendirmelerde scutellarinin kolon mukozası ve bağ dokusunda lektin pozitif alanlar üzerine hafif bir etkisi olduğu tespit edilse de kontrol grubuna göre kolit grubunda genellikle daha yoğun immunopozitif reaksiyon oluşturduğu saptanmıştır. Scutellarin uygulanan kolitli ratlarda lektin yoğunluğunun diğer gruplara göre az olduğu, GSL 1 hariç diğer lektinlerin boyama yoğunluğunun kontrol gruplarına göre kolit grubunda arttığı tespit edilmiş ve literatüre katkı sağlanmıştır. Hücrelerin kolite bağlı hasardan kendilerini korumak için oligosakkarit ünitelerini arttırdığı belirlenmiştir.

Yapılacak bilimsel çalışmalarda scutellarinin artan dozlarına göre deneysel gruplar oluşturularak lektin boyanma yoğunluğunda değişimlere neden olup olmadığı ileriki çalışmalarda belirlenebilir.

## KAYNAKLAR

- Aksit, H., Aksit, D., Altun, E. (2023). Protective effects of scutellarin in experimental colitis in rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 98(6), 432-444, DOI:10.1080/10520295.2023.2224061.
- Andr'e, S., Kaltner, H., Manning, J.C., Murphy, P.V., Gabius, H.-J. (2015). Lectins: getting familiar with translators of the sugar code. *Molecules*, 20, 1788–1823.
- Ahmed, M. K., Bhowmik, S., Giteru, S. G., Zilani, M. N. H., Adadi, P., Islam, S. S., Kanwugu, O. N., Haq, M., Ahmed, F., Ng, C. C. W., Chan, Y. S., Asadujjaman, M., Chan, G. H. H., Naude, R., Bekhit, A. E. A., Ng, T. B., & Wong, J. H. (2022). An Update of Lectins from Marine Organisms: Characterization, Extraction Methodology, and Potential Biofunctional Applications. *Marine drugs*, 20(7), 430. <https://doi.org/10.3390/md20070430>.
- Bacigalupo, M.L., Manzi, M., Rabinovich, G.A., Troncoso, M.F. (2013). Hierarchical and selective roles of galectins in hepatocarcinogenesis, liver fibrosis and inflammation of hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterology*, 19(47), 8831-8849.
- Bing, X. (2018). Decreased Breg/Th17 ratio improved the prognosis of patients with ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 1, 1-8.
- Carter, M. J., Lobo, A. J., Travis, S. P. (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 53 (Suppl 5), 1-16.
- Chan, J.Y., Tan, B. K. H., Lee, S.C. (2009). Scutellarin sensitizes drug-evoked colon cancer cell apoptosis through enhanced caspase-6 activation. *Anticancer Research*, 29, 3043-3048.
- Chang, J. T. (2020). Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 383(27), 2652-2664. doi:10.1056/NEJMra2002697.
- Chen, H. L., Jia, W. J., Li, H. E., Han, H., Li, F., Zhang, X. L., Li, J. J., Yuan, Y., & Wu, C. Y. (2020). Scutellarin Exerts Anti-Inflammatory Effects in Activated Microglia/Brain Macrophage in Cerebral Ischemia and in Activated BV-2 Microglia Through Regulation of MAPKs Signaling Pathway. *Neuromolecular medicine*, 22(2), 264–277. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08582-2>.
- Crohn's & Colitis UK (2019). Ulcerative colitis, Your Guides.
- Cromer, W.E., Mathis, J.M., Granger, D.N., Chaitanya, G.V., Alexander, J.S. (2011). Role of endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 17(5), 578-593.
- Dağlı, Ü. (2014). *İnflamatuvar bağırsak hastalığı; inflamatuvar bağırsak hastalıklarının epidemiyolojisi ve risk faktörleri*. Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları.
- Danjolli, D. (2015). Deneysel karaciğer intoksikasyonunda n asetil sisteinin karaciğerdeki bazı lektinlerin ekspresyonu ve lokalizasyonu üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Danjolli, D. ve Aksit, H. (2016). Effects of N acetylcysteine on expression and localization of some lectins in the liver of experimental hepatic intoxication. *Van Vet J*, 27(1), 11-16.
- De Simone, B., Davies, J., Chouillard, E., Di Saverio, S., Hoentjen, F., Tarasconi, A., Sartelli, M., Biffi, W. L., Ansaloni, L., Coccolini, F., Chiarugi, M., De'Angelis, N., Moore, E. E., Kluger, Y., Abu-Zidan, F., Sakakushev, B., Coimbra, R., Celentano, V., Wani, I., Pintar, T., ... Catena, F. (2021). WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. World journal of emergency surgery: *WJES*, 16(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00362-3>.

