

Ratlarda Kaplıca Suyu ve Kaplıca Suyu ile Birlikte C Vitamininin Uzun Süre Tüketilmesinin Oksidan Antioksidan Denge ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Belirlenmesi

Cahide ÇEVİK^{1*}, Abdullah ERYAVUZ², Elmas ULUTAŞ², İsmail KÜÇÜKKURT³, Aziz BÜLBÜL², Hasan Hüseyin DEMİREL⁴, Nihal TAŞKIRAN⁵, Recep ASLAN²

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Afyonkarahisar

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

⁴ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

⁵ Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Yüksek Okulu, Aydın

ÖZET

Afyonkarahisar ili kaplıca suları bakımından zengin bir coğrafyada bulunması nedeniyle, yoğun bir kaplıca turizmi mevcuttur. Bu bölgedeki termal sular, yerel halk ve turist olarak gelen kişiler tarafından özellikle banyo ve içme kürü amaçlı kullanılmaktadır. Çalışmamız içme kürü uygulamasına yönelik olduğundan, içme kürü uygulamasında halk tarafından bilinen ve en çok kullanılan su kaynağından alınan suyun tüketilmesinin antioksidan göstergeler, biyokimyasal parametreler ve böbrek dokusu üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda ratlara 30 gün süreyle kaplıca suyu, C vitamini eklenmiş kaplıca suyu, şebeke suyu, C vitamini eklenmiş şebeke suyu verilmiş ve 30 günün sonunda kan ve doku örnekleri alınmıştır. Çalışmamızda C vitamini güçlü bir antioksidan etki göstererek, C vitamini eklenen hem normal şebeke suyu hem de termal nitelikli su verilen gruplarda AST (Aspartat amino transaminaz) düzeyini düşürdüğü gözlemlendi. Kullanılan su kaynağının, AST düzeyini arttırıcı bir etkisi olduğu söylenebilir. Bu termal nitelikteki su tek başına verildiğinde böbrek fonksiyon göstergeleri olan üre, BUN, kreatinin değerlerini değiştirici bir etki göstermemiştir. Ancak C vitamini verilen gruplarda üre, BUN, ve kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamda bir düşüş gözlemlenmiştir. C vitamininin kaplıca suyuna göre daha etkili bir destek sağladığı düşünülebilir. Grupların histopatolojik veri değerlendirmesinde kaplıca suyu içirilen grupta renal alanda bowman kapsülü ile glomerül arasındaki açıklığın arttığı görülmektedir. Sonuç olarak, kaplıca suyu olarak kullandığımız termal nitelikteki suyun kalp dokusunda oksidatif ve dokusal hasara yol açabileceği, içme küründen beklenen antioksidan ve onarıcı etkileri göstermeyebileceği kanaatine varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: C vitamini, İçme Kürü, Kaplıca Suyu, SPA, Termal Tedavi

•••

Determination of Influences of Long Time Consumption of Thermal Water and Thermal Water With Vitamin C for Oxidant-Antioxidant Balance and Some Biochemical Parameters in Rats

SUMMARY

Thermal water tourism is intense in Afonkarahisar province where is in a geographical zone rich for thermal water sources. Thermal water in this zone is used for mainly bath and drinking cure by the local people and tourists. Because this study is an implementation of drinking cure, effects of antioxidant indicators, biochemical parameters and renal tissue were investigated for most widely consumed thermal water by the people. Thermal water, vitamin C added thermal water, tap water and vitamin C added tap water were given to the rats during 30 days. Tissue and blood samples were taken at the end of 30 days. Our study showed that vitamin C is a strong antioxidant effect. Decrease in AST (aspartate amino transaminase) levels were observed in Vitamin C groups. Used water resources can be said that additive effect on the level of AST. On urea, BUN and creatinin levels which are indicators of renal function observed no effect in only thermal water given group. However, levels of Urea, BUN and Creatinine in vitamin C given groups observed statistically significant decrease. It can be said that Vitamin C is more supportive than thermal water. In histopathologic examination of the groups has been identified increased expansion between Bowman's space and glomerul in the thermal water given group. Because, in this region, the thermal water is primarily used for dropping kidney As a result, the use of the thermal water may lead to oxidative and tissular damage in heart tissue. The thermal water as drinking cure may not indicate expected anti-oxidants and restorative effects.

KEY WORDS: Vitamin C, Thermal Drinking Cure, Thermal Water, SPA, Thermal Treatment

✉ **Corresponding author:** Cahide ÇEVİK, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Ali Çetinkaya Kampüsü, Tel: +90 (505) 518 92 44
Fax: +90 (272) 246 28 69 e-mail: ccevik@aku.edu.tr

GİRİŞ

Kaplıca suları doğal su çevirimine bağlı oluşan, tedavi edici olduğu bilimsel olarak da düşünülen sulardır. Toprağın altında 18-34 dereceleri arasında bir sıcaklığa ulaşarak toprakta bulunan mineral maddeleri çözündürerek bileşimine katan bu sular, sonuçta yer yüzeyine çıkarırken basınçları ve sıcaklıkları azalır (Güler ve Çobanoğlu 1994). Kaplıca suları doğal yer yüzeyine çıkabildiği gibi, girişimsel yöntemlerle de çıkarılabilmektedir (Karagülle ve Doğan 2002).

Kaplıca tedavisi, termal tedavi; kaplıca sularının destekleyici veya koruyucu tedavi amacıyla banyo, içme ve buhar kürü gibi yöntemlerle kullanılmasıdır. Bu yöntemler, tedavi amacıyla çok eski zamanlardan beri kullanılmakta (Coruzzi ve ark. 2010), günümüzde de kullanım yaygınlığı gittikçe artmaktadır. Termal, mineralli sular ve çamurların deri, karaciğer, böbrekler, kemik, eklemler ve hareket sistemi ile sindirim sistemini ilgilendiren bazı rahatsızlıkların önlenmesi ve iyileşmesi amacıyla destekleyici bir yöntem olarak kullanımı dünyanın her yerinde mevcuttur (Coruzzi ve ark. 2010).

Kaplıca suyu kürleri; banyo uygulamaları, suyun içilmesi ve inhalasyon / soluma yöntemlerinden

biri veya birkaçı kullanılarak yapılmakta ve bu kürlerde ya suyun sıcaklığı ya da mineral ve kimyasal içeriği öne çıkarılmaktadır (Karagülle 2000). Ancak en yaygın olarak banyo kürleri kullanılmaktadır. Termal su banyoları belirli süre ve aralıklarla tekrarlayan termal banyo seansları şeklinde uygulanmaktadır ve bir dönem devam edilmektedir (Sezer 2004). İnhalasyon uygulamaları, haftada 3-4 defa 5-10 dakika kaplıca su buharının solunması şeklinde yapılmaktadır (Cimbiz ve ark. 2004). İçme kürü ise, daha önce mikrobiyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri ile radyoaktivite durumları saptanmış 10-34 °C arasındaki kaplıca sularının, aç karnına veya yemeklerden sonra değişen miktarlarda içilmesiyle yapılmaktadır. Sıklıkla uygulanan içme kürü günde 150-200 cc termal suyunun içilmesi şeklindedir (Cimbiz ve ark. 2004).

İçme kürlerinde kullanılan kaplıca sularının kimyasal içeriklerine göre kullanıldığı, çoğunlukla sindirim sistemi fonksiyonlarına ve dolaylı olarak da üriner sisteme ise etkilerinin olduğu, özellikle sindirim sisteminde mukozanın kimyasal ve fiziksel olarak uyarılması, resorpsiyonda değişme, sekretuar ve motorik reaksiyonlar, bağırsak florasında değişme gibi etkilerinin olduğu kaydedilmektedir (Karagülle ve Doğan 2002). Bu nedenle gastrointestinal patolojilerde, mide ülserinde, dispeptik yakınmalarda ve

karaciğer hastalıklarında kullanılmaktadır (Coruzzi ve ark. 2010). Özellikle bikarbonatlı suların asit sekresyonunu nötralize edebildiği bildirilmektedir (Petraccia ve ark. 2006).

Kaplıca sularının üriner sisteme olan etkileri arasında; renal yapı ve nefronların fiziksel ve kimyasal bir irritasyonla etkilenmesi, idrar yollarının direnaji ve boşaltılması, böbrek taşları oluşumunun önlenmesi, idrar içeriği değişimi gibi etkilerinin olabileceği ifade edilmektedir (Karagülle ve Doğan 2002). Bikarbonatlı suların diüretik etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Diüretik etkinin renal drenajı artırmasının primer etkileri arasında üriner sistem taşlarının uzaklaştırılması sayılabilir. Bu yolla aynı zamanda ürik asit ve üre nitrojen klirensi de hızlandırılmış olmaktadır (Petraccia ve ark. 2006). Ayrıca diüretik etkili suların düşük veya orta düzeyde mineral içerdiği belirtilmektedir (Petraccia ve ark. 2006). Ancak kaplıca sularının başta üriner sistem ve sindirim sistemi olmak üzere fizyolojik sistemlerdeki etkilerinin detayları, kalp, karaciğer gibi dokular ile kan dokusu üzerinde ne gibi değişikliklere yol açtığı konusunda çalışmalara ulaşılamamaktadır. Bu nedenle etkileri ve etki mekanizmaları tanımlanmış değildir.

Hücre ve dokular metabolik aktivite için oksijenli solunumla son ürün olarak su, CO₂ ve enerji oluştururken bu oksidatif fosforilasyon aşamalarının reaksiyon aralıklarında bazı ara metabolitler açığa çıkar ki biz bunlara serbest oksijen türleri, serbest radikaller gibi tanımlamalar yapmaktayız. Ancak açığa çıkan bu ara metabolitler, hücre içinde ve hücrelerarası sıvı ortamda, toplanarak, nötralize edilerek, stabil hale getirilirler. Radikal oksijen türlerini ve reaksiyonlarını inhibe eden bu sisteme antioksidan savunma adını veriyoruz (Gökpinar ve ark. 2006; Dündar ve Aslan 1999). Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması, endojen antioksidan kapasitenin artırılması gibi farklı yolları tek tek ya da eş zamanlı kullanarak oksidan-antioksidan dengesi korunmaya çalışır ve selüler homeostazisi sürdürür (Dündar ve Aslan 2000).

Kaplıca sularının içilmesinin oksidan-antioksidan dengede yol açabileceği olası değişikliklere yönelik araştırma sayısının diğer parametrelerdeki gibi oldukça kısıtlı olduğu görülmüştür. Bu nedenle, Afyonkarahisar halkı ve civar bölgelerden gelenlerin böbrek hastalıkları ve mide-bağırsak sorunlarının giderilmesi amacıyla içme kürü şeklinde yaygın olarak kullandığı, Gazlıgöl termal bölgesindeki "kokar su" olarak adlandırılan su kaynağı araştırılmıştır. Bu su kaynağından günlük alınan suların bir ay süreyle içilmesinin oksidan antioksidan denge, bazı biyokimyasal parametrelerle kalp, karaciğer ve böbrek dokularına etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Proje çalışmamız, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu tarafından verilen 08.04.2010 tarih ve 86 sayılı izin doğrultusunda tasarlanıp başlatılmıştır.