- Dubinsky, M. C., Panaccione, R., Lewis, J. D., Sands, B. E., Hibi, T., Lee, S. D., Naegeli, A. N., Shan, M., Green, L. A., Morris, N., Arora, V., Bleakman, A. P., Belin, R., & Travis, S. (2022). Impact of Bowel Urgency on Quality of Life and Clinical Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis. *Crohn's & colitis* 360, 4(3), otac016. <https://doi.org/10.1093/crocol/otac016>.
- Durmus, A., Durmus, I., Bender, O., & Karatepe, O. (2021). The effect of *Hericium erinaceum* on the prevention of chemically induced experimental colitis in rats. *The Korean journal of internal medicine*, 36(Suppl 1), S44–S52. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.050>.
- Ek, R. O., Serter, M., Ergin, K., Cecen, S., Unsal, C., Yildiz, Y., & Bilgin, M. D. (2014). Protective effects of citicoline on TNBS-induced experimental colitis in rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(4), 989–997.
- Farrell, R.J. and Peppercorn, M.A. (2002). Ulcerative colitis. *Lancet*, 359, 331-340.
- Feng, Y., Zhang, S., Tu, J., Cao, Z., Pan, Y., Shang, B., Liu, R., Bao, M., Guo, P., & Zhou, Q. (2012). Novel function of scutellarin in inhibiting cell proliferation and inducing cell apoptosis of human Burkitt lymphoma Namalwa cells. *Leukemia & lymphoma*, 53(12), 2456–2464. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.693177>.
- Gabolde, M., Hubert, D., Guilloud-Bataille, M., Lenaerts, C., Feingold, J., Besmond, C. (2001). The mannose binding lectin gene influences the severity of chronic liver disease in cystic fibrosis. *J Med Genet*, 38, 310–311.
- Garud, S. and Peppercorn, M.A. (2009). Ulcerative colitis: current treatment strategies and future prospects. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2(2), 99–108.
- Geier, M. S., Smith, C. L., Butler, R. N., & Howarth, G. S. (2009). Small-intestinal manifestations of dextran sulfate sodium consumption in rats and assessment of the effects of *Lactobacillus fermentum* BR11. *Digestive diseases and sciences*, 54(6), 1222–1228. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0495-4>.
- George, S., Oh, Y., Lindblom, S., Vilain, S., Rosa, A. J., Francis, D. H., Brözel, V. S., & Kaushik, R. S. (2007). Lectin binding profile of the small intestine of five-week-old pigs in response to the use of chlortetracycline as a growth promotant and under gnotobiotic conditions. *Journal of animal science*, 85(7), 1640–1650. <https://doi.org/10.2527/jas.2006-662>.
- Goldman, L., Schafer, A. I. (2016). Inflammatory bowel disease. In L. Goldman and A.I. Schafer (Eds), *Goldman's Cecil medicine* (pp. 935-943), Elsevier/Saunders.
- Gros, B., Kaplan, G. G. (2023). Ulcerative colitis in adults, a review (Reprinted), *JAMA*, 330(10), 951-965.
- Goyal, N., Rana, A., Ahlawat, A., Bijjem, K. R. V, Kumar, P. (2014). Animal models of inflammatory bowel disease: a review. *Inflammopharmacology*, 22, 219-233.
- Hanauer, S. B. (2006). Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 212(1), 3-9.
- Harbord, M., Annesse, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K. M., Burisch, J., De Vos, M., De Vries, A. M., Dick, A. D., Juillerat, P., Karlsen, T. H., Koutroubakis, I., Lakatos, P. L., Orchard, T., Papay, P., Raine, T., Reinshagen, M., Thaci, D., Tilg, H., ... European Crohn's and Colitis Organisation (2016). The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 10(3), 239–254. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>.
- Harmankaya, A., Özcan, A., Harmankaya, S. (2014). Lektinler ve glikobilimlerdeki önemi. *Kafkas Üniv Fen Bil Enst Derg* 7(1,2),1-14.
- Hildebrand, H., Karlberg, J., Kristiansson, B. (1994). Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 18(2), 165-173.

- Hou, L., Chen, L., Fang, L. (2017). Scutellarin inhibits proliferation, invasion, and tumorigenicity in human breast cancer cells by regulating Hippo-YAP signaling pathway. *Med Sci Monit*, 23, 5130–6.
- Jurjus, A. R., Khoury, N.N., Reimund, J-M. (2004). Animal models of inflammatory bowel disease. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 50, 81-92.
- Kaplan, G.G. and Ng, S.C. (2017). Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 152(2),313-321.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.020.
- Kapoor, S., Marvaha, R., Majumdar, S., Ghosh, S. (2008). Apoptosis induction by Maackia amurensis agglutinin in childhood acute lymphoblastic leukemic cells, *Leukemia Research*, 32(4), 559-567.
- Kilic, Y., Kamal, S., Jaffar, F., Sriranganathan, D., Quraishi, M. N., & Segal, J. P. (2024). Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 30(2), 230–239.
- Kiliç, Z. M., Tunç, B., Ayaz, S., Filik, L., Aktaş, S., Parlak, E., & Ulker, A. (2004). Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. *The Turkish journal of gastroenterology: The official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 15(4), 238–242.
- Kim, D.H. and Cheon, J.H. (2017). Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune network*, 17(1), 25-40.
- Lewis, A.L., Kohler, J.J., Aebi, M. (2022). Microbial lectins: Hemagglutinins, adhesins, and toxins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. (Editors). *Essentials of glycobiology* [Internet]. 4th edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; Chapter 37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579924/> doi: 10.1101/glycobiology.4e.37.
- Liao, R., Liu, Y., Lv, P., Wu, D., Xu, M., and Zheng, X. (2020). Cyclodextrin pendant polymer as an efficient drug carrier for scutellarin. *Drug Deliv*. 27, 1741–1749. doi:10.1080/10717544.2020.1856223.
- Liu, Z., Liu, B., Zhang, Z.T., Zhou, T.T., Bian, H.J., Min, M.W., Liu, Y.H., Chen, J., Bao, J.K. (2008). A mannose-binding lectin from Sophora flavescens induces apoptosis in HeLa cells, *International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 15(10), 867-875.
- Marva, AAI., Walaa, ME., Hanan, AE. (2019). Role of Scutellarin in ameliorating lung injury in a rat model of bilateral hind limb ischemia-reperfusion. *Anat Rec*. 302:2070-2081. doi: 10.1002/ar.24175.
- Mazalovska, M., Kouokam, J. C. (2020). Plant-derived lectins as potential cancer therapeutics and diagnostic tools. *Hindawi BioMed Research International*, ID 1631394, 13 pages, <https://doi.org/10.1155/2020/1631394>.
- Mizoguchi, A. (2012). Animal models of inflammatory bowel disease. *Progress in molecular biology and translational science*, 105, 263–320. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394596-9.00009-3>.
- Mehta, S., Chhetra, R., Srinivasan, R., Sharma S.C., Behera, D., Ghosh, S. (2013). Potential importance of Maackia amurensis agglutinin in non-small cell lung cancer, *Biological Chemistry*, <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0279>.
- Morosi, L. G., Cutine, A. M., Cagnoni, A. J., Manselle-Cocco, M. N., Croci, D. O., Merlo, J. P., Morales, R. M., May, M., Pérez-Sáez, J. M., Girotti, M. R., Méndez-Huergo, S. P., Pucci, B., Gil, A. H., Huernos, S. P., Docena, G. H., Sambuelli, A. M., Toscano, M. A., Rabinovich, G. A., & Mariño, K. V. (2021). Control of intestinal inflammation by glycosylation-dependent lectin-driven immunoregulatory circuits. *Science advances*, 7(25), eabf8630. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8630>.