Çalışmada 32 adet 250-300 gr ağırlıklı, erkek, Sprague-Dawley rat kullanılmıştır. Ratlar kafeslerde 4'erli gruplar halinde, 12:12 aydınlık karanlık döngüsünde barındırılmıştır. Hayvanlar ad libitum olarak beslenmiştir. Hayvanlara verilen kaplıca suyu Afyonkarahisar ili Gazlıgöl Beldesi'ndeki "kokar su" adlı ile bilinen termal su kaynağından günlük olarak getirilmiş ve su hayvanların kullanımına hemen verilmiştir.

Çalışmamız kaplıca suyu içme kürünün etkileri yanı sıra klasik ve güçlü bir antioksidan olan C vitamini etkilerini de kıyaslamayı hedeflemektedir. Bu amaçla sularına 1gr/l vitamin C (askorbik asit, toz halinde) verilen bir deneme grubu da oluşturulmuş ve biyokimyasal etkileri değerlendirmeye çalışılmıştır.

Gazlıgöl bölgesi, Afyonkarahisar'ın yaklaşık 20 km kuzeyinde yer alan ve birinci derece termal alan olarak ruhsatlandırılmış tesislerin yer aldığı geniş bir alanı içermektedir. Çalışmada kullanılan su, yerel halktan ve ziyaretçilerden kaplıca suyu olarak yoğun talep gören "kokar su"dur. Suyun sıcaklığı 07 Aralık 2011 tarihinde saat 12:20 itibarıyla 18 °C olarak ölçülmüş ve alt sınırdaki bir termal su kaynağı olarak düşünülmüştür. Suyun kimyasal özellikleri Bursa – Gemlik Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkez Komutanlığı

Gıda Kontrol ve Araştırma Laboratuvarlarında yapılan analizler sonucunda belirlenmiş ve Tablo 1'de verilmiştir. Suyun radyoaktiflik niteliklerine ilişkin sonuçlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Anabilim Dalı Laboratuvarı, fiziksel ve mikrobiyolojik tablosu Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı verilerine dayanmaktadır. Yapılan analiz sonuçlarına göre kullandığımız su kaynağının mineralli sular kapsamında değerlendirilemeyeceği görülmüştür. Zira bir su örneğinin mineralli su olarak kabul edilebilmesi için litredeki mineral düzeyinin 1 gr veya üstünde olması gerekmektedir (Güler ve Çobanoğlu 1994).

Deney hayvanları 4 gruba ayrılmış ve her grupta 8 hayvan yer almıştır. Bir haftalık zaman zarfında taşıma stresinin kalkması ve hayvanların yeni bölgelerine adaptasyonları sağlandıktan sonra çalışma başlatılmış ve 30 gün boyunca aşağıdaki gruplara göre uygulama yapılmıştır.

1. Grup (Kontrol Grubu): Bu gruba içme suyu olarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Kampüsünde kullanılan şebeke suyu verilmiştir.

2. Grup (Kaplıca Suyu): Gazlıgöl bölgesindeki "kokar su" olarak tanımlanan termal su verilmiştir.

3. Grup (Vitamin C): Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Kampüsünde kullanılan şebeke suyuna 1 gr/lt C vitamini eklenerek verilmiştir.

4. Grup (Kaplıca Suyu + Vitamin C): Termal kaynaktan alınan suya 1gr/lt C vitamini eklenmiş ve bu gruptaki hayvanlara verilmiştir.

Bu uygulamalardan 30 gün sonra, 50 mg/kg Ketamin HCl+10 mg/kg Ksilazin HCl enjeksiyonu ile histopatolojik incelemede değerlendirilmek üzere böbrekleri ve intrakardiyal olarak da kanları alınmıştır. Kan, plazma için EDTA'lı (Etilendiamin tetraasetik asit) hemogram tüplerine, serum için ise kapaklı tüplere alınmıştır. Kan alındıktan hemen sonra 4°C'de 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma elde edilmiştir. Elde edilen serumda hemen Aspartat amino transaminaz (AST), Alanin amino transaminaz (ALT), Alkalin fosfat (ALP), Üre, Kan üre azotu (BUN), Kreatinin, Ürik asit, Total Kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserit, VLDL,

Demir, Nitrik Oksit parametreleri ölçülmüştür. Tam kandan eritrosit paketi hazırlanmış ve GSH, MDA, değeri ölçülmüştür. Böbrek dokuları ve total antioksidan aktivite için serumlar -20°C'de saklanmış ve daha sonra ölçülmüştür. Çinko ve bakır ISP yöntemi ile ölçülmüştür. Bu işlem

Tablo 1. Gazlıgöl Bölgesindeki "Kokar Su" Kaynağından Alınan Suyun Kimyasal, Mikrobiyolojik Özellikleri ve Radyoaktivite Durumu

KİMYASAL ANALİZ (mg/L)	BULUNAN DEĞER
pH	5,96
Elektriksel İletkenlik	1693
Potasyum	48,21
Amonyum	<0,02
Magnezyum	4,53
Kalsiyum	24,00
Mangan	0,11
Demir	0,18
Nitrit	0,41
Nitrat	0,064
Sülfat	0,195
Fosfor	0,023
Arsenik	0,015
Kadmiyum	<0,005
Krom	<0,001
Civa	<0,003
Nikel	<0,004
Kurşun	<0,010
Baryum	0,16
Bakır	<0,005
Çinko	<0,002
Kobalt	<0,001
Gümüş	0
Alüminyum	0,004
Renk*	Çok renkli
Bulanıklık (NTU)*	14.2
MİKROBİYOLOJİK ANALİZ*	
<i>Escherichia coli</i>	Sayılamayacak kadar çok
Toplam Koliform	Sayılamayacak kadar çok
RADYOAKTİVİTE	
Radon (Bq/L)	50.866

*Fiziksel ve Mikrobiyolojik bulgular Afyonkarahisar Valiliği Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı 08.12.2011 tarih, 3992 ve 1679 protokol numaralı ölçüm sonucu çalışmaya katılmıştır.