- Muglia, C. I., Gobbi, R. P., Smaldini, P., Delgado, M. L., Candia, M., Zanuzzi, C., Sambuelli, A., Rocca, A., Toscano, M. A., Rabinovich, G. A., & Docena, G. H. (2016). Inflammation Controls Sensitivity of Human and Mouse Intestinal Epithelial Cells to Galectin-1. *Journal of cellular physiology*, 231(7), 1575–1585. <https://doi.org/10.1002/jcp.25249>.
- Nagib, M. M., Tadros, M. G., ElSayed, M. I., & Khalifa, A. E. (2013). Anti-inflammatory and anti-oxidant activities of olmesartan medoxomil ameliorate experimental colitis in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 271(1), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.04.026>.
- Naithani, S., Komath, S. S., Nonomura, A., & Govindjee, G. (2021). Plant lectins and their many roles: Carbohydrate-binding and beyond. *Journal of plant physiology*, 266, 153531. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2021.153531>.
- Nak, S.G. (2009). Ülseratif kolitin klinik özellikleri, doğal seyir ve komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel sayısı* 2(1), 13-21.
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- Øresland, T., Bemelman, W. A., Sampietro, G. M., Spinelli, A., Windsor, A., Ferrante, M., Marteau, P., Zmora, O., Kotze, P. G., Espin-Basany, E., Turet, E., Sica, G., Panis, Y., Faerden, A. E., Biancone, L., Angriman, I., Serclova, Z., de Buck van Overstraeten, A., Gionchetti, P., Stassen, L., ... European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2015). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, 9(1), 4–25. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.012>.
- Ordas, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D.C., Sandborn, W.J. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet* 380, 1606-1619.
- Öztabak, K.Ö. (2005). Lektinler ve viscum album aglutinin (VAA)'nın antikarsinojen etkileri. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 2(1), 55-59.
- Park, S.Y., Ku, S.K., Lee, E.S., Kim, J.A. (2012). 1,3-Diphenylpropenone ameliorates TNBS-induced rat colitis through suppression of NF-κB activation and IL-8 induction. *Chem Biol Interact* 196, 39-49.
- Plochmann, K., Korte, G., Koutsilieri, E., Richling, E., Riederer, P., Rethwilm, A., Schreier, P., & Scheller, C. (2007). Structure-activity relationships of flavonoid-induced cytotoxicity on human leukemia cells. *Archives of biochemistry and biophysics*, 460(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.02.003>.
- Podolsky, D.K. (2002). Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.*, 347, 417-429.
- Pricolo, V. E., Madhere, S. M., Finkelstein, S. D., & Reichner, J. S. (1996). Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production. *The Journal of surgical research*, 66(1), 6–11. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0364>.
- Rahabi, M., Jacquemin, G., Prat, M., Meunier, E., AlaEddine, M., Bertrand, B., Lefèvre, L., Benmoussa, K., Batigne, P., Aubouy, A., Auwerx, J., Kirzin, S., Bonnet, D., Danjoux, M., Pipy, B., Alric, L., Authier, H., & Coste, A. (2020). Divergent Roles for Macrophage C-type Lectin Receptors, Dectin-1 and Mannose Receptors, in the Intestinal Inflammatory Response. *Cell reports*, 30(13), 4386–4398.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.018>.
- Randhawa, P. K., Singh, K., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 18(4), 279–288. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.279>.



- Reingold, L., Rahal, K., Schmiedlin-Ren, P., Rittershaus, A. C., Bender, D., Owens, S. R., Adler, J., & Zimmermann, E. M. (2013). Development of a peptidoglycan-polysaccharide murine model of Crohn's disease: effect of genetic background. *Inflammatory bowel diseases*, *19*(6), 1238–1244. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828132b4>.
- Santucci, L., Fiorucci, S., Rubinstein, N., Mencarelli, A., Palazzetti, B., Federici, B., Rabinovich, G. A., & Morelli, A. (2003). Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology*, *124*(5), 1381–1394. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00267-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00267-1).
- Saunders, S. P., Barlow, J. L., Walsh, C. M., Bellsoi, A., Smith, P., McKenzie, A. N., & Fallon, P. G. (2010). C-type lectin SIGN-R1 has a role in experimental colitis and responsiveness to lipopolysaccharide. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *184*(5), 2627–2637. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901970>.
- Scillitani, G., Zizza, S., Liquori, G. E., & Ferri, D. (2007). Lectin histochemistry of gastrointestinal glycoconjugates in the greater horseshoe bat, *Rhinolophus ferrumequinum* (Schreber, 1774). *Acta histochemica*, *109*(5), 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2007.02.010>.
- Schutt, C. R. and Yamasaki, S. (2023). Lectin recruits pathogenic bugs. *J. Exp. Med.* *220*(1), e20221732.
- Soliman, NA., Keshk, WA., Rizk, FH., Ibrahim, MA. (2019). The possible ameliorative effect of simvastatin versus sulfasalazine on acetic acid induced ulcerative colitis in adult rats. *Chemico-Biol Interac.* *298*, 57–65. doi: 10.1016/j.cbi.2018.11.002.
- Sundblad, V., Quintar, A. A., Morosi, L. G., Niveloni, S. I., Cabanne, A., Smecuol, E., Mauriño, E., Mariño, K. V., Bai, J. C., Maldonado, C. A., & Rabinovich, G. A. (2018). Galectins in Intestinal Inflammation: Galectin-1 Expression Delineates Response to Treatment in Celiac Disease Patients. *Frontiers in immunology*, *9*, 379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00379>.
- Strober, W., Fuss, I.J. (2011). Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* *140*(6), 1756-1767.
- Şener, B., Deliorman, D., Ergun, F. (1996). Lektinler. *FABAD J. Pharm. Sci.*, *21*, 17-27.
- Tsai, L., Nguyen, N. H., Ma, C., Prokop, L. J., Sandborn, W. J., & Singh, S. (2022). Systematic Review and Meta-Analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-Based Cohort Studies. *Digestive diseases and sciences*, *67*(6), 2451–2461. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07200-1>.
- Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, *389*(10080), 1756–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2).
- Wang, S., Wang, H., Guo, H., Kang, L., Gao, X., & Hu, L. (2011). Neuroprotection of Scutellarin is mediated by inhibition of microglial inflammatory activation. *Neuroscience*, *185*, 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.005>.
- Wu, R., Liang, Y., Xu, M., Fu, K., Zhang, Y., Wu, L., & Wang, Z. (2021). Advances in Chemical Constituents, Clinical Applications, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology of *Erigeron breviscapus*. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 656335. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.656335>.
- Xia, L. (2016). Research progress on the chemical constituents and preparations of dengzhanxixin. *China Pharm.* *27*(1), 111–113. doi:10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.36.
- Xie, Y., Sun, G., Tao, Y., Zhang, W., Yang, S., Zhang, L., Lu, Y., & Du, G. (2024). Current advances on the therapeutic potential of scutellarin: an updated review. *Natural products and bioprospecting*, *14*(1), 20. <https://doi.org/10.1007/s13659-024-00441-3>.

- Xu, H., & Zhang, S. (2013). Scutellarin-induced apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via a STAT3 pathway. *Phytotherapy research: PTR*, 27(10), 1524–1528. <https://doi.org/10.1002/ptr.4892>.
- Yang, C., Zhao, Q., Yang, S., Wang, L., Xu, X., Li, L., & Al-Jamal, W. T. (2022). Intravenous Administration of Scutellarin Nanoparticles Augments the Protective Effect against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Molecular pharmaceuticals*, 19(5), 1410–1421. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00942>.
- Yau, T., Dan, X., Ng, C. C., & Ng, T. B. (2015). Lectins with potential for anti-cancer therapy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(3), 3791–3810. <https://doi.org/10.3390/molecules20033791>.
- Yücesoy, M. (2005). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında etiyoloji ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri İç Hast Gastroenterohep* 1(34), 4-9.
- Zeng, S., Tan, L., Sun, Q., Chen, L., Zhao, H., Liu, M., Yang, H., Ren, S., Ming, T., Tang, S., Tao, Q., Meng, X., & Xu, H. (2022). Suppression of colitis-associated colorectal cancer by scutellarin through inhibiting Hedgehog signaling pathway activity. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 98, 153972. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.153972>.
- Zorlu, S., Gün, H., Demirbağ, E., Çınar, K. (2013). Sığır jejunum mukozasındaki bazı glikokonjugatların lektin histokimyasal karakterizasyonu. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(2), 73 – 75.