Ankara'da Düzen Laboratuvarından hizmet alınarak gerçekleştirilmiştir. AST, ALT, ALP, Üre, BUN, Kreatinin, Ürik asit, Total Kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserit, VLDL, Demir göstergeleri ise Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Spektrofotometrik yöntemle Cobas 6000 c-501 marka cihazda ticari kitler aracılığı ile ölçülmüştür.

Dokuda MDA tayini Okhawa ve arkadaşlarının (Okhawa ve ark. 1979), kanda MDA tayini ise Draper ve arkadaşlarının (Draper ve Hardley 1990), dokuda ve kanda GSH tayini Beutler'in (Beutler 1984), Nitrik Oksit tayini Miranda ve arkadaşlarının (Miranda ve ark. 2001), Total antioksidan aktivite tayini Koracevic ve ark. (Koracevic ve ark. 2001) metoduna göre belirlenmiştir.

Böbrek doku örnekleri tamponlu %10'luk formalinde tespit edilmiştir. Daha sonra otomatik doku takip cihazında (Leica TP 1020, Leica Microsystems, Nusloch, Germany) alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek hazırlanan parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınıp, hematoksilin-Eosin (HE) yöntemlerine göre boyanmıştır (Luna 1968). Boyamaları yapılan preparatlar, binoküler başlıklı ışık mikroskopunda (Olympus BX 51, Tokyo, Japan) incelenmiştir.

BULGULAR

Kaplıca suyu grubunda üre, kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin düzeyleri kontrol grubu değerleriyle aynı aralıkta; vitamin C ve kaplıca suyu + vit C gruplarında ise anlamlı düzeyde düşük olarak ölçülmüştür (p=0,003). Plazma trigliserit, HDL, VLDL ve AST düzeyleri kaplıca suyu içirilen grupta diğer gruplara göre istatistiksel anlamlılıkta artış göstermiş, ALT ve LDL değeri ise değişmemiştir (Tablo 2).

Glutatyon peroksidaz, transferaz ve redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde intraselüler

ve interselüler substrat olan redükte glutatyon (GSH) düzeyi kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda artmıştır. Böyle olmasına rağmen total antioksidan aktivite (TAOA) düzeyinin gruplarda istatistiksel önemde bir artış göstermediği izlenmiştir (Tablo 2).

Antioksidan parametrelerdeki bu verilere karşın oksidatif stresin en sık başvurulan göstergelerinden malondialdehit (MDA) düzeyi kontrol grubuna göre diğer grupların tümünde hafif bir artış temayülü göstermiş ancak bu meyil istatistiksel önemlilikte bulunmamıştır. Ancak, bir serbest radikal gibi davranan diğer oksidatif stres belirteci nitrik oksit (NO) kaplıca suyu grubu, C vitamini grubu ve kaplıca suyu + vit C verilen gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel önemlilik düzeyine sahip bir azalma göstermiştir (Tablo 2).

Kontrol verilerine göre bakıldığında plazma bakır seviyesinin C vitamini grubunda yüksek olduğu görülmektedir (p=0,002). Çinko düzeyi ise, kaplıca suyu + vit C grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Çalışmamızda plazma ölçümleri dışında dokularda oksidatif göstergelerden MDA ve antioksidan olarak da GSH miktarları ölçülmüştür. Karaciğer ve böbrek dokusu MDA ve GSH ölçüm sonuçları, bu dokularda GSH ve MDA düzeylerinin istatistiksel bir değişiklik göstermediğini ortaya koymuştur. Kaplıca suyu + vit C grubuna ait kalp dokusu MDA ölçümü bu grupta anlamlı bir artışa işaret etmiştir (p=0,004). GSH düzeyi ise değişmemiştir (Tablo 3).

Histopatolojik araştırma, denemede kullandığımız su kaynağının özellikle böbrek taşı sorunlarını giderme amaçlı kullanıldığı bilgisi nedeniyle sadece böbrek dokusunda yapılmıştır. Gruplara ait böbrek dokusu histopatolojik incelemesinde kaplıca suyu verilen grupta Bowman aralığında genişleme tespit edilmiştir. Kaplıca suyu + C vitamini grubu verilerinde bu genişlemenin olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 2. Kaplıca Suyu ve Vitamin C Uygulamalardan Sonra Kan Parametreleri

	Kontrol MEANS ±SE	Kaplıca Suyu MEANS ±SE	Vitamin C MEANS ±SE	Kaplıca Suyu + Vit C MEANS ±SE	P
ALT (U/L)	81,02±4,52	83,36±5,48	86,63±9,42	78,31±12,54	0,920
AST(U/L)	206,51±15,94 ^b	280,63±36,19 ^a	187,00±25,83 ^b	174,10±12,75 ^b	0,023
KREATİNİ N(mg/dL)	0,42±0,01 ^a	0,45±0,01 ^a	0,36±0,01 ^b	0,32±0,01 ^b	0,000
ÜRE(mg/dL)	44,31±1,43 ^a	44,07±1,73 ^a	37,61±1,98 ^b	36,22±1,72 ^b	0,003
BUN(mg/dL)	20,71±0,67 ^a	20,60±0,81 ^a	17,58±0,93 ^b	16,93±0,81 ^b	0,003
T.KOL(mg/dL)	66,31±6,29 ^{ab}	75,49±4,81 ^a	59,75±4,07 ^b	58,01±2,52 ^b	0,051
ÜRİKASİT(mg/dL)	2,04±0,14	2,88±0,38	2,61±0,29	2,91±0,30	0,146
GSH(g/L)	8,08±1,06 ^b	17,31±4,79 ^a	19,75±1,99 ^a	17,14±1,11 ^a	0,026
MDA(nmol/mL)	2,25±0,41	3,30±0,74	2,33±0,32	2,31±0,08	0,338
TRİGLİSERİT(mg/dL)	58,38±9,85 ^b	100,46±14,15 ^a	65,13±9,54 ^b	49,68±3,59 ^b	0,007
HDL(mg/dL)	51,01±4,47 ^{ab}	61,13±2,81 ^a	46,50±4,65 ^b	44,27±2,06 ^b	0,015
LDL(mg/dL)	16,85±2,83	14,95±1,08	12,65±1,04	14,35±0,70	0,358
VLDL(mg/dL)	11,68±1,97 ^b	20,09±2,83 ^a	13,03±1,91 ^b	9,94±0,72 ^b	0,007
DEMİR(µg/dL)	210,76±9,83	230,14±7,10	196,58±15,28	238,19±13,42	0,078
ALP(U/L)	140,50±11,92	175,25±17,76	160,63±21,74	178,63±16,02	0,401
NO(µmol/L)	15,87±3,32 ^a	6,63±0,92 ^b	8,97±0,97 ^b	9,33±1,46 ^b	0,014
BAKİR(µg/dL)	140,63±4,59 ^b	133,13±6,54 ^b	234,00±34,84 ^a	168,00±2,41 ^b	0,002
ÇİNKO(µg/dL)	141,25±8,49 ^b	156,88±3,13 ^{ab}	131,88±11,72 ^b	173,75±9,29 ^a	0,012
TAOA(mmol/L)	1,05±0,01	1,09±0,01	1,05±0,02	1,07±0,00	0,336

Tablo 3. Deneysel Uygulamalar Sonunda Karaciğer, Böbrek ve Kalp dokusunda GSH (U/g doku) ve MDA (nmol/g doku) Düzeyleri

	Kontrol MEANS ±SE	Kaplıca suyu MEANS ±SE	Vitamin C MEANS ±SE	Kaplıca Suyu + Vit C MEANS ±SE	P
Böbrek dokusu GSH	1,24 ±0,22	1,25±0,14	1,19±0,19	1,33±0,17	0,964
Karaciğer dokusu GSH	1,55±0,14	1,52±0,21	1,13±0,09	1,88±0,59	0,464
Kalp kası GSH	2,11±,30	1,69±,19	1,92±,10	1,85±,23	0,617
Böbrek dokusu MDA	3,33±0,70	3,04±0,46	4,91±0,86	4,37±0,82	0,253
Karaciğer dokusu MDA	0,71±0,12	0,89±0,07	0,69±0,13	0,87±0,11	0,499
Kalp kası MDA	0,63±0,08 ^b	0,53±0,09 ^b	0,80±0,08 ^{ab}	1,10±0,14 ^a	0,004

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kaplıca sularının içme kürü olarak kullanılmasının fizyolojik ve biyokimyasal göstergeler üzerine etkileri ile ilgili yapmış olduğumuz literatür taramalarında, serum lipit ve antioksidan göstergelerin araştırıldığı bazı çalışmalara ulaşılmış (Toussaint ve ark 1986; Benedetti ve ark. 2009), ancak araştırmamızda temel teşkil eden oksidatif ve antioksidan göstergeler ile bazı biyokimyasal parametrelerin araştırıldığı çalışmalara rastlanılamamıştır.

İçme kürlerine ilginin giderek arttığı göz önüne alındığında, yine bölgemizde yoğun olarak ilgi duyulan bir termal su kaynağının varlığı düşünüldüğünde bu uygulamaların etkilerinin araştırılması gerektiği düşünüldü. Yine eğer olası bir olumlu etki varsa güçlü ve klasik bir antioksidan olan C vitamini etkisiyle içme kürünün etkisini karşılaştırmak, hatta içme kürü ve C vitamini birlikte uygulanmasıyla nasıl bir sonuç getireceğini literatürlerde araştırdığımızda karşımıza neredeyse hiç veri çıkmadı diyebiliriz.

Çalışmamızda C vitamini güçlü bir antioksidan etki göstererek, C vitamini eklenen hem normal

şebeke suyu hem de termal nitelikli su verilen gruplarda AST düzeyini düşürdüğü gözlemlendi. Kullandığımız su kaynağının AST düzeyleri açısından bakıldığında normalden uzaklaştırıcı etkisi olduğu söylenebilir.

Çalışma sırasında ulaştığımız veriler kullanılan kaplıca suyu kaynağının termal bölgede ve termal nitelikte olsa da mikrobiyolojik açıdan elverişli olmadığını (Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı sonuçları) göstermiştir. Ancak suyumuz kokusu, fiziksel özellikleriyle bir kaplıca suyu niteliğini taşıdığından çalışma sürdürülmüş hatta bu bağlamda bölgesel anlamda önemli verilere de ulaşılmıştır.

Termal sularla ilgili bazı araştırmalar, bikarbonatlı suların diüretik etki gösterdiğini ileri sürmektedir (Petraccia ve ark. 2006). Diüretik etkinin renal drenajı artırmasının primer etkileri arasında üriner sistem taşlarının uzaklaştırılması sayılabilir. Bu yolla aynı zamanda ürik asit ve üre nitrojen klirensi de hızlandırılmış olur (Petraccia ve ark. 2006). Çalışmada kullandığımız termal nitelikteki su tek başına uygulandığında böbrek fonksiyon göstergeleri olan üre, BUN, kreatinin değerlerini değiştirici bir etki göstermemiştir. Ancak C vitamini verilen gruplarda üre, BUN, ve kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamda bir düşüş gözlenmiştir. Uygulamamızdaki süre, dozaj ve içme kürü miktarları göz önüne alındığında C vitamini'nin kaplıca suyuna göre daha etkili bir destek sağladığı düşünülebilir.