## ÖZGEÇMİŞ

<b>Kişisel Bilgiler</b>	
<b>Adı Soyadı</b>	Onur YILDIZ
<b>Eğitim</b>	
<b>Lise</b>	SARIGÖL ŞEHİT ESİN AKAY ÇPL
<b>Lisans</b>	ADÜ VETERİNER FAKÜLTESİ
<b>Yüksek Lisans</b>	ADÜ VETERİNER FAKÜLTESİ
<b>Doktora</b>	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı
<b>Yabancı Dil Bilgisi</b>	
<b>İngilizce</b>	
<b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b>	
<b>Kuruluş Adı</b>	

## EKLER

### EK.1. Etik Kurul Kararı

T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Yeri: Denev Hayvanları Üretim Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi Toplantı Salonu  
Toplantı Tarihi: 24 Haziran 2021  
Toplantı Saati: 13:00  
Toplantı Sayısı: 2021/6


Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 24 Haziran 2021 tarihinde Başkan Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkanlığında toplandı.

**KARAR :2**

Doç. Dr. Hasan AKŞİT'in, "*Deneysel Kolit Oluşturulan Ratlarda Scutellarinin Bazı Lektinlerin Ekspresyonu ve Lokalizasyonu Üzerine Etkilerinin Araştırılması*" isimli projesinin görüşülmesine geçildi.

Görüşme Sonunda; proje dosyasının Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 8.Maddesi, 8. Fıkrası'nın (k) bendi kapsamında HADYEK iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ÜYELERİ  
(İMZA)



**ASLI GİBİDİR**

Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ  
BAŞKAN

2

## EK.2. BAP 2022/025 no'lu Proje



PROJE NO: 2022/025

**MADDE 1:** Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen 2022/025 no' lu, "DeneySEL Kollit Oluşturulan Ratlarda Scutellarinin Bazı Lektinlerin Ekspresyonu ve Lokalizasyonu Üzerine Etkilerinin Araştırılması" isimli projenin, Bilimsel Araştırma Projeler Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Balıkesir Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Cevdet AVCIKURT ile proje yürütücüsü Doç. Dr. Hasan AKŞİT arasında aşağıda belirlenen koşullarla işbu sözleşme imzalanmıştır.

**MADDE 2:** Proje yürütücüsü, projenin Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi ve bu sözleşme hükümlerinde öngörülen amaç, kapsam, süre ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi ve sonuçlandırılmasından sorumludur.

**MADDE 3:** Desteklenmesi kabul edilen projenin amaç, kapsam, süre, program, yardımcı araştırmacılar ve bütçesinde yapılacak değişiklikler, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun kararıyla mümkündür.

**MADDE 4:** Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında alınan demirbaşlar bölümü ayrıntı mutemetlerine zimmetlidir. Adı geçen demirbaş ürününün proje bitim tarihinden itibaren 1 (bir) ay içerisinde iade edilmesinden proje yürütücüsü sorumlu olup, iade işleminin belirlenen süre içerisinde yapılmamasının sonucunda proje yürütücüsü ürün bedelini karşılayacağını kabul eder.

**MADDE 5:** Proje yürütücüsü, aşağıdaki tarihlerde ara ve sonuç raporlarını istenilmeden teslim etmek zorundadır :

- 1.Ara Rapor - 10-05-2022 - 09-11-2022
- 2.Ara Rapor - 10-11-2022 - 09-05-2023
- 3.Ara Rapor - 10-05-2023 - 09-11-2023
- 4.Ara Rapor - 10-11-2023 - 09-05-2024
- Sonuç Raporu - 10-05-2024 - 09-11-2024

Ayrıca istenildiğinde proje ile ilgili ayrıntılı bilgileri ve kayıtları Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna vermekle yükümlüdür. Ara Raporlarının, kabul edilebilir mazeret bildirmeksizin bu sözleşme ile belirlenen tarihlerde teslim edilmemesi halinde proje yürütücüsüne ödeme yapılmaz bu durumda Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu projeyi iptal edebileceği gibi proje yürütücüsünün değiştirilmesine de karar verebilir.

Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen projeler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun ve / veya bu komisyonun belirleyeceği proje izleyicileri tarafından yerinde incelenebilir; proje yürütücüsü izleyicilere istenilen her türlü belgeyi vermekle yükümlüdür.

**MADDE 6:** Proje yürütücüsü, sonuçlanan projenin tüm yönlerini ve sonuçlarını kapsayan Kesin raporunu sözleşme tarihinin sona ermesinden itibaren dört ay içinde Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nce hazırlanmış olan "Kesin Raporu" formatına uygun olarak Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine vermekle yükümlüdür. Kesin Raporun kabul edilen sürede sunulmaması veya kabul edilebilir bir mazeret bildirilmemesi halinde proje iptal edilir.