Yapılan bir çalışmada (Toussaint ve ark 1986) sülfürce zengin termal suların uzun süre kullanılmasından sonra kan kolesterol düzeyinin azaldığı ve HDL kolesterol seviyesinin arttığı bildirilmiş ve sonuç olarak sülfürlü termal suların kan kolesterol düzeyini azaltmada olumlu etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. Söz konusu araştırmanın HDL kolesterol seviyesi artışıyla ilgili bulguları çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda kullanılan su kaynağından alınırken aşırı derecede bir "çürük yumurta kokusu"na sahiptir. Bu kokunun kaynağı kükürtlü bileşikler ise, bu benzerlik daha anlamlı hale gelir. Ancak bizim çalışmamızda kaplıca suyu grubunda total kolesterol, trigliserit, VLDL değerleri de artmıştır. Vitamin C uygulaması ise bu artışı önlemiş görünmektedir. Eğer öyleyse, kaplıca suyu içme küründe vitamin C desteği

önemli kabul edilebilir. C vitamini'nin kolesterol düzeyini düşürdüğü izlenen bu sürecin hangi mekanizmayla gerçekleştiğine ilişkin bir bakış açısı ileri sürülemez. Bütün bunlardan sonra; içme suyu kürünün plazma lipid parametrelerinde arzulanmayan sonuçlar oluşturmasına rağmen HDL düzeyini arttırdığı görülmüştür. Kolesterol artışı depo yağların mobilize edilmesiyle ilgili bir süreçten kaynaklanmış da olabilir. Bu durumda sonuçlar daha anlamlı olarak görülebilir.

Grupların histopatolojik veri değerlendirmesinde kaplıca suyu içirilen grupta renal alanda bowman kapsülü ile glomerül arasındaki açıklığın arttığı görülmektedir. Bölgede bu suyun başlıca kullanım alanının böbrek taşı düşürebilmek olduğu göz önüne alındığında nefrondan içerik geçirme oranının yükselmesinin bu amaca hizmet ettiği düşünülebilir. Kaplıca suyu yanı sıra C vitamini desteğinin bu genişliği kontrol grubu seviyesine çektiği ve böylelikle böbrek parankimini desteklediği görülmektedir. Histopatolojik bulgularda dikkat çeken ve açıklayamadığımız nokta ise Afyon Kocatepe Üniversitesi ANS Kampüsünde kullanılan şebeke suyuna C vitamini desteği uygulanmış grupta görülen yangı (nefritis) ve tübüllerde vakuoler dejenerasyona kadar giden bir hasardır. Bu sonuca yol açan mekanizma aydınlatılabilmemiş olmadığı gibi, bu tabloyu değerlendirmek hususunda bir kanaat de oluşturulamamıştır (Figür 1).

Çalışmamızda C vitamini grubunda serum bakır düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yüksek metal bağlama kapasitesine sahip olan metalotionin, karaciğer hücrelerinde bakırın depolanmasında görev alır. Ancak bazı çalışmalarda, askorbik asidin ortamdaki bakırın metalotioninlere bağlanmasında bozukluklara yol açtığı belirtilmektedir (Doğanay 1996). Bu yükseliş askorbik asidin bakırın metalotioninlere bağlanmasını engelleyerek depolanmasını azaltması ve bu yolla plazma bakır düzeylerini artırmış olması ile açıklanabilir. Süperoksit dismutaz gibi pek çok antioksidan enzim ve mekanizmanın bakır desteğinde daha güçlü çalıştığı göz önüne alındığında C vitamini grubundaki bu tablo arzulan bir sonuç olarak okunabilir.

Çinko düzeyleri değerlendirildiğinde; kaplıca suyu + C vitamini uygulanan deney grubunda plazma çinko seviyesinin diğer gruplardan yüksek olduğu görülmektedir. Bu artma antioksidan enzim ve reaksiyonlara olan gereksinim nedeniyle olabilir (Doğanay 1996). Bir başka mekanizma ise; C vitamini'nin, bakır bağlanmasında olduğu gibi metallothionein çinko bağlantısını engelleyebileceğidir (Doğanay 1996). Böylelikle de plazma çinko düzeyleri artmış olabilir. Düşünülebilecek bir diğer yol; plazma proteinlerinin histidin, glutamin, sistin ve lizin gruplarının da çinko bağlama yeteneği olduğunun ileri sürülmüş olmasıdır (Kara 2007). Suyun kimyasal ve radyoaktif yapısı çinko emilim aktiviteörleri olan pikolonik asit, sitrat ve glisin, histidin, liasin, sistein ve methionin gibi aminoasitlerle etkileşime girerek ya da fitik ve oksalik asit, selenyum, demir ve kalsiyum gibi emilim engelleyicileri etkileyerek serum çinko düzeyini artırmış olabilir.

Merakla beklediğimiz bulgulardan birisi de oksidatif stresin yaygın kullanılan göstergelerinden MDA seviyeleridir. Kan MDA düzeyinin grupların hiç birinde istatistiksel olarak değişiklik göstermediği, hatta kontrol grubu dışındaki gruplarda bir miktar arttığı görülmüştür. Kaplıca suyu ve C vitamini'nin karaciğer ve böbrek dokusunda da bir MDA azalması sağlamadığı görülmüştür. Hatta kalp kasında kaplıca suyu + C vitamini verilen grupta MDA düzeylerinin önemli ölçüde arttığı dikkat çekmektedir. Bu verilerden; içme kürünün metabolik süreci aşırı hızlandırmış olabileceği, bu sürecin bir ürünü olarak da MDA artışının geliştiği, C vitamini'nin bu süreci kontrol grubu seviyelerine çekmede başarılı olamadığı söylenebilir. Ancak araştırmamızda ölçülen bir diğer oksidatif gösterge NO'dur ki; NO sadece kontrol grubunda yüksek olarak bulunmuştur. Bir diğer deyişle kaplıca suyu içme kürü ve vitamin C uygulamaları NO seviyesini azaltmıştır. Dolayısıyla, oksidatif stresin azaltılması için bir mekanizmanın çalıştığı, ancak bu sürecin ortamdaki tüm oksidatif ürünlerin toplanmasına yetmediği düşünülebilir. Zira bir reaktif oksijen metaboliti olan nitrik oksit, çoğu zaman karşımıza oksidatif stres faktörü olarak çıkmaktadır. Çalışmamızda nitrik oksitin düşük çıktığı gruplarda GSH'nin artmış olması dikkat çekmektedir. GSH, nitrik oksit dahil ortamdaki

reaktif ürünleri nötralize etmekte önemli bir substrattır (Dündar ve Aslan 2000). Benedetti ve arkadaşları (Benedetti ve ark., 2009) sülfürlü termal suların lipid ve protein oksidasyonuna karşı hücreleri ve organizmayı koruduğu ve total antioksidan aktiviteyi arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Paralel bir şekilde çalışmamızda antioksidan göstergelerden GSH kaplıca suyu grubu, C vitamini grubu ve kaplıca suyu + C vitamini gruplarında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar kaplıca suyu içme kürünün, C vitamini ve ikisinin birlikte uygulanmasının antioksidan bir destek sağlamada etkili olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

1- Termal nitelikli kaplıca suyu içme kürünün uygulama zorlukları göz önüne alındığında antioksidan bir madde ile kullanımının fizyolojik süreçler için etkili olduğu söylenebilir. Ancak hangi antioksidanlarla sinerjik, hangileri ile antagonist bir etki mekanizması oluşturduğunun araştırılması gerekmektedir.

2- İster mineralli su, ister termal su özelliğinde olsun suların içme kürü olarak yararlanılması düşünüldüğünde, su kaynağının mutlaka ruhsatlı, bir kaynak olması, detaylı fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik analizlerin güvenli bir biçimde yapılmış olması önemsenmelidir. Kaplıca veya termal su kaynağı olarak kabul edilen tüm kaynakların, fiziksel, kimyasal ve radyoaktivite özellikleri çok şeffaf ve hassas olarak saptanmalıdır. Sadece içme kürü için uygun özelliklere sahip suların içme küründe kullanılması sağlanmalıdır. Bu nedenle tüm termal ve mineralli su kaynaklarının içimi ile ilgili çalışmaların yapılması oldukça önemlidir.

3- Radyoaktivite ve biyokimyasal özellikleri ile mikrobiyolojik içeriği uygun olmayan suların uzun süre kullanımı kalp dokusunda haraplanmaya neden olabilir. Yine, güvenli kullanım dozu ve doku spesifik yapıları bilinmeyen antioksidan maddelerin kullanımları ile oksidatif stres ya da oksidatif strese yol açan bir etki ile doku harabiyetine neden olabileceği düşünülmelidir.

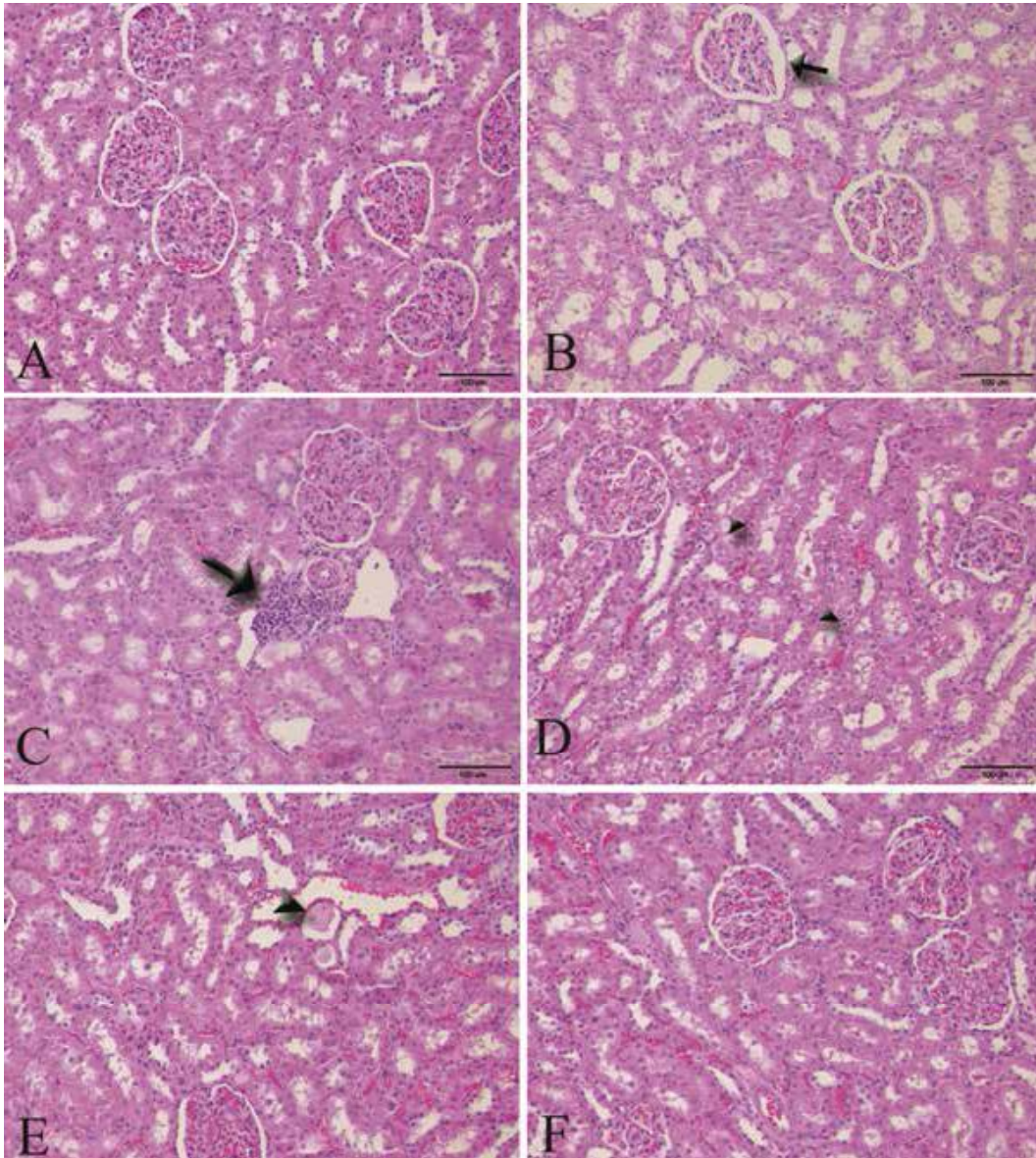
4- Verilerimiz doğrultusunda; ratlarda 1gr/lt dozdaki C vitamini güçlü bir antioksidan etki göstermiştir. Ancak bu etkisi her noktada görülmemiştir. C vitamini'nin günlük alımı içme kürünün olası istenmeyen etkilerini önlemede