Bilimsel Araştırmalar ciltlenmiş olarak sunulan "Kesin Raporu" Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından incelendikten sonra kabul edilebilir veya gerekli düzeltmelerin yapılması istenebilir. Yapılan değişikliklerden sonra Kesin Raporu yeniden değerlendirilir. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından Kesin Raporunda yapılması istenilen değişiklikler için tanınan süre azami proje süresinin kullanılmış olması halinde 2 ayı geçemez.

**MADDE 7:** Proje yürütücüsünün gerçekçi gerekçeler sunması koşuluyla, projeye en fazla toplam bütçesinin %50'si kadar ek ödenek ve / veya 1 yıla kadar ek süre verilmesi konusu Komisyon tarafından değerlendirilebilir.

**MADDE 8:** Proje yürütücüsü, tamamlanan proje ile ilgili veri, kayıt ve dokümanları en az 10 yıl saklamak zorundadır.

**MADDE 9:** Proje yürütücüsü, proje ile ilgili verileri ve bulguları, yayınladığı her türlü yazı, makale ve sunduğu bildirimlerde "Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmiştir." ibaresini belirtmek zorundadır.

**MADDE 10:** Proje ile ilgili çalışmaların sürdürülmesinde, işyeri ve proje personeli yönünden çalışmanın gerektirdiği her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından proje yürütücüsü sorumludur.

**MADDE 11:** Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunca desteklenmek suretiyle ele alınan bu projenin sonucunda 17.7.1963 tarih ve 278 sayılı Kanununun 2/a maddesine göre bir iktisadi meydana gelirse bu iktisadi kanununun 21. maddesi uyarınca Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonuna ait olacaktır. Ancak Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunun bu iktisadi dolaylı usulüne uygun olarak istisnai edeceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'u iktisadi yapan veya yapanlara verilecektir.

**MADDE 12-** Proje'den elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Balıkesir Üniversitesi'ne aittir.

**MADDE 13-** Proje kapsamında alınan araç-gereç vb. Üniversitemiz Öğretim Elemanlarının kullanımına açıktır.

**MADDE 14-** Bu sözleşme ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve ödeme planı bilimsel araştırma projeleri ödeneklerinin nakit akışında meydana gelebilecek kısıntıların neden olacağı aksamalar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bu nedenle taraflar sorumlu tutulamazlar.

**MADDE 15-** Lisansüstü Öğrenim Araştırma projelerinden tez basımı dışında, bir (1) yıl içinde yayın yapılmadığı takdirde, tez yürütücüsü tezi yaparında adının geçmesi koşuluyla tezdən yayın hazırlamak hakkına da sahiptir.

**MADDE 16-** Projeler kapsamında alınan makine ve teçhizat için ayrıca oda, derslik, laboratuvar vb. gibi yerler talep edilmeyecektir.

**MADDE 17-** Projeyi desteklemek amacıyla Balıkesir Üniversitesi tarafından 2022 yılı için; **Diğer Tüketim Mal ve Malzemesi Alımları** : 35.985,00 TL, olmak üzere toplamda **35.985,00 TL** ödenek sağlanacaktır.

**MADDE 18-** .../.../2020 tarihinde taraflarca imzalanan bu sözleşmenin yürürlük süresi 24 aydır. Proje yürütücüsüne ek süre verilmesi halinde bu sözleşme ek sürede de geçerli olup, ayrı bir sözleşme imzalanmaz.

**MADDE 19-** Proje kapsamındaki yazışmalar, ara rapor, sonuç raporu, harcama işlemleri ve takibinde tüm sorumluluk proje yürütücüsüne ait olup, bu işlemlerden doğabilecek hata ve zararlar proje yürütücüsü tarafından karşılanır.

**MADDE 20-** Sözleşme giderleri Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ödenir.

**MADDE 21-** Anlaşmazlık halinde yetkili merci Balıkesir Mahkeme ve İcra Daireleridir.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
adına  
**Prof. Dr. Cevdet AVCIKURT**  
Rektör Yardımcısı

**PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ**  
**Doç. Dr. Hasan AKŞİT**  
Öğretim Üyesi



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası  
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62  
sagbilen@balikesir.edu.tr  
<http://www.balikesir.edu.tr>