önemli olabilir. Doku örnekleri göz önüne alındığında kaplıca suyu ile birlikte aynı miktarda C vitamini uygulamasının kalp dokusunda oksidatif ürünlerin düzeyini önemli düzeyde arttırmıştır. İşte bu tablonun mekanizması yani vitamin C'nin dokudaki bu prooksidan etki mekanizması aydınlatılmalıdır.

5- Çalışmada kullandığımız termal su kaynağı Afyonkarahisar bölgesinde "kokar su" olarak bilinen, halkın içme kürü uygulamak üzere

oldukça sık başvurduğu bir sudur. Ancak bu suyun mikrobiyolojik testlerde uygun içeriğe sahip olmadığı görüldüğünden resmi kurumlarca kullanıma açılmamalıdır. Su kaynağının uygun koşullar sağlanıp hijyenik hale getirildikten sonra kullanıma açılması bu sağlanamıyorsa kapatılması önerilebilir.

6- Bu bağlamda, bölgede var olan lisanslı termal ve mineral sular ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Figür 1 A.Kontrol grubu böbrek dokusu histopatolojik görünüm: Normal. B. Kaplıca suyu grubu böbrek dokusu histopatolojik görünüm: Bowman aralığında genişleme (ok). C. C vitamini grubu böbrek histopatolojik görünüm: Fokal intersitisyel nefrit (ok). D. C vitamini grubu böbrek dokusu histopatolojik görünüm: Tubuluslarda vakuoler dejenerasyon (ok başı). E. C vitamini grubu böbrek dokusu histopatolojik görünümü: Hyalin silindiri (ok başı). F. Kaplıca suyu + C vitamini grubu böbrek histopatolojik görünümü: Normal (HxE)

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: 09.VF.20) tarafından desteklenmiştir

KAYNAKLAR

- Benedetti S, Benvenuti F, Nappi G, Fortunati NA, Marino L, Aureli T, De Luca S, Pagliarini S, Canestrari F. 2009. Antioxidative effects of sulfurous mineral water: protection against lipid and protein oxidation. *European Journal Of Clinical Nutrition*, 63(1):106.
- Beutler E. 1984. *Red cell Metabolism*. 3rd. Ed., Orlando: Grune and Stratton.
- Cımbız A, Beydemir F, Manisalıgil Ü, Dayıoğlu H. 2004. Kaplıca Tedavisinin Akut Kardiyopulmoner Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6:28-29.
- Coruzzi G, Adami M, Pozzoli C, Solenghi E Grandi D. 2010. Functional and Histologic Assessment of Rat Gastric Mucosa after Chronic Treatment with Sulphurous Thermal Water. *Pharmacology*, 85:146-152.
- Doğanay S. 1996. İzmir Bölgesi Koyunlarında Kan Serumu Bakır, Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi ve Çinko Düzeylerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Draper HH, Hardley M. 1990. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 186: 421-431.
- Dündar Y, Aslan R. 1999. Hücre Moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. *Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2): 134-142.
- Dündar Y, Aslan R. 2000. Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. S.10-11.
- Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. 2006. Algal Antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 23:85-89.
- Güler Ç, Çobanoğlu Z. 1994. Spor ve Rekreasyon Çevresi. *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi*, 34: 26.
- Kara E. 2007. Genç Güreşçilerde Egzersizin ve Egzersizde Çinko Uygulamasının Antioksidan Aktivite Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Karagülle MZ, Doğan M. 2002. Kaplıca Tıbbı ve Türkiye Kaplıca Rehberi, S: 23,30,31.
- Karagülle MZ, Karagülle M. 2000. Yaşlılıkta Balneoterapi ve Kaplıca Tedavisi. *Türk Geriatri Dergisi*, 3: 120.
- Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. 2001. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*, 54: 356-361.
- Luna, LG. 1968. *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, 3rd Ed., mcgraw-Hill Book Co., New York, pp. 32-46.
- Miranda KM, Espey MG, Wink DA. 2001. Rapid, simple spectrophotometric method for detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 5: 62-71.
- Ohkawa, H, Onishi N, Yagi K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95:351-358.
- Petraccia L, Liberati GG, Masciullo SSG, Grassi MM, Fraioli AA. 2006. Water, Mineral Water and Health. *Clinical Nutrition*, 25: 377-385.
- Sezer E. 2004. Bursa Kükürtlü Kaplıcalarının Tarihsel Gelişimi ve Türk Tıp Tarihi Açısından Önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*, 12: 189.
- Toussaint C, Peuchant E, Nguyen BC, Jensen R, Canellas J. 1986. Influence Of Calcic and Magnesium Sulphurous Thermal Water On The Metabolism Of Lipoproteins In The Rat. *Arch Int Physiol Biochim* 94(2):65-67.